

KARACİĞER VE BÖBREK DOKUSUNDA RANİTİDİNİN DEJENERATİF ETKİSİNE KARŞI KARNİTİNİN KORUYUCU ROLÜ

Dr.Leyla CANPOLAT *

Ranitidin mide ülserlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan H₂ reseptör blokörüdür. Ranitidin karaciğerde hepatotoksik, böbrekte nefrotoksik etki gösterir. Bununla birlikte, karnitin uygulamasının, karaciğer ve böbrekte dejenerasyonu azaltacağı düşünülür. Mevcut çalışmada, ranitidinle indüklenmiş karaciğer ve böbrek hasarına karşı karnitin'in etkisi ergin Wistar sıçanlarda araştırıldı. Beş gruptan ibaret her bir grupta altı adet hayvan olmak üzere, kontrol; iki ay ranitidin (10 mg/mg i.m.), bir ay ranitidin (10 mg/mg i.m.)+ suya karıştırılmış olarak Karnitin (20 mg/kg); iki ay normal diet gruplarına ayrıldı. Ranitidin'le indüklenmiş hepatotoksisiteye bağlı olarak karaciğerde, Kupffer hücre proliferasyonu, yağlanma ve mononükleer hücre infiltrasyonları gözlemlendi. Böbrek korteks ve medüllasında ise belirgin mononükleer hücreli inflamatuvar interstisyel infiltrasyon ve interstisyel kanama alanlarının oluşumu mevcuttu. Karnitin uygulanan gruplarda, karaciğer ve böbreğin prognozu tamamen önemli ölçüde değiştirilemedi, hasar kaldı. Buna rağmen karnitin uygulanan her iki grupta dejenerasyon önemli ölçüde azalmıştı. Ranitidin uygulamasını takiben normal diyetle beslenen grupta ise dokular karnitin uygulanmış gruplara benzer bulgular gösterdi.

Anahtar kelimeler: Ranitidin, karnitin, böbrek, karaciğer, yapı, mikroskopi.

Protective role of carnitine against degenerative effect of ranitidine in liver and kidney tissues

Ranitidine are widely prescribed H₂ receptor antagonists used in treatment of acid-peptic disorder ranitidine shows hepatotoxic effect in the liver and the kidney. Therefore, carnitine administration can be considered when the degeneration is limited to the liver and the kidney. In this study ranitidine-induced liver and kidney damages were investigated in adult Wistar rats. We utilized five groups as the control; ranitidine (10 mg/mg i.m.) for two months; ranitidine (10 mg/mg i.m.)+ carnitine (20mg/kg) mixed with water for one month; ranitidine+carnitine at the same doses for two months, and normal diet following ranitidine treated for two months, each group having 6 animals. In the hepatotoxicity induced by ranitidine, there were Kupffer cell proliferation, fatty infiltration, mononuclear cell infiltration. In the cortex and medulla of the kidney there were inflammatory interstitial bleeding areas. In the groups treated with carnitine, the prognosis of the liver and the kidney could not be significantly changed. However, degeneration had been significantly decreased in both of the groups treated with carnitine. The tissues in the group having normal diet following ranitidine administration have shown similar changes to the groups with carnitine administration.

Key words: Ranitidine, carnitine, kidney, liver, structure, microscopy

* Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim
Dalı
ELAZIĞ

Yazışma Adresi:
Dr.Leyla CANPOLAT
Fırat Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Histoloji ve
Embriyoloji Anabilim Dalı
ELAZIĞ

Canpolat

H₂ reseptör antagonisti olan ranitidin gastrik asit sekresyonunu inhibe eden farmakolojik etken bir maddedir. Çeşitli nedenlere bağlı, stresin aktive ettiği gastrointestinal kanamaları önlemek için yaygın olarak kullanılır. Buna rağmen ranitidin tedavisinden sonra gelişen karaciğer hastalıkları hakkında biyokimyasal ve morfolojik raporlar bulunmaktadır^{1,2,3}.

Ranitidin'in gastrik asit sekresyonunu inhibe eden cimetidin gibi diğer ilaçlara kıyasla, terapötik dozlarının, insanda karaciğer metabolizmasını önemli ölçüde etkilemediği bildirilmiştir^{4,5}. İlacın farklı farmakolojik dozları ve konsantrasyonlarına bağlı olarak yapılan deneysel çalışmalarda çelişkili sonuçlar gözlenmektedir. H₂ reseptör blokörü olan ranitidinle, son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalarda, daha potent H₂ reseptör blokörü olduğu ve yan etkilerinin daha az olduğu, özellikle karaciğerde daha az hepatotoksitesi olduğu ileri sürülmektedir⁶. Gerçekten de, ranitidin'in indüklediği karaciğer hasarı, bilimsel verileri olmaksızın, Avustralyalı dahiliyecinin rapor ettiği bir vaka hariç, henüz tanımlanmış değildir⁷. Keza başka bir araştırmacı, ranitidin'in böbrekte interstisyel nefriti indüklediğini bildirmiştir⁸.

Karnitin, uzun zincirli yağ asitlerinin B oksidasyonuna katılmış belirsiz bir moleküldür. Karnitin, iç mitokondri membranına uzun zincirli yağ asitlerinin transportu için esastır. Mitokondrial matrikste B oksidasyonu meydana gelir⁹. Karnitin karaciğer ve böbrekte az miktarlarda da beyinde mevcuttur¹⁰. Karaciğer hasarı ve siroz durumunda, plasma karnitin düzeyleri yüksek bulunmuştur¹¹.

Bu çalışmanın amacı, ranitidin'in karaciğer ve böbrekte meydana getirdiği değişiklikleri belirlemek ve dokularda meydana gelebilecek hasarı karnitin'in koruyucu rolü ile önlemektir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma için 30 sağlıklı ergin Wistar albino erkek sıçanlar kullanıldı. Deneyin başlangıcında, tüm hayvanlar aynı yerde barındırıldı ve standart fabrika pelet yemi ve çeşme suyu ile 15 gün beslendi. Hayvanlar 5 gruba ayrıldı, her grupta 6 hayvan bulunuyordu.

Grup I: Kontrol, normal yem ve su ile beslendi.

Grup II: Ranitidin (10 mg/mg i.m.) iki ay injekte edildi,

Grup III: Ranitidin (10 mg/mg i.m.)+karnitin (20 mg/kg suda çözülerek, oral yolla) bir ay verildi,

Grup IV: Ranitidin (10 mg/mg i.m.)+karnitin (20mg/kg suda çözülerek, oral yolla) iki ay verildi,

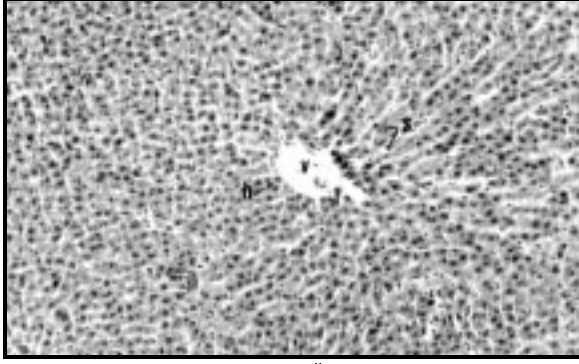
Grup V: İki ay ranitidin (10mg/mg i.m.)+ iki ay normal diyet (pelet yem ve çeşme suyu) uygulandı.

Deneyin sonunda hayvanlar yüksek doz eter anesteziyle sakrifiye edildi. Karaciğer ve böbrek dokuları tüm hayvanlardan alındı, % 10'luk nötral formalin ile dokular tesbit edildi. Rutin histolojik doku takip prosedürü uygulandı. Dokular, 5 mm kalınlığında mikrotomla kesildikten sonra Hematoksilen-Eozin (H.E.), PAS boyası ve Masson Trichrome boyası ile boyandı. Boyalı preparatlar incelendi ve BH-2 Olympus fotomikroskobu ile görüntüleri alındı. Ayrıca, Kupffer hücre sayımı için morfometrik çalışma, mikroskop okülerine uyarlanan eye-piece graticula ve X40 büyütme objektifi vasıtasıyla, klasik karaciğer lobülünün her üç zonunun 100 değişik alanından sayılarak alındı.

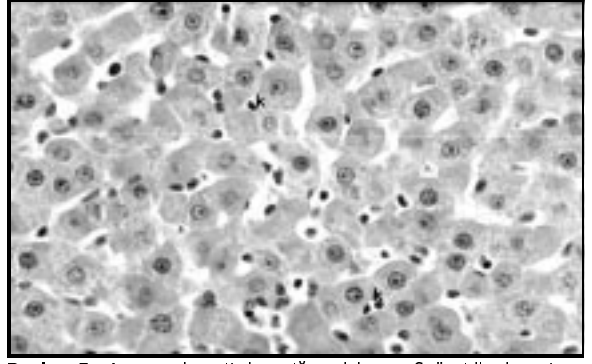
BULGULAR

Kontrol grubuna ait sıçan karaciğerinin parafin kesitlerinde normal yapı gözlemlendi (Resim 1). II. grupta, karaciğer dokusunda, hepatositlerde erime, kordonsal dizilim bozukluğu (Resim 2,3) çekirdeklerin farklı büyüklüklerde olması (Resim 3,4) çekirdekte kromatin yoğunlaşması ve düzensizliği, (Resim 4) dokuda Kupffer hücre aktivasyonu (Resim 3,5) ve infiltrasyonu (Resim 6) gibi bulguların yanı sıra, ayrıca hepatosit sitoplazmasında yağ vakuelleri gözlemlendi (Resim 4,7). Özellikle sentral ven çevresindeki hepatositlerde bozulma, sinüzoidlerde genişleme, mononükleer hücre infiltrasyonu mevcuttu (Resim 8). PAS boyamasıyla, perisentral hepatositlerde diffüz glikojen partikülleri, PAS pozitif pembe boyanırken, portal sahanın çeresindeki karaciğer hücrelerinin büyük kümeler halinde boyandığı gözlemlendi (Resim 9). III, IV ve V. gruplarda dejeneratif değişiklikler, kısmen azalüyordu. Bazı alanlarda nadir olmakla birlikte hücre infiltrasyonları ve Kupffer hücre aktivasyonu mevcuttu. Yağlanma gözlenmiyordu (Resim 10). V. grupta dokular III ve IV. Gruplara kıyasla biraz daha normale yakın

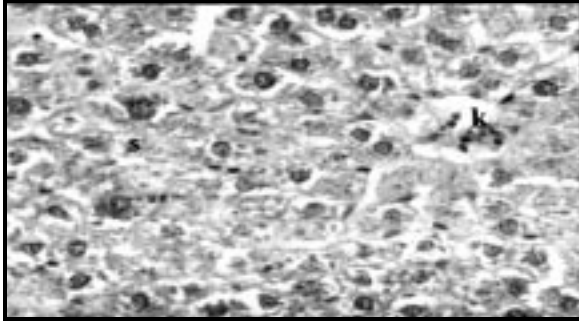
Karaciğer ve böbrek dokusunda ranitidin dejeneratif etkisine karşı karnitinin koruyucu rolü



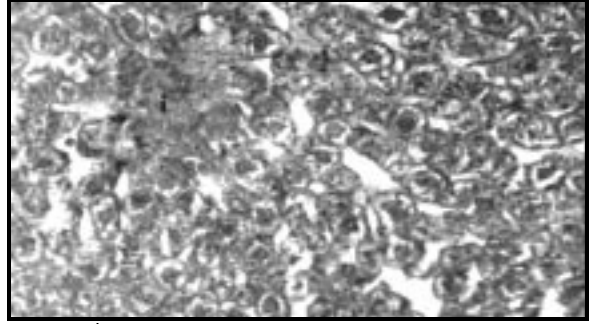
Resim 1. Kontrol grubuna ait karaciğer dokusu. V: sentral ven, h: hepatosit, s: sinüzoid. Demirli Hematoksilen-Eozin. X10.



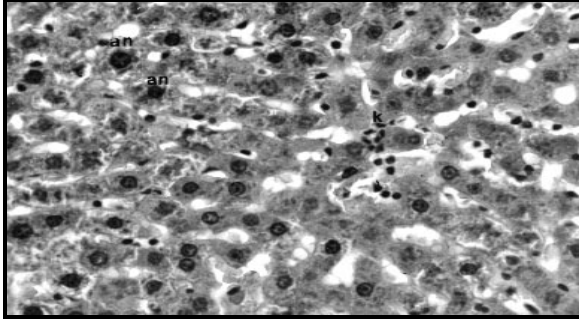
Resim 5. Aynı gruba ait karaciğer dokusu. Sinüzoidlerde artmış sayıda kupffer hücreleri (k). PAS.X40.



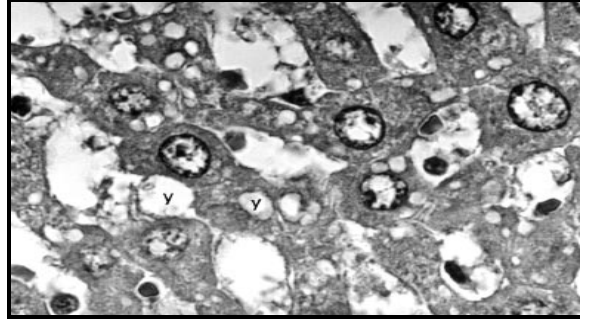
Resim 2. Ranitidin uygulanmış deney grubuna ait karaciğer dokusu. Karaciğer hücrelerinde (s:sitoplazma), kodonsal dizilim bozukluğu görülmektedir. k: kupffer hücreleri. Hematoksilen-Eozin. X40.



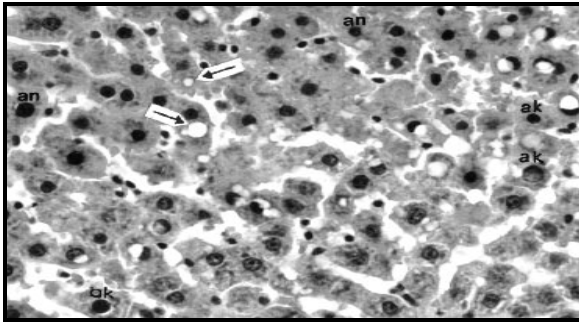
Resim 6. İki ay Ranitidin uygulanmış karaciğer dokusu. Kupffer hücre infiltrasyonu bariz olarak gözlenmektedir (i). Üçlü boyama. X20.



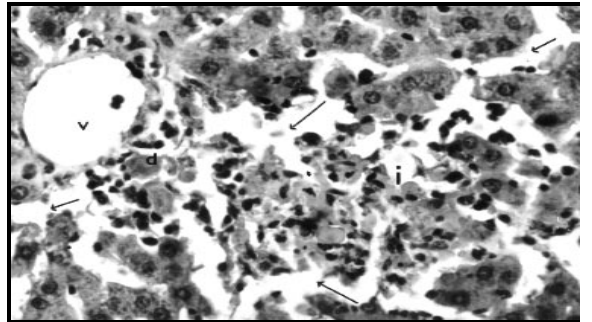
Resim 3. Ranitidin uygulanmış deney grubuna ait karaciğer dokusu. Karaciğer hücrelerinin çekirdekleri farklı büyüklüklerde (anizotizis) görülmektedir (an). Sinüzoidlerde genişleme ve kupffer hücrelerinde (k) artış dikkati çekmektedir. PAS. X40.



Resim 7. İki ay Ranitidin uygulanmış deney grubuna ait karaciğer dokusu. Alkole muamele sonucu, dokudaki yağlanmanın yerini alan yağ vakuolleri (y). Demirli H.E. X100.

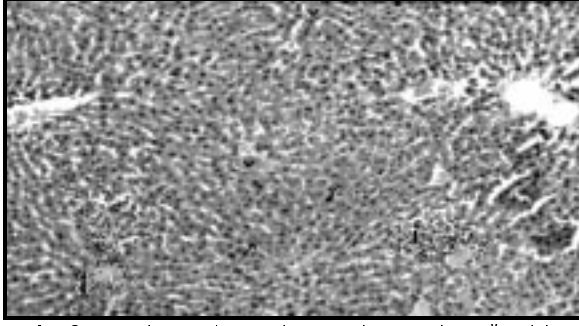


Resim 4. Ranitidin uygulanmış deney grubuna ait karaciğer dokusu. Farklı büyüklüklerdeki hepatosit çekirdekleri (anizotizis) (an), farklı yoğunlukta kromatin içerikli hücre çekirdekleri (ak) ve dokudaki yağ vakuolleri (oklar) belirgin. H.E. X40.

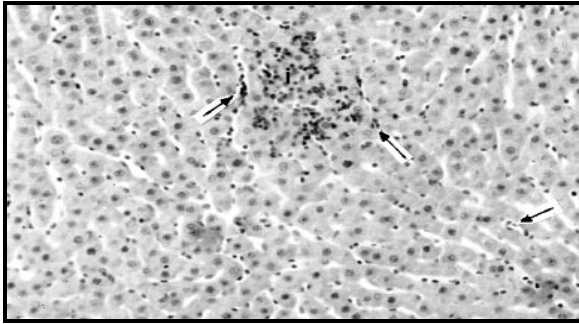


Resim 8. Ranitidin uygulanmış deney grubunda vena sentralis (v) etrafında mononükleer hücre infiltrasyonu (i) ve sinüzoidlerde genilemeler (oklar) mevcuttur. H.E. 40.

Canpolat



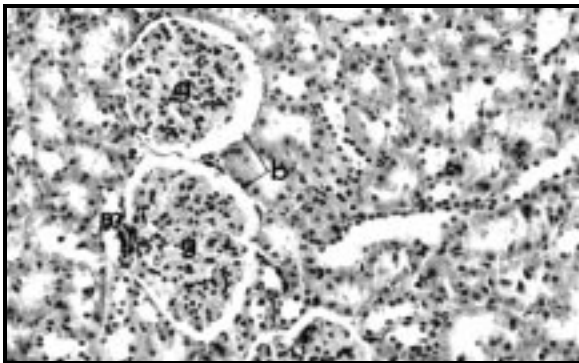
Resim 9. Ranitidin uygulanmış deney grubuna ait karaciğer dokusu Vena sentralis (v) etrafında hücre artımı (i). Perisentral hepatositlerde glikojen partiküllerinin diffüz dağılımı ve portal sahanın çevresindek alanlarda glikojen partiküllerinin büyük kümeler (oklar) halinde dağılım görülmektedir. PAS. X10.



Resim 10. Ranitidin ve Karnitin uyulanmış gruba ait karaciğer dokusunda infiltrasyon (i) ve kupffer hücre aktivasyonu (oklar) görülmektedir. PAS. X20.



Resim 11. Ranitidin ve normal diyetle beslenmiş hayvanlarda karaciğer dokusu normale yakın görünüm sergilemektedir. H.E. X10.



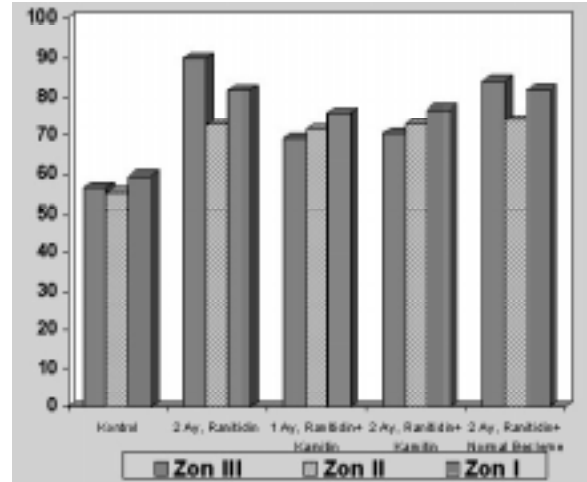
Resim 12. Kontrol grubuna ait böbrek dokusu. g: glomerül, b: Bowmann kapsülü, m: makula densa. H.E. X40.

biraz daha normale yakın görünüm sergiliyordu (Resim 11).

Yapılan morfometrik çalışmada ortalama Kupffer hücre sayısı Tablo 1 ve Grafik 1'de gösterilmiştir. Kontrol grubuna kıyasla, deney gruplarında karaciğerin klasik lobülünün her üç zonunda istatistiki olarak anlamlı bir artış olduğu ($p<0.01$) saptandı.

Tablo 1. Klasik karaciğer lobülünün her üç zonundaki Kupffer hücre sayısı.

	Zon III (ort.±std.s)	Zon II (ort.±std.s)	Zon I (ort.±std.s)
Kontrol	56.6 ± 4.24	55.5 ± 2.21	59.6 ± 2.01
2 Ay, Ranitidin	90.1 ± 3.07	72.5 ± 1.58	81.9 ± 1.66
1 Ay, Ranitidin + Karnitin	68.9 ± 2.37	71.3 ± 1.33	75.9 ± 1.19
2 Ay, Ranitidin + Karnitin	70.3 ± 2.11	72.9 ± 1.79	77.0 ± 1.49
2 Ay, Ranitidin+ Normal besleme	84.3 ± 3.05	73.9 ± 2.64	82.0 ± 1.76

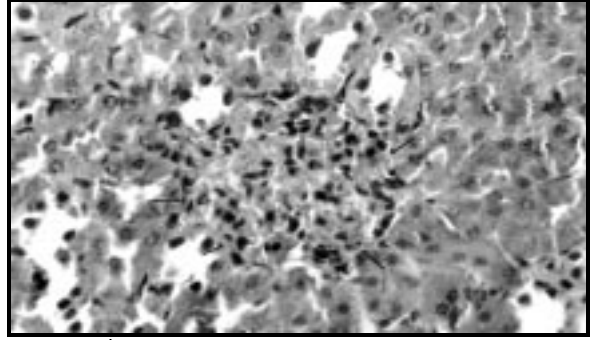


Grafik 1: Klasik karaciğer lobülünün üç zonundaki Kupffer hücrelerinin kontrol ve deney gruplarındaki dağılımı.

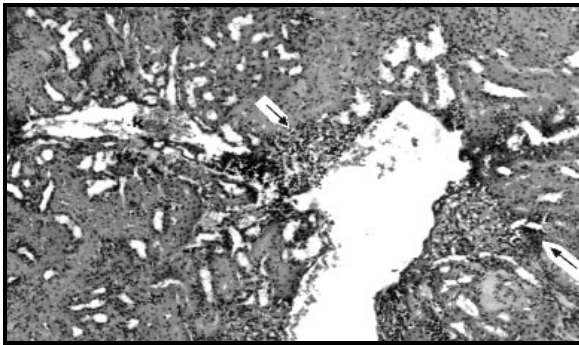
Kontrol grubuna ait böbrek dokusu normal histolojik yapı gösteriyordu (Resim 12). II. grupta ise, böbrek tubülleri arasında ki interstisyel dokuda hücre artışı ve kanamalar görüldü (Resim 13,14). Glomerülerin etrafındaki Bowmann boşluğu ve aralığı seçilemiyordu, interstisyel doku ile kaynaşmıştı (Resim 15, 16). Böbrek medullasındaki toplayıcı tubüller

Karaciğer ve böbrek dokusunda ranitidin dejeneratif etkisine karşı karnitinin koruyucu rolü

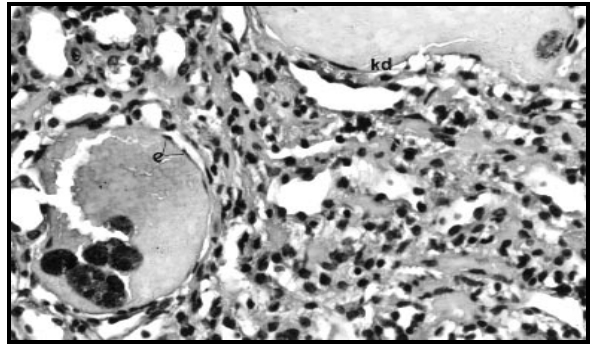
etrafındaki kapiller damarlar genişlemiş ve kanla dolmuştu (Resim 17). III ve IV. grubun bulguları benzerdi. Bu gruplarda dejeneratif değişikliklerin kısmen azaldığı gözlemlendi, hücre infiltrasyonları azalmıştı. V. grupta böbrekteki yapısal değişiklikler, intertübüler alanlardaki kan damarlarının kanla dolu oluşu hariç kısmen düzelmişti, yapı kontrole yakın bir görünümdeydi (Resim 18).



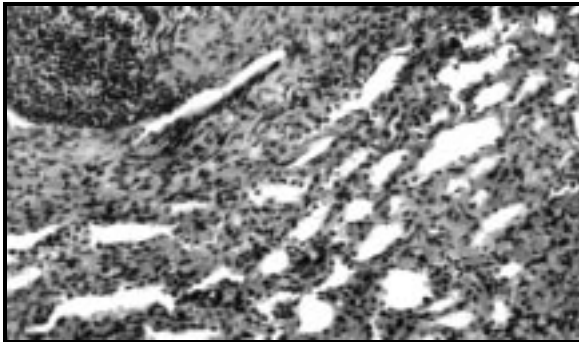
Resim 16. İki ay Ranitidin uygulanmış böbrek dokusunda, glomerülün Bowmann kapsülü ve boşluğu kaybolmuş, interstisyel alanla kaynaşmış olduğu (oklar) görülmektedir. Tubül yapısında düzensizlikler dikkati çekmektedir. PAS.X40.



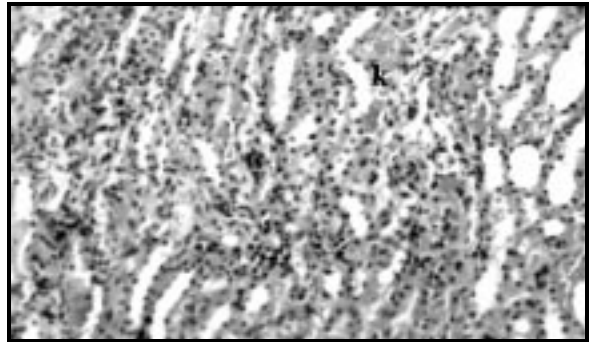
Resim 13. Ranitidin uygulanmış deney grubunda, böbrek dokusunda hücre artımı (oklar) ve kanama alanları (k) görülmektedir. PAS. X10.



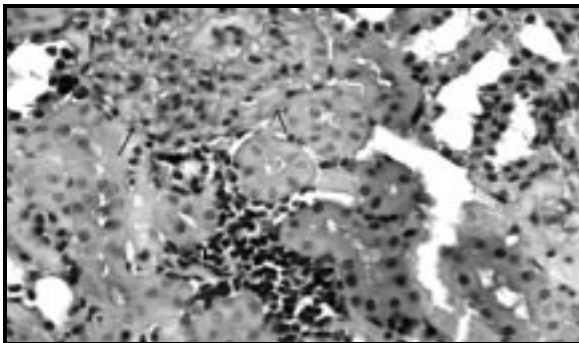
Resim 17. Ranitidin uygulanmış böbrek medullasında, toplayıcı tubüller etrafındaki kapiller damarlar (kd) genişlemi ve kanla dolu olarak gözlenmektedir. e: endotel. H.E. X40.



Resim 14. İki ay Ranitidin uygulanmış böbrek dokusunda, intertübüler alanlarda kanama alanları (k) ve yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu (i) görülmektedir. H.E. X20.



Resim 18. Ranitidin ve normal diyetle beslenmiş hayvanlarda böbrek dokusu kanama alanları (k) hariç normale yakın görünüm sergilemektedir. H.E. X20.



Resim 15. Ranitidin uygulanmış böbrek dokusunda, mononükleer hücre infiltrasyonu (i) yanısıra, glomerülün Bowmann kapsülü ve boşluğu interstisyel alanla kaynaşmıştı (oklar). Pas. X40.

TARTIŞMA

Mide hastalıkları, özellikle de mide ülserinin tedavisinde kullanılan ranitidin, karaciğerde metabolize edilir ve idrarla atılır¹². Ranitidin, gastrik asit sekresyonunu inhibe eden cimetidin gibi diğer ilaçlara kıyasla, terapötik dozlarının, insanda karaciğer metabolizmasını önemli ölçüde etkilemediği bildirilmiştir^{4,5}. Yalnızca bir araştırmacı, ranitidin karaciğerde hasar meydana getirdiğini bildirmiştir⁷. Böbrekte ise ranitidin, interstisyel nefrit oluşturmaktadır⁸.

Canpolat

Bu çalışmada, hayvanlara uyguladığımız ranitidin dozunu, insanlara verilen doza uyarlayarak verdiğimizde, ranitidin karaciğer ve böbrekte dejenerasyon meydana getirdiğini gözlemledik. Meydana gelen hasarı, karnitin'in koruyucu rolü kısmen azaltmış, dokular normal görünümüne yakın bulunmuştu. Karaciğer hasarında plazma karnitin düzeyi yüksek bulunmuştur⁸. Böbrek hastalığında, karnitin yetersizliği veya eksikliği meydana gelir⁹. Bu eksikliği gidermek için verdiğimiz karnitin etkili olduğunu, böbrekte ve karaciğerde hasarı azalttığını gözlemledik.

KAYNAKLAR

1. Breen KJ, Bury R, Desmond PV, Masheford ML, Morphet B, Westwood B, Shaw RG. Effects of cimetidine and ranitidine on hepatic drug metabolism. *Clin Pharmacol* 1982;31 (3):297-300.
2. Feeley J, Guy E. Ranitidine laso reductions liver blood flow. *Lancet*. 1982; 1: 169.
3. Gang DC, Weidler DJ, Baltodono N, Eshelman FN. Pharmacokinetics of ranitidine a new histamine H2-receptor blocker. *Abstract. Clin Pharmacol and Therapeutics*. 1981;29:248.
4. Peden NR, Saunders JHB, Wormsley KG. Inhibition of pentagastrin-stimulated and nocturnal gastric secretion by ranitidine. *Lancet*. 1979;1:690-2.
5. Brogden RN, Carmine AA, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Ranitidine: a review of its pharmacology and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drug* 1982;24:267-303.
6. Lebert PA, Mahon WA, MacLeod SN, Soldin SJ, Fenje P, Vandenberghe HM. Ranitidine kinetics and dynamics. II. Intravenous dose studies and comparison with cimetidine. *Clin Pharmacol* 1981;30 (4): 545-50.
7. Barr GD, Piper DW. Possible ranitidine hepatitis. *Med J Aust*. 1981;2:421.
8. Gaughan WJ, Sheth RV, Francos GC, Michael HJ, Burke JF. Ranitidine-induced acute interstitial nephritis with epithelial cell foot process fusion. *Am J Kidney Dis* 1993;22:337-340.
9. Boehm KA, Helms RA. *Hospital Pharmacy* 1993;28:843, 847-50.
10. Bremer J. Carnitine metabolism and functions. 1983;Vol. 63.
11. Amodio P, Angeli P, Merkel C, Menon F, Gatta A. Plasma Carnitine levels in liver cirrhosis: Relationship with nutritional status and liver damage. *J Clin Chem Biochem* 1990;28:619-26.
12. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji, Cilt III. II. Baskı, Ankara, 1983, 2281-7. Nüve Matbaası.*