

Hepatektomi Yapılan Ratlarda Ranitidin, Famotidin ve Omeprazolün Karaciğer Rejenerasyonu Üzerine Etkisi

THE EFFECTS OF H₂ RECEPTOR BLOCKERS AND OMEPRAZOLE ON HEPATIC REGENERATION AFTER PARTIAL HEPATECTOMY

Dr. Ali UZUNKÖY*, Dr. İlyas ÖZARDALI**,
Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT***, Dr. Ali COŞKUN*, Dr. Ö.Faruk AKINCI*

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, (*) Genel Cerrahi, (**) Patoloji,
(***) Biyokimya ABD, ŞANLIURFA

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, masif karaciğer rezeksiyonu yapılan ratlarda, H₂ reseptör blokörlerinin ve omeprazolün karaciğer rejenerasyonu üzerine etkisini araştırmak amacı ile planlandı.

Durum Değerlendirmesi: Karaciğer cerrahisi ve travması sonrası akut gastroduodenal erezyon ve stres ülserine bağlı ciddi mide ve duodenum kanamaları gözlenebilir. Bu komplikasyonların gelişmesini önlemek ve tedavi etmek için sıklıkla H₂ reseptör blokörleri (ranitidin ve famotidin) ve omeprazol kullanılmaktadır. Ancak, bu ajanların karaciğer rejenerasyonu üzerine etkileri vardır.

Yöntem: Çalışmamızda tüm ratlara %60 hepatektomi yapıldı. İlk üç gruba (kontrol) serum fizyolojik, ikinci üç gruba ranitidin, üçüncü üç gruba famotidin ve dördüncü üç gruba omeprazol, postoperatif başlandı ve 24 saat arayla İM olarak verildi. Birinci günün sonunda 1., 4., 7. ve 10. gruplar, 3. günün sonunda 2., 5., 8. ve 11. gruplar ve 5. günün sonunda 3., 6. 9. ve 12. gruplar sakrifiye edildi. Kalan karaciğer dokularının histolojik incelemesinde mitotik indeks, çift çekirdek ve hiperkromatik çekirdek değerlendirildi. Vena kava inferiordan alınan kanda SGOT ve SGPT değerlerine bakıldı.

Çıkarımlar: Ranitidin ve omeprazol grubundaki mitoz hücre sayısı, kontrol grubuna ve famotidin grubuna göre anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi (p<0.05). Famotidin grubundaki azalma kontrol grubuna göre anlamlı değildi (p>0.05). Gruplar arasında çift çekirdek, hiperkromatik çekirdekli hücre, SGOT ve SGPT değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu (p>0.05).

Sonuçlar: Famotidin, hepatektomili ratlarda karaciğer rejenerasyonu üzerine olumsuz etkisinin olmadığı gözlemlendi. Bu nedenle, major hepatektomilerde gastroduodenal erezyon ve stres ülserlerinin profilaksi ve tedavisinde famotidin, öncelikle tercih edilmesi gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Hepatektomi, ranitidin, famotidin, omeprazol, mitotik indeks, karaciğer rejenerasyonu

SUMMARY

The purpose of this research was to investigate the effects of H₂ receptor blockers and omeprazole on hepatic regeneration after partial hepatectomy. Following % 60 hepatectomy, the rats were divided into 12 groups. Saline solution (control) was injected 1., 2. and 3. groups, ranitidine was injected 4., 5. and 6. groups, famotidine was injected 7., 8. and 9. groups and omeprazole was injected 10., 11. and 12. groups intramuscularly after operation and once daily during study. The rats into 1., 4., 7. and 10. were sacrificed after one day. The rats into 2., 5., 8. and 11. were sacrificed after 3 days. The rats into 3., 6., 9. and 12. were sacrificed after 5 days. The liver remnants were respected for histopathologic examination. Venous blood samples were taken for the study of SGOT and SGPT. Liver regeneration was evaluated with mitotic index, double nucleus and hyperchromatic nucleus.

Ranitidine and omeprazole were significantly decreased liver regeneration. Liver regeneration was not found differently into famotidine groups when compared with the control groups. The transaminases were not found differently into groups. We conclude that famotidine does not inhibit liver regeneration after partial hepatectomy. Famotidine may be used safely the patients with hepatic diseases for prevention or treating of gastrointestinal bleeding.

Keywords: Hepatectomy, ranitidine, famotidine, omeprazole, mitotic index, liver regeneration

Karaciğer cerrahisi ve karaciğer travması sonrası, akut gastroduodenal erezyon ve stres ülseri gözlenebilmektedir (1,2). Hayatı tehdit edebilecek derecede şiddetli kanamalara neden olabilen bu komplikasyonların gelişmesini önlemek ve oluştuğunda tedavi etmek için gastrik asidite azaltılmaya çalışılır. Bu amaçla sıklıkla H_2 reseptör blokörlerinden ranitidin ve famotidin ve proton pompası inhibitörü olan omeprazol kullanılmaktadır. Bu ajanların karaciğer rejenerasyonu üzerine etkileri olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Ancak, bu konunun araştırıldığı az sayıdaki çalışmada çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (12,3,4,5,6,7).

Çalışmamız, masif karaciğer rezeksiyonu yapılan ratlarda, H_2 reseptör blokörlerinin ve omeprazolün karaciğer rejenerasyonu üzerine etkisini araştırmak amacı ile planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 200-300 gram ağırlığında Wistar-Albino tipi 120 rat kullanıldı. Ratlar operasyondan önce ve sonra standart rat yemi ve su ile beslendiler. Tüm ratlara eter anestezisi

altında orta hat insizyonu yapıldı. Sol lateral ve median lobların pedikülleri 4/0 ipekle bağlanıp rezeke edilerek %60 hepatektomi gerçekleştirildi (2,8,9). Ratlar onarlı 12 gruba ayrıldı. Birinci, ikinci ve üçüncü gruplara (kontrol grupları) serum fizyolojik 0.5 ml/gün, dördüncü, beşinci ve altıncı gruplara 5 mg/kg/gün ranitidin, yedinci, sekizinci ve dokuzuncu gruplara 0.8 mg/kg/gün famotidin ve onuncu, onbirinci ve onikinci gruplara 0.5 mg/kg/gün omeprazol postoperatif intramuskuler olarak uygulandı ve 1., 4., 7. ve 10. gruplar dışında 24 saat arayla devam edildi. 1., 4., 7. ve 10. gruplara bir gün sonra, 2., 5., 8. ve 11. gruplara 3 gün sonra ve 3., 6. 9. ve 12. gruplara 5. günün sonunda relaparotomi yapıldı. Vena kava inferiordan kan alındı ve kalan karaciğer dokuları çıkarıldı. Çıkarılan karaciğer dokularından 4 mikron kalınlığında hazırlanan kesitler hematoksilin eozin ile boyandı. 10 ayrı sahada 40 büyütmede mitoz halindeki hücreler sayılıp ortalaması alınarak, mitotik indeks hesaplandı. Çift çekirdek ve hiperkromatik nükleuslu hücreler aynı yöntemle değerlendirildi. Vena kavadan alınan kandan SGOT ve SGPT çalışıldı.

TABLO 1: BİR BÜYÜTME ALANINA DÜŞEN ORTALAMA MİTOTİK HÜCRE SAYISI

GRUPLAR	MİTOZ HALİNDEKİ HÜCRE SAYISI		
	1.GÜN	3.GÜN	5.GÜN
Kontrol grubu	2.0 ± 1.41	1.2 ± 0.92	0.7 ± 0.82
Famotidin grubu	2.2 ± 1.40	1.2 ± 0.79	0.8 ± 0.79
Omeprazol grubu	0.9 ± 0.74 ^a	0.9 ± 0.88	0.6 ± 0.70
Ranitidin grubu	0.4 ± 0.70 ^{b,c}	0.4 ± 0.52 ^{d,e}	0.7 ± 0.95

a: p=0.003 (1.gün Famotidin grubu ile Omeprazol grubu)

b: p=0.000 (1.gün Famotidin grubu ile Ranitidin grubu)

c: p=0.000 (1.gün Kontrol grubu ile Ranitidin grubu)

d: p=0.019 (3.gün Kontrol grubu ile Ranitidin grubu)

e: p=0.019 (3.gün Famotidin grubu ile Ranitidin grubu)

TABLO 2: BİR BÜYÜTME ALANINA DÜŞEN ORTALAMA ÇİFT ÇEKİRDEKLİ HÜCRE SAYISI

GRUPLAR	ÇİFT ÇEKİRDEK		
	1.GÜN	3.GÜN	5.GÜN
Kontrol grubu	1.3 ± 0.95	1.1 ± 0.99	3.2 ± 1.81
Famotidin grubu	1.5 ± 1.18	1.2 ± 0.92	1.2 ± 0.92
Omeprazol grubu	1.2 ± 0.92	1.5 ± 1.27	3.2 ± 1.81
Ranitidin grubu	0.8 ± 0.79	1.0 ± 1.05	2.4 ± 1.43

İstatistik: Gruplar arası anlamlılığın total olarak değerlendirilmesinde One Way Anova testi kullanıldı. Grupların ikili karşılaştırması One Way Anova - LSD testi ile yapıldı.

SONUÇLAR

Gruplarda bir mitoz alanına düşen ortalama mitotik hücre sayısı Tablo 1'de gösterilmiştir. 24. saatte mitotik hücre sayısı ranitidin grubunda, kontrol grubuna ve famotidin grubuna göre, omeprazol grubunda ise, famotidin grubuna göre anlamlı olarak azalmıştı ($p < 0.05$). Famotidin grubunda gözlenen mitotik hücre sayısı ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$). 72. saatte ranitidin grubundaki mitotik indeks kontrol ve famotidin gruplarına göre azalmıştı ($p < 0.05$). Aynı saatte kontrol grubu ile famotidin grubu arasında fark yoktu ($p > 0.05$). 120. saatte gözlenen sonuçlar gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).

Çift çekirdek ve hiperkromatik hücre sayıları, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu ($p > 0.05$) (Tablo 2 ve 3).

Gruplarda gözlenen SGOT ve SGPT sonuçları Tablo 4 ve 5'te gösterilmiştir. Sonuçlar gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Karaciğer neoplazmaları ve travmaları gibi masif karaciğer rezeksiyonu gerektiren durumlarda, akut mukozal erezyon ve stres ülserinin gelişebileceği ve bunlara bağlı gastrointestinal kanamaların meydana gelebileceği bildirilmiştir (1,2). Bu kanamaları önlemek ve tedavi etmek amacı ile, H2 reseptör blokörleri ve omeprazol geniş bir kullanım alanı bulmuştur.

Çalışmamızda %60 hepatektomi yapılmış ratlarda, ranitidin ve omeprazolün karaciğer rejenerasyonu üzerine olumsuz etki yaptığı, famotidin ise rejenerasyonu etkilemediği gözlemlendi. Kanashima, parsiyel hepatektomi yapılan ratlarda ranitidin, karaciğer rejenerasyonunu inhibe ettiğini ve serum transferaz enzimlerinde artışa neden olduğunu bildirmiştir (3). Tuncer'in çalışmasında, masif hepatektomi yapılmış ratlarda ranitidin ve famotidin karaciğer rejenerasyonu üzerine etkileri araştırılmış, ranitidin karaciğer rejenerasyonunu olumsuz yönde etkilediği, famotidin ise rejenerasyonu azaltmadığı gözlemlenmiş, serum transferaz enzimleri kontrol grubu dahil her üç grupta da anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (7). Lee ve arkadaşlarının çalışmasında ise, 2/3 hepatektomi yapılan ratlarda, ranitidin karaciğer rejenerasyonunu inhibe etmediği ve

TABLO 3: BİR BÜYÜTME ALANINA DÜŞEN ORTALAMA HİPERKROMATİK HÜCRE SAYISI

GRUPLAR	HİPERKROMATİK HÜCRE SAYISI		
	1.GÜN	3.GÜN	5.GÜN
Kontrol grubu	3.1 ± 1.60	2.3 ± 1.37	1.7 ± 1.16
Famotidin grubu	3.4 ± 1.58	2.4 ± 1.35	2.0 ± 1.15
Omeprazol grubu	3.2 ± 1.75	1.8 ± 1.14	1.6 ± 0.97
Ranitidin grubu	3.3 ± 1.43	1.7 ± 1.25	1.5 ± 1.27

TABLO 4: GRUPLARDA GÖZLENEN SGOT DEĞERLERİ

GRUPLAR	SGOT DEĞERLERİ		
	1 GÜN	3 GÜN	5 GÜN
Kontrol grubu	696 ± 292	778 ± 265	637 ± 269
Famotidin grubu	648 ± 297	584 ± 243	612 ± 247
Omeprazol grubu	710 ± 280	676 ± 322	601 ± 302
Ranitidin grubu	773 ± 282	703 ± 308	671 ± 313

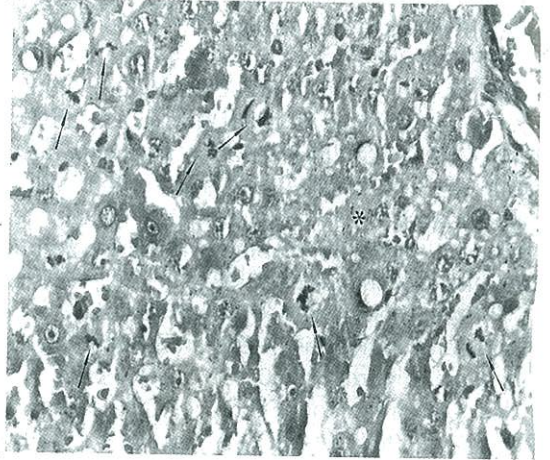
serum tranferaz enzimlerinde gözlenen değişikliklerin kontrol grubundan farklı olmadığı bildirilmiştir (1). Bizim çalışmamızda serum transferaz enzim değerleri, tüm gruplarda artmıştı, ancak gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

Ranitidin verilen ratlarda mitotik aktivitenin 72. saatten sonra azalmaya başladığını gözledik. Kanashima ve Tuncer'in çalışmalarında 48. saatte mitotik aktivitenin azaldığı ve Tuncer'in çalışmasında bu grupta 72. saatte mitotik aktivitenin durduğu bildirilmiştir (3,7). Çalışmamızda ve diğer iki çalışmada gözlenen ranitidin mitotik aktivite ve karaciğer rejenerasyonu üzerine olumsuz etkisinin, hücre içi metabolizmasında etkili P 450 sitokrom sistemini inhibe etmesine bağlı olduğu sanılmaktadır (1,3,7). Ranitidin direkt hepatotoksik olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (1,3,10,11). Feely ve arkadaşlarının çalışmasında, ranitidin karaciğer kan akımını azalttığı bildirilmişken, aynı tekniği kullanan Grainger'in çalışmasında böyle bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (12,13).

Omeprazolün karaciğer rejenerasyonu üzerine etkisini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Aono, %66 hepatektomi yapılan ratlarda, omeprazolün karaciğer rejenerasyonunu baskıladığını ve transaminazları arttığını bildirmiştir (5). Ohtake ve arkadaşlarının çalışmasında ise, tam tersine ratlarla parsiyel hepatektomi sonrası, karaciğer rejenerasyonunun sitümüle olduğu ve omeprazolün hepatositlere sitotoksik etkisinin gözlenmediği, omeprazol verilen ratlar-

da 3. günde mitotik indeksin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir. Bunun sebebi olarak omeprazolün gastrin salgısını stimüle etmesi gösterilmiştir (2). Gastrinin hepatik rejenerasyonu indüklediği bildirilmiştir (14).

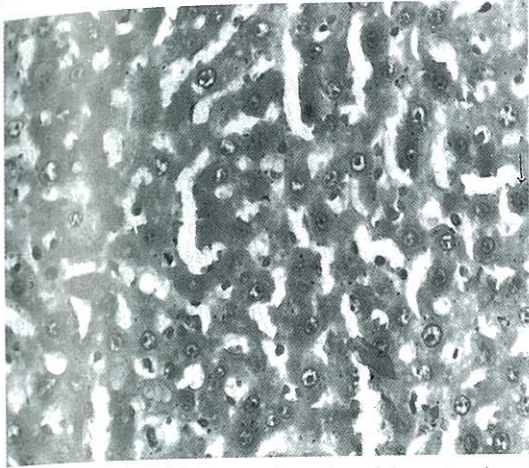
Bizim çalışmamızda, omeprazol grubunda mitotik aktivitenin 24. saatte famotidin ve 72. saatte kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı ve omeprazolün karaciğer rejenerasyonu üzerine olumsuz etkisinin olduğu gözlemlendi. Jensen, omeprazolün sitokrom p-450 mono oksijenaz enzimini inhibe ettiğini bildirmiştir (15).



Resim 1: Famotidin grubundan bir ratın karaciğerinden 24. saatte alınan kesitteki histopatolojik görüntüsü (ok : mitoz, yıldız: hidrobik dejenerasyon alanı) (X40 Hemotoksilen Eosin).

TABLO 5: GRUPLARDA GÖZLENEN SGPT DEĞERLERİ

GRUPLAR	SGPT DEĞERLERİ		
	1.GÜN	3.GÜN	5.GÜN
Kontrol grubu	592 ± 292	384 ± 194	351 ± 139
Famotidin grubu	558 ± 235	402 ± 249	364 ± 158
Omeprazol grubu	546 ± 186	483 ± 228	375 ± 207
Ranitidin grubu	589 ± 296	433 ± 217	398 ± 134

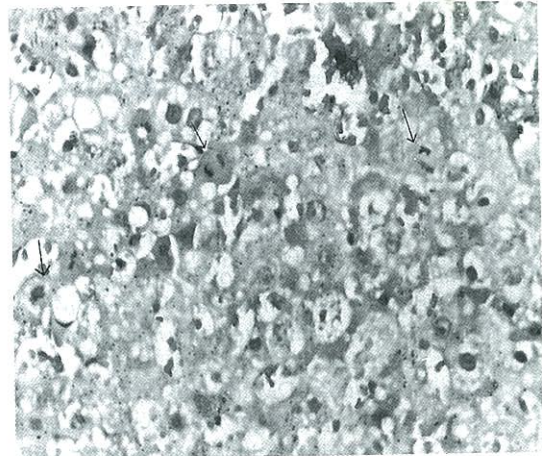


Resim 2: Ranitidin grubundan bir ratın karaciğerinden 24. saatte alınan kesitteki histopatolojik görüntüsü (X40 Hemotoksilen Eozin).

Aona ve bizim çalışmamızda gözlenen omeprazolün karaciğer rejenerasyonu üzerine olumsuz etkisi, bu yolla hücre içi metabolizmasının etkilenmesine de bağlı olabilir.

Çalışmamızda famotidinin karaciğer rejenerasyonunu etkilemediğini gözledik. Kanashima, Tuncer ve Aono'nun çalışmalarında da, famotidinin hepatektomi yapılan ratlarda karaciğer rejenerasyonunu inhibe etmediği bildirilmiştir (5, 6,7). Kanashima, famotidinin hepatositlerde mitozu inhibe etmediği, aksine kontrol grubuna göre hepatektomiyi takiben 3. gün mitotik hücre sayısının arttığını bildirmiştir (6). Bizim çalışmamızda grupta gözlenen mitotik indeks, kontrol grubundan farklı değildi Aona'nın çalışmasında famotidinin, karaciğer rejenerasyonu üzerine anlamlı bir etki yapmadığı ve hepatik fonksiyonlar üzerine etkili olmadığı bildirilmiştir (5). Aynı şekilde H_2 reseptör blokörü olan famotidinin ranitidinin aksine karaciğer rejenerasyonu üzerine olumsuz etkisinin olmaması, onun yapısındaki değişikliğe bağlanmıştır. Famotidinin yapısında bulunan thiazole çekirdeğinin, ranitidinde bulunan furan halkası ile yer değiştirdiği bildirilmiştir. Ranitidinin yapısındaki bu değişikliğin hepatik mikrozomlar içindeki oksidasyon sürecini etkileyerek, hepatik proliferasyonu inhibe ettiği iddia edilmektedir (3,4,6).

Karaciğer rejenerasyonunun mitotik indeks yanında, hiperkromatik çekirdek ve çift çekirdekli hücre sayısı ile de değerlendirilebileceği bildirilmiştir (8). Çalışmamızda, bu parametrelerde gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Kapan'ın parsiyel hepatektomi yapılmış ratlarda



Resim 3: Omeprazol grubundan bir ratın karaciğerinden 24. saatte alınan kesitteki histopatolojik görüntüsü (X40 Hemotoksilen Eozin).

somatostatin ve siklosporinin etkilerinin araştırıldığı çalışmasında da, mitotik indeks yanında bu parametrelerde değerlendirilmiş, ancak rejenerasyonla orantılı anlamlı bir farklılığın olmadığı bildirilmiştir (8).

Çalışmamızda famotidinin, hepatektomili ratlarda karaciğer rejenerasyonu üzerine olumsuz etki yapmadığı gözlemlendi. Bu nedenle, major hepatektomilerde gastroduodenal erezyon ve stres ülserlerinin profilaksi ve tedavisinde famotidinin, ranitidin ve omeprazole göre öncelikle tercih edilmesinin uygun olacağı sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Lee SD, Wang JY, Cho CH, et.al: Effects of H_2 receptor antagonists on the rat liver after partial hepatectomy or carbontetrachloride-induced hepatic injury. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 984-990.
2. Othake M, Aono T, Sakaguchi T, Tsukada K, Hatakeyama K: Liver regeneration is enhanced by omeprazole in rats following partial hepatectomy. *Br J Surg* 1994; 81: 1179-1180.
3. Kanashima R, Nagasue N, Sakato K: Ranitidine as an inhibitor of liver regeneration. *Am J Surg* 1985; 149: 223-227.
4. 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: 293-298
5. Aono T: The liver response elicited by antisecretory agents in partially hepatectomized rats: a comparison between omeprazole and famotidine. *Surgery Today* 1995; 25: 816-821.

6. Kanashima R, Kabayashi M: Famotidine does not inhibit liver regeneration. *Eur Surg Res* 1989; 21: 190-195.
7. Tuncer Ü, Küpeliöğlu R, Karahan S, Gürsel C, Akalın G: Masif karaciğer rezeksiyonunda ranitidin ve famotidinin karaciğer rejenerasyonu üzerine etkileri *Turk J Gastroenterohepatol* 1993; 4: 183-185.
8. Kapan M, Ipek T, Sad A, Goksel S, Sirin F: Effects of cyclosporin and somatostatin on liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *Eur J Res* 1996; 28: 262-9.
9. Panis Y, McMullan DM, Emond JC: Progressive necrosis after hepatectomy and the pathophysiology of liver failure after massive resection. *Surgery* 1997; 121: 142-9.
10. Lima MAS: Hepatitis associated with ranitidine. *Annals of Internal Medicine* 1984; 101: 207-208.
11. Black M, Scott WE, Kanter R: Possible ranitidine hepatotoxicity. *Annals of Internal Medicine* 1984; 101:208.
12. Feely J, Wilkinson GR, Wood AJJ: Reduction of liver blood flow and propranolol metabolism by cimetidine. *N Eng J Med* 1981; 304: 692
13. Granier SL, Marigold JH, Keeling PWN: Ranitidine and liver blood flow. *The Lancet* 1982; 13:298.
14. Rasmussen TN, Jorgensen PE, Almdal T, Poulsen SS, Olsen PS: Effect of gastrin on liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *Cut* 1990; 31: 92-5.
15. Jensen JC, Gugler R: Inhibition of human liver cytochrome P-450 by omeprazole. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 21: 328-30

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr.Ali UZUNKÖY

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Araştırma ve Uygulama Hastanesi
Genel Cerrahi Kliniği, ŞANLIURFA