

Massif Karaciğer Rezeksiyonunda Ranitidin ve Famotidin'in Karaciğer Rejenerasyonu Üzerine Etkileri (Deneysel Çalışma)

THE EFFECTS OF RANITIDINE AND FAMOTIDINE ON REGENERATION OF THE LIVER AFTER MASSIVE LIVER RESECTION

Dr.Üzeyir TUNCER*, Dr.Rıza KÜPELİOĞLU*. Dr.Servet KARAHAN*, Dr.Canan GÜRSEL*, Dr.GüTay AKALIN"

Haseki Hastanesi *II.Cerrahi Kliniği, "Patoloji Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Bu deneysel çalışma, H₂ reseptör antagonistlerinin massif karaciğer rezeksiyonundan sonra, karaciğer rejenerasyonunu ne yönde etkilediğini belirlemek amacıyla 45 sıçanda yapıldı.

Sıçanlar eşit sayıda denek bulunan, kontrol grubu (KG), ranitidin grubu (RG) ve famotidin grubu (FG) olarak üç gruba ayrıldı. 2/3 hepatektomiye takiben KG'na serum fizyolojik, RG'na ranitidin, FG'na famotidin, İ.M. olarak rezeksiyonu takiben, 24. ve 48. saatlerde üç doz olarak verildi. 24., 48., 72. saatlerde her gruptan 5'er denek sakrifiye edilip histopatolojik tetkikler için rezeksiyondan geriye kalan karaciğer çıkarıldı, biyopsimik tetkikler için v.c.a-va inferiyörden kan örneği alındı.

Karaciğerpreparatlarının tetkikinde: Ranitidin grubunda kontrol grubuna göre karaciğer rejenerasyonu olumsuz yönde etkilendi, FGda ise rejenerasyonda azalma olmadı. Değişmeler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Serum ASL ve ALT değerlerinin, bu sürede her üç grupta da normal deneklere göre arttığı tespit edildi (p<0.05).

Deneysel çalışma sonucunda karaciğer hastalığı olanlarda kullanılan ranitidin rejenerasyonu olumsuz yönde etkilediği, famotidin'in ise böyle bir etkisinin olmadığı kanısına vardık.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer rejenerasyonu, H₂ reseptör blokerleri, Ranitidin, Famotidin

T Klin Gastroenterohepatoloji 1993, 4:183-185

Travma, tümör, kist, hemanjiom, adenom gibi çeşitli patolojiler nedeniyle uygulanan massif karaciğer rezeksiyonlarında (MKR) sindirim sistemi kanamalarına yol açan gastroduodenal lezyonlara sıklıkla rastlan-

Geliş Tarihi: 5.1.1993

Kabul tarihi: 29.4.1993

Yazışma Adresi: Dr.Üzeyir TUNCER

İst.Evleri Koza-19 Daire 21
Bahçelievler,
İSTANBUL

SUMMARY

In this experimental study, after massive hepatectomy, the influence of ranitidine and famotidine on proliferation of rat hepatocytes was investigated.

The rats were classified as CG, RG and FG. 2/3 hepatectomy was applied to all of the rats in each group. Immediately after resection, in 24th and in 48th hours, %0.9 NaCl was injected to CG, ranitidine to RG, famotidine to FG; all i.M. In 24th, 48th and 72nd hours after the resection, blood samples were taken from 5 subjects in each group and remaining 1/3 liver was resected in these subjects. The AST and ALT values have risen in 24th and 48th hours and have decrease in 72nd hours in each of the three groups. The risen of AST and ALT levels was significant (p<0.05). Histopathologic examinations of the liver pieces, it was found that liver regenerations was low in the RG, but the regeneration wasn't negatively effected in the FG. The differents between the regeneration of the livers in the FG and RG was significant (p<0.05).

Key Words: Rejeneration of the liver, H₂ receptor blockers, Ranitidine, Famotidine

Turk J Gastroenterohepatol 1993, 4:183-185

makta ve bunların tedavisinde H₂ reseptör antagonistleri kullanılmaktadır (1,2,3).

Bir H₂RA (H₂ reseptör antagonisti) olan simetidin'in karaciğer rejenerasyonunu olumsuz etkilediği ve hepatic kan akımını azalttığı ileri sürülmüştür (4,5,6). Kanashima ve arkadaşları (3,7) deneysel çalışmalarında MKR'dan sonra hem ranitidin, hem de simetidin'in karaciğer rejenerasyonunu azalttığını, fakat İnsanlarda bu değişimin klinik önemde olmadığını bildirmişlerdir. H₂RA'lerinin etkileri için karşıt görüşlerin ileri sürülmesi konunun gündemde kalmasına neden olmaktadır.

Bu deneysel çalışmada ranitidinle famotidini iki ayrı grupta kullanarak famotidinin, karaciğer rejenerasyonunu azaltıp azaltmadığını, ranitine göre etkisinin ne olduğunu belirlemeye çalıştık.

MATERYEL VE METOD

İ.Ü. Deneysel Tıp Araştırma Merkezi (DETAM) ve Haseki Hastanesi Kliniklerinde 1991 yılında yapılan bu çalışmada, her biri 180-200 gram arasında toplam 45 adet Wistar Albino erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar eşit sayıda denek bulunan 3 gruba ayrıldı. Deneklerin tümüne eter anestezisi altında Higgins ve Anderson'un (3) tanımladığı yöntemle 2/3 hepatektomi uygulandı. Birinci grup kontrol grubu (KG), İkinci grup ranitidin grubu (RG), üçüncü grup famotidin grubu (FG) olarak belirlendi. 2/3 hepatektomiyi takiben, 24 ve 48. saatlerde, sağ kalçadan, İ.M. olarak KG'na 0.5ml fizyolojik serum, RG'na 5mg/kg/gün ranitidin (Ulcuran amp), FG'na 0.6 mg/kg/gün famotidin (Pepdul Flacon 20mg) verildi. 24,48 ve 72. saatlerde her gruptan 5'er sıçan sakrifiye edilip AST (aspartate aminotransferaz) ve ALT (alanin aminotransferaz) tayini için v.cava inferiyörden kan alındı. Histopatolojik tetkik olarak kalan karaciğer çıkarılıp herhangi bir sıvı içerisinde bekletilmeden preparatları hazırlanmak üzere Patoloji Laboratuvarına gönderildi, hazırlanan preparatlar hematoksilin eosin ile boyanıp ışık mikroskopunda 100 X büyütme altında incelendi. Karaciğer strüktüründeki değişiklikler ve bölünme halindeki hücrelerin sayımı yapıldı. AST ve ALT değerlerine Haseki Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Abbott'un oto analizör cihazı ile bakıldı. İstatistik analizler, "statvlew 512 programında student-t testi ve Kruskal VVallis'in Mann Whitney U testi" ile yapıldı, p<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

24, 48 ve 72. saatlerde sakrifiye edilen sıçanlardan alınan kan örneklerinin biyoşimik tetkikinin ortalama sonuçları Tablo 1 ve 2'de verildi.

AST ve ALT değerleri her üç grupta da 24, 48 ve 72. saatlerde yüksek bulundu. Bu yükselme normal değerlere göre anlamlıydı (p<0.05).

Histopatolojik tetkikte Kanashima'nın (7) tarif ettiği şekilde hepatositlerin mitotik indeksine bakıldı. Karaciğer preparatları ışık mikroskopunda 100 X büyütme ile incelendi, yapısal değişiklikler ve bölünme halindeki hücreler sayılıp ortalama sonuçları alındı.

Bölünme halindeki hücre sayısının RG'de azaldığı, FG'de ise herhangi bir azalma göstermediği ortaya çıktı. RG ile FG'da bölünme halindeki hücre sayıları arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulundu (p<0.05).

Kontrol grubunda hücre sitoplazmasında ödem, granüler dejenerasyon, sinüzoidlerde genişleme ve kupffer hücrelerinde sayısal artışla birlikte kısmi lenfosit infiltrasyonu saptandı (Tablo 3, Şekil 3).

Ranitidin grubundaki deneklerin karaciğer kesitlerinin tetkikinde, nüvelerin ileri derecede büyüdüğü, mitoz bölünmeye hazırlık kabul edilen DNA içeriğinin arttığı, nüve çaplarının irileştiği, granüler dejenerasyonda artış olduğu görüldü. Hücre bölünmesinin azaldığı, özellikle 72. saatte hiç bölünme bulunmadığı tespit edildi (Tablo 3, Şekil 3).

Tablo 1. AST değerleri (I.U./dl)

	24.saat	48.saat	72.saat
KG	751±20	1128±34	1003±50
RG	568±43	460±33	380±45
FG	500±44	214±18	147±23

Tablo 2. ALT değerleri (I.U./dl)

	24.saat	48.saat	72. saat
KG	650±35	752±40	629±38
RG	321±25	650±45	285±27
FG	311±19	240±23	141±30

AST ve ALT değerleri her üç grupta da 24, 48 ve 72. saatlerde yüksek bulundu. Bu yükselme normal değerlere göre anlamlıydı (p<0.05).

Tablo 3. Bir mikroskop alanına düşen bölünme halindeki hücre sayısı

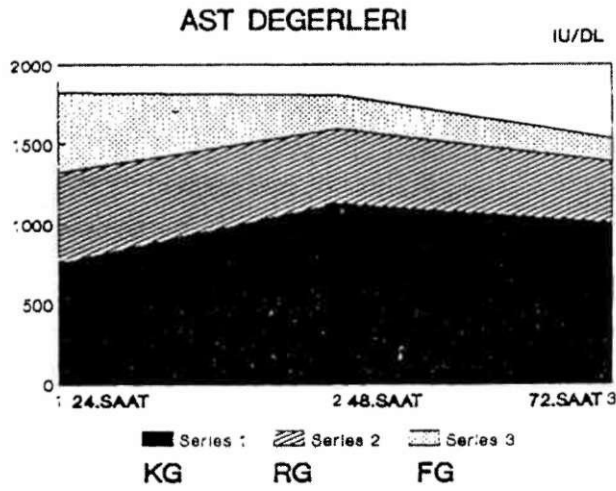
	24.saat	48.saat	72.saat	Ortalama
Kontrol	2±0.7	0.8±0.8	0.8±0.8	1.2±0.94
Ranitidin	0.4±0.5	0.2±0.4	0±0.0	0.2±0.41
Famotidin	2.4±1.4	3±0.7	3±1.0	2.8±0.94

Famotidin grubunda, kontrol grubunda görülen değişimlere ek olarak hücre bölünmesinde artış olduğu ve bu artışın daha çok birinci zonda bulunduğu belirlendi (Tablo 3, Şekil 3.).

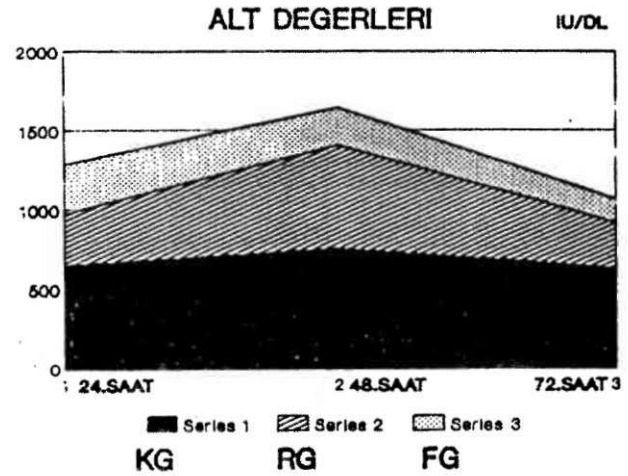
TARTIŞMA

Akut gastrointestinal kanama, karaciğer cerrahisinin majör komplikasyonlarından biridir (2). Kanamaya yol açan gastroduodenal mukozal lezyonların profilaksi ve tedavisinde gastrik asiditenin azaltılması amaçlanmaktadır. Gastrik asiditeyi azaltmada antasitlerin yanında H2 reseptör antagonistleri de yaygın olarak kullanılmaktadır (3).

Simetidin ile yapılan çalışmalarda karaciğer kan akımının azaldığı görülmüştür (5,6). Yine simetidin ve ranitidin ile yapılan çalışmalarda parsiyel hepatektomiden sonra karaciğer rejenerasyonunda azalma olduğu tespit edilmiş ve neden olarak karaciğer hücre içi metabolizmasında etkili olan sitokrom P450 sisteminin inhibe olduğu ileri sürülmüştür (3,7). Klinik çalışmalarda ise simetidin ve ranitidin bu etkisinin düşük olduğu belirtilmiş, buna karşın karaciğer yetersizliği ve karaciğer hastalıklarında belirgin olmak üzere direkt hepatotoksik etkilerinin olabileceği kabul edilmiştir (3,5,7,8,9). Lee (3) ve Kanashima (7) hepatektomi ya da CC14 toksikasyonu yaptıkları sıçanlara simetidin ve ranitidin vererek beş gün AST ve ALT değerlerini ölçmüşler, bu değerlerin ilk 24 saatte en yüksek düzeye ulaştığını, 72 saatten sonra stabil seyrettiğini görmüşler, normal sıçanlarda H2RA verilmesine karşın bu değişimin olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda da karaciğer yetersizliği ya da karaciğer hastalığı oluşturmak üzere Higgins ve Anderson'un



Şekil 1. Kontrol grubunda hücre bölünmesi. H.E., 125 X



Şekil 2. Ranitidin grubunda hücre bölünmesi. H.E., 310 X

(3) tarif ettiği şekilde deneklere 2/3 hepatektomi yapıldı. Her üç grupta da 24, 48 ve 72. saatlerde baktığımız AST ve ALT değerleri daha önce normal sıçanlarda ölçtüğümüz (10) değerlerden yüksek bulundu (Tablo 1,2). Bu Lee ve Kanashima'nın simetidin ve ranitidinle yaptıkları çalışmaların sonuçlarına uygunluk gösterdi.

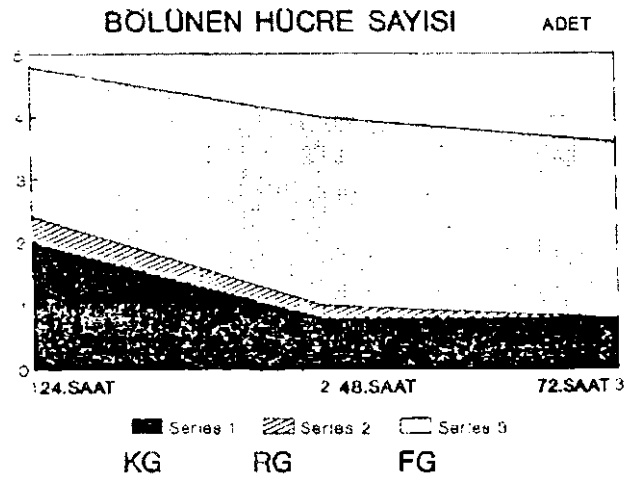
Massif karaciğer rezeksiyonlu bu deneklere ranitidin ve famotidin vererek, AST ve ALT yükselmesiyle birlikte karaciğer hücre rejenerasyonunun etkilenip etkilenmediğine bakıldı. KG ve RG'da mitotik aktivitenin 24. saatte en fazla olduğu, kontrol grubunda 48. ve 72. saatlerde de aktivitenin devam ettiği, RG de ise 48. saatte azaldığı, 72. saatte mitotik aktivite olmadığı görüldü. FG da ise bu aktivitede azalma olmadığı belirlendi (Tablo 3, Şekil 3). RG ile FG arasındaki mitotik aktivite farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Bu bulgularla, ranitidin'in daha önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi, karaciğer rejenerasyonunu olumsuz yönde etkilediğini, famotidin'in ise rejenerasyonu azaltmadığını gördük. Ancak bu etkilerin tam açıklanabilmesi için karaciğer hücre metabolizması ve karaciğer dolaşımındaki değişiklikleri de kapsayan daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu deneysel çalışma ile, karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda, oluşabilecek gastroduodenal mukozal kanamaların profilaksi ve tedavisinde, ranitidin kullanırken çok dikkatli olunması gerektiği, famotidin'in daha güvenle kullanılabileceği sonucuna vardık.

KAYNAKLAR

1. Pinkerton JA. A study of the postoperative course after hepatic lobectomy. *Ann Surg* 1971; 173:800.
2. Macdougol BRD, Bailey RJ, Williams H₂ receptor antagonist and antacids in the prevention of acute gastrointestinal haemorrhage in the fulminant hepatic failure. *The Lancet* March 1977; 19:617.
3. Lee SD, et al. Effects of H₂ receptor antagonists on the rat liver after partial hepatectomy or carbon tetrachloride-induced hepatic injury. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21:984.



Şekil 3. Famotidin grubunda hücre bölünmesi. H.E., 310 X

4. Grainer SL, Marigold JH, Keeling PWN. Ranitidine and liver blood flow. *The Lancet* Feb 1982; 13:298.
5. Grainer SL. Ranitidine and liver blood flow and propranolol metabolism by CIMETIDINE. *N Eng J Med* 1981; 304:692.
6. Lebrec D, Goldfarb G, Benhamou LD. Reduction of liver blood flow by cimetiidine. *N Eng J Med* 1981; 305:100.
7. Kanashima R, Nagasue N, Furusawa M, Inokuchi K. Inhibitory effect of CIMETIDINE on liver regeneration after two-thirds hepatectomy in rats. *Am J Surg* 1983; 146:293.
8. Black M. Possible ranitidine hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1984; 101:208.
9. Tryba M. Side effects of stress bleeding prophylaxis. *Am J Med* 1989;86(Supp6A):85.
10. Tuncer Ü, Güçlü M, Gürsel C, Karahan S, Akalın G, Uras F. Tıkanma sarılığı ve intenal drenajın kan biyokimyası- karaciğer ve böbrek histopatolojisine etkileri. *Klinik G elişim (baskıda)* 1992.