

KABUL VE ONAY SAYFASI.

Solmaz Erdem'in DOKTORA tezi olarak hazırladığı "Cimetidin bazı maddelerin idrarla atılımına ve plazmadaki düzeylerine etkileri ile bunun böbrek ve karaciğerdeki histopatolojisi" başlıklı bu çalışma, jürimizce Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Üye: Prof.Dr. Ayşe BAŞARAN (imza)

Üye: Prof.Dr. Nurettin BAŞARAN (imza)

Üye: Doç.Dr. Ferhan PAYDAK (imza)

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 24.10.1988 gün ve 99/199 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

(imza)

Prof.Dr. Nurettin BAŞARAN
Enstitü Müdürü

ASLI GİBİDİR

24.10.1988.

Ismet YILMAZ
Ismet YILMAZ
Enstitü Sekreteri

toplama kanallarında hyalin silindirler görülürken, glomerul yumaklarından bazılarında atrofik, hiperplazik durumlar olduğu saptandı. Karaciğer kesitlerinde ise bulanık şişmeden nekroza giden değişimler, lobüllerin orta hatlarında nekroze hücreler, vakuolik dejenerasyonlar şeklinde parankimatöz değişiklikler, periportal alanlarda hücre infiltrasyonları ve rejenere hücrelerin bulunduğu tespit edildi. Cimetidinin lökosit çeşitlerinin % sayılarına bir etkisinin olmadığı saptandı.

Anahtar sözcükler: Cimetidin, Midenin asit sekresyonu, Histamin, H₂ reseptör antagonistleri, Peptik ülser, Kreatinin, Nefrit, Hepatit

S U M M A R Y

In this study, 30 *Rattus norvegicus* sp. albino rats were used by grouping two groups as control and treatment. Cimetidine was administered orally at a dose level at 1 g/60 kg body weight/day to the treatment group, while control group were taking only water. The weighting and collecting of the urine of the rats of both groups have been done on the planning days. Creatinine, urea nitrogen, uric acid, calcium and phosphorus in the urine and plasma; total protein and total lipid levels in plasma were measured spectrophotometrically. Cystine, alanine, proline, tyrosine, leucine-isoleucine amino acids in the urine and plasma were firstly determined by using paper chromatography method and then their amounts were measured by using the spectrophotometry. At the end of the investigation period, leukocytes were counted and finally kidney and liver of these rats were investigated histopathologically.

In the treatment group, it has been determined that the excretion of the creatinine and urea nitrogen were decreased in the urine and their levels were increased in the plasma; while uric acid were significantly increased in both of the urine and plasma. At the result of the measurements, it has been seen that calcium level in the plasma of the treatment group was significantly lower than the control group, although phosphorus level was significantly higher than the control. Besides of these, calcium level in the urine of the treatment rats has been increased while phosphorus level has been decreased significantly. Total protein level which was measured only in the plasma has been decreased while total lipid level been increased significantly. It was found that, in the treatment group the excretion of the cystine, proline and tyrosine were increased in urine, but the alanine has been excretiated less. In the plasma of treatment group leucine-isoleucine

have been seen higher than the control group.

In the histopathologic slides, at the result of cell infiltration in the kidney, nephritis; cloudy swelling, parenchymatosis changes, necrosis and casts in the tube epithels, hyaline cylinders in the collecting ducts have been seen, while in some of the glomerul capsules atropy, hyperplasia have been determined. However, parenchymatosis degenerations like variations from cloudy swelling to necrosis, necrosis cells in the middle lines of the lobes, vacuolic degenerations; cell infiltrations in the periportal areas and regenerated cells have been seen in the liver slides. At the result of leukocyte countings, no effect of cimetidine to the percentages of the leukocyte species has been setted.

Key words: Cimetidine, Acid secretions of stomach, Histamine, H₂ receptor antagonists, Peptic ulcer, Creatinine, Nephritis, Hepatitis

T E Ş E K K Ü R

Bu araştırmanın gerçekleşmesi için gerekli gereçlerin sağlanmasında ve yöntemlerin seçiminde; yazım sırasında sabırlı düzeltmeleri ve değerli katkılarıyla çalışmanın basıma hazır hale getirilmesinde yardımlarını esirgemeyen, ayrıca bugüne kadar çeşitli çalışmalarda bana rehberlik edip sürekli yakın ilgisiyle yetişmemi sağlayan değerli danışman hocam Prof.Dr. Ayşe BAŞARAN' a içten teşekkürlerimi sunarım.

Doktora öğrenciliğimin her aşamasında ilgi ve yardımlarını gördüğüm, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü sayın hocam Prof.Dr. Nurettin BAŞARAN'a şükranlarımı sunarım.

Histolojik ve histopatolojik değerlendirmeler konusunda yardımcı olan Prof.Dr. A. Rıza KARACA ve Yard.Doç.Dr. Firdevs GÜNER'e, laboratuvar çalışmalarım sırasında ve şekillerin çiziminde yardım eden Sağ.Tek. Ayşe ÇİMEN'e, ayrıca Ar.Gör. E. Ali ÇAKMAK, Ar.Gör. İrfan DEĞİRMENCİ ve Yard.Doç.Dr. Hasan V. GÜNEŞ'e, tüm çalışma arkadaşlarıma, aileme teşekkürler ederim.

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
SUMMARY	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Midenin Sekresyon Fonksiyonu	4
2.1.1. Midenin asit sekresyonu	5
2.1.2. Asit sekresyonu mekanizması	6
2.1.3. Pepsin sekresyonu	7
2.2. Histamin ve Histamin Reseptörleri	7
2.2.1. Histamin H ₂ reseptör antagonistleri	8
2.2.2. Cimetidin	9
2.3. Peptik Ülser	9
2.3.1. Organizmanın peptik ülser oluşmasını engelleyici mekanizmaları	10
2.3.2. Peptik ülserde yol açan faktörler ..	11
2.3.2.1. İç faktörler	11
2.3.2.2. Dış faktörler	13
2.4. Cimetidin	14
2.4.1. Cimetidin peptik ülserde iyileştirici etkisi	14
2.4.2. Cimetidin peptik ülserde uygulanması	15
2.4.3. Cimetidin karaciğerde metabolizasyonu	17
2.4.4. Cimetidin böbreklerden atılımı ..	17
2.4.5. Cimetidin toksik etkileri	18
2.4.5.1. Vücut ağırlığı üzerine etkileri	18
2.4.5.2. Böbrekteki histopatolojisi ve fonksiyonlarına etkisi	19
2.4.5.3. Karaciğerdeki histopatolojisi ve bazı fonksiyonlarına etkisi	24
2.4.5.4. Cimetidin, kan ve idrarda amino asit düzeyleri ile böbrek ve karaciğer bozuklukları arasındaki ilişkiler	27
2.4.5.5. Lökositlere etkileri	28

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Gereçler	29
3.1.1. Kimyasal maddeler	29
3.1.2. Aygıtlar	30
3.1.3. Deney hayvanları	32
3.1.4. Verilen ilaç	32
3.2. Yöntemler	32
3.2.1. Deney hayvanı olarak kullanılan sı- çanların yetiştirilmesi ve bakımı ..	33
3.2.2. Uygulanan dozun ayarlanması	33
3.2.3. İlacın verilme şekli	33
3.2.4. İdrar toplama	34
3.2.5. Toplanan idrarların saklanması	35
3.2.6. İdrarların dilüsyonu	35
3.2.7. Kanın alınması ve plazmanın elde edil- mesi	36
3.2.8. Spektrofotometrik ölçümler	36
3.2.8.1. İdrarda spektrofotometrik öl- çümler	37
Kreatinin	37
Üre azotu	38
Ürik asit	40
Kalsiyum	42
Fosfor	42
3.2.8.2. Plazmada spektrofotometrik öl- çümler	44
Kreatinin	44
Total protein	45
Total lipid	47
3.2.8.3. İdrar ve plazmada amino asit değerlerinin saptanması	48
Örneklerin kromatografi kağı- dına uygulanması	48
Yürütme	49
Boyama	49
Amino asitlerin spektrofotomet- rede ölçümleri	49
3.2.9. Histopatolojik çalışmalar	50
3.2.9.1. Kesitlerin boyanmaya hazırlan- ması ve kullanılan çözeltiler	50
3.2.9.2. Parçaların formalinde tespiti	50
3.2.9.3. Alkol,ksilol serilerinde takip	50
3.2.9.4. Takibi yapılan parçalardan ke- sit alma	51
3.2.9.5. Hematoksilin-Eozin boyama yön- temi	52
Çözeltiler ve boyalar	52
Boyama yöntemi ve preparat ya- pımı	52

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
3.2.10. Lökositlerin sayıca değerlendirilmesi	53
3.2.11. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi	54
4. BULGULAR	55
4.1. Vücut Ağırlığı	55
4.2. İdrar ve Plazmada Biyokimyasal Ölçümler .	57
4.2.1. Kreatinin	57
4.2.2. Üre azotu	61
4.2.3. Ürik asit	61
4.2.4. Kalsiyum	63
4.2.5. Fosfor	65
4.2.6. Plazmada total protein	66
4.2.7. Plazmada total lipid	66
4.3. İdrar ve Plazmada Amino Asitler	68
4.3.1. Sistin	68
4.3.2. Alanin	68
4.3.3. Prolin	70
4.3.4. Tirozin	70
4.3.5. Lösin-izolösin	71
4.4. Histopatoloji	71
4.4.1. Böbrek	71
4.4.2. Karaciğer	74
4.5. Lökosit Sayımı	77
5. TARTIŞMA	79
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	85
KAYNAKLAR	88
ÖZGEÇMİŞ	

Ş E K İ L L E R D İ Z İ N İ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Midenin bölümleri	4
2.2. Paryetal hücre	6
2.3. Paryetal hücreden mide lümenine H ⁺ ve Cl ⁻ iyon- larının aktif transportu	7
2.4. Histamin ve cimetidinin molekül yapıları	9
2.5. Mide mukozasını oluşturan tabakalar	11
2.6. Ülser oluşumunda ilk basamak	12
2.7. Histamin ve antagonistlerinin tasarlanan şe- killeri	15
3.1.a. Sıçan yetiştirme kafesi	34
3.1.b. İdrar toplama kafesleri	35
3.2. Ürik asit standartına göre çizilen kalibras- yon eğrisi	41
3.3. Kreatinin standartına göre çizilen kalibras- yon eğrisi	45
3.4. Total protein standartına göre çizilen kalib- rasyon eğrisi	46
3.5. Total lipid standartına göre çizilen kalib- rasyon eğrisi	48
4.1. Zamana bağlı olarak vücut ağırlığı değişimle- ri	56
4.2. Zamana bağlı olarak idrarla atılan kreatinin düzeyi	59
4.3. Plazmada kreatinin, üre azotu, ürik asit, kal- siyum, fosfor düzeyleri	60
4.4. Zamana bağlı olarak idrarla atılan üre azotu düzeyi	62
4.5. Zamana bağlı olarak idrarla atılan ürik asit düzeyi	63
4.6. Zamana bağlı olarak idrarla atılan kalsiyum düzeyi	64
4.7. Zamana bağlı olarak idrarla atılan fosfor dü- zeyi	65
4.8. İdrarla atılan kreatinin, üre azotu, ürik asit, kalsiyum, fosfor düzeylerinin zamanla değişiminin bir arada gösterilmesi	67

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.9. Plazmada total protein ve total lipid düzeyleri	67
4.10. İdrarla atılan sistin, alanin, prolin, tirozin düzeyleri	69
4.11. Plazmada sistin, alanin, prolin, lösin-izölösün düzeyleri	70
4.12. Kontrol grubunda böbreğin normal histolojik yapısı	72
4.13. Deney grubunda böbrek korteksinde hücre infiltrasyonu	72
4.14. Deney grubunda böbrek medullasında hücre infiltrasyonu	73
4.15. Deney grubunda böbrek medullasında hücre infiltrasyonu	73
4.16. Deney grubunda böbrek korteksinde, tübül-lerde parankimal dejenerasyonlar	74
4.17. Kontrol grubunda karaciğerde normal histolojik yapı	75
4.18. Deney grubunda karaciğerde bulanık şişmeden nekroza giden değişimler	75
4.19. Deney grubunda karaciğerde nekrozlar, vakuo- litik dejeneresanslar, rejenerere hücreler ..	76
4.20. Deney grubunda karaciğerde parankimatöz değişimler	76
4.21. Deney grubunda karaciğerde parankimatöz değişimler	77
4.22. Kanda lökosit çeşitlerinin % sayıları	78

Ç İ Z E L G E L E R D İ Z İ N İ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Kontrol ve deney grubunun vücut ağırlıklarına ilişkin tartım sonuçları	56
4.2. İdrarla atılan kreatinin, üre azotu, ürik asit, kalsiyum, fosfor düzeyleri	58
4.3. Plazmada kreatinin, üre azotu, ürik asit, kalsiyum, fosfor, total protein, total lipid düzeyleri	60
4.4. İdrarla atılan amino asitler ile plazma amino asit düzeyleri	69
4.5. Lökosit çeşitlerindeki durumu gösteren kan yayma sonuçları	78

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SimgelerAçıklama

g	Gram
ml	Mililitre
dl	Desilitre
l	Litre
µl	Mikrolitre
nm	Nanometre

KısaltmalarAçıklama

A	Absorbans
b.s.	Buzdolabında saklanmalıdır
o.i.d.	Oda ısısında dayanır
PKD	Plazma kreatinin düzeyi
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
T. protein	Total protein
T. lipid	Total lipid

1. G İ R İ Ő

Peptik ũlser sık rastlanan ve mekanizması kesin olarak anlaşılamamış bir hastalıktır. İyileşimi uzun sũren, sık sık nũkseden, tehlikeli kanama ve perforasyonlara yol açabilen bu hastalığın tedavisi zordur. Bazı olgularda zorunlu olarak ameliyata başvurulması mortalite ve maluliyet riskini artırmaktadır. Ayrıca ũlser hastalarının tedavisi için harcanan paralar topluma önemli bir ekonomik maliyet yũklemektedir (5,83,114,145,149,176,181). Asit sekresyonundaki artış en önemli etken olmak ũzere, çeşitli i ve dış faktörler ũlser oluşumunda rol oynamaktadır. Midede asit sekresyonu asetilkolin, gastrin ve histamin tarafından dũzenlenir. Asit sekresyonunun klasiik antihistaminiklerle inhibe edilememesi ũzerine başlatılan çalışmalar sonunda 1972 de yeni bir grup histamin antagonisti sentezlenmiştir. Bu alışmalar sırasında mide ve diğer bazı organlarda H₂ reseptörleri de tanımlanmıştır. Histamin H₂ reseptör antagonistlerinin sentezi, peptik ũlser tedavisinde çığır açmıştır (11,18,25,26,52,56,63,84,133).

Peptik ũlser tedavisinde, histamin H₂ reseptör antagonistlerinin keşfine kadar ameliyat dışında çeşitli ilaçlar (antasit, sedatif, trankilizan vb.) kullanılmış olmakla birlikte, H₂ reseptör antagonistlerinin tıp uygulamasındaki ncũsũ olan cimetidın, hekimler arasında ũlser tedavisi için bũyũk bir ilgi uyandırmış ve bir çok ũlkede yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Deneysel çalışmalarda cimetidının mide asit sekresyonunu inhibe ettiğinin gösterilmesi ve kliniklerde sũrdũrũlen uygulamalarda cimetidının peptik ũlser iyileşimini hızlandırdığı sonucunun alınması, cimetidın kullanımını arttırmıştır (5,14,16,21,69,71,88,104,114,150,173). Kısa zamanda cimetidın, akneden akut pankreatitin tedavisine kadar bir çok hastalıkta denenmeye başlanmış, fakat bu uygulamaların çoğunda

cimetidinin yararlı olmadığı, sadece Zollinger-Ellison sendromu, Mendelson sendromu, sistemik mastositozis ve bazofilik lösemide sınırlı yararlı olduğu görülmüştür. Mide ülserinde asit sekresyonu fazla olmadığı halde bu olgularda da cimetidin uygulamasında yarar gören araştırmacılar bulunmaktadır (21,52,84,63,88,111,143,176).

Cimetidin, primer ya da sekonder kaynaklı peptik ülserlerin tedavisinde geniş ölçüde kullanılırken, bir çok yan etki yaptığına dair raporlar da yayınlanmaya başlamıştır. Bildirilen yan etkilerin bir kısmı baş ağrısı, kas ağrısı, bulantı, iştahsızlık, diyare, ciltte kızartı ve döküntüler, depresyon gibi klinik yönden fazla önemli olmayan şikayetlerdir (28,30,38,39,42,64,105,107,112,127,143,145,164,169). Böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında bazı bozukluklara yol açtığını bildiren yayınlar ise genellikle olgu sunumları şeklindedir (44,57,62,85,86,91,101,113,123,125,128,139,144,161). Bunların bir kısmında böbrek veya karaciğer biyopsisi yapılmış ve cimetidinin yol açtığı histopatolojik bulgular verilmiştir (64,85,105,113,123,125,142,143,164).

Yapılan literatür taramasında, cimetidinin olası toksik etkilerini çok yönlü olarak bir arada açıklayan bir araştırmaya rastlanılmadı, bu nedenle daha çok olgu sunumlarından yola çıkılarak, deney hayvanlarında uzun süreli cimetidin kullanımındaki toksik etkilerin çeşitli yönlerden araştırılması düşünüldü.

Bu amaçla ilk olarak, literatürde cimetidinin yol açtığı nefrit olgularının bazılarında kilo kaybı da görüldüğüne ilişkin bulgular (39,64,142) göz önüne alınarak, cimetidinin vücut ağırlığına etkisinin araştırılması planlandı.

İncelenen olgu bildirimlerinde, cimetidinin plazmada (veya serumda) kreatinin düzeyini (PKD) artırdığı (28,30,39,40,41,42,64,85,86,91,95,107,112,113,119,123,

125,128,136,142,144), daha seyrek olarak ta plazma üre azotunda yükselmeye sebep olduğu (39,64,85,86,107,123, 125,142,161) görüldü. Plazmada ürik asit düzeyine olan etkisi Kimberly et al. (1980) ve Einarson et al. (1985) tarafından, total protein (t. protein) düzeyine olan etkisi ise Ruiz Del Arbol et al. (1980) tarafından bildirilmiştir. Doğrudan total lipid (t. lipid) düzeyine olan etkisine ait bir bilgiye rastlanılmamakla birlikte lipid fraksiyonlarının çalışıldığı araştırmalar mevcuttur (51, 72,74,120,160,172). Biz de bu çalışmamızda ikinci amaç olarak, oral yoldan cimetidinin verilen sıçanlardan alınan idrar ve kan plazması örneklerinde kreatinin, üre azotu, ürik asit, kalsiyum, fosfor; ayrıca kan plazmasında t. protein ve t. lipid düzeylerinin spektrofotometrik olarak ölçümünü planladık.

Kanda ve/veya amino asitlerin birinin, bir kaçının ya da tümünün artması, kalıtsal amino asit metabolizması defektlerinin yanısıra bazı böbrek ve karaciğer bozukluklarında da görülmektedir. Özellikle sistin ve prolinin idrarla itrahının arttığı durumlarda böbrek bozukluklarına da rastlanılmaktadır (75,83,137,147,148,162). Üçüncü amaç olarak bu iki amino asitin ve kalitatif olarak farklılık gösteren alanin, tirozin, lösin-izolösin amino asitlerinin kantitatif yönden yine spektrofotometrik olarak değerlendirilmesini planladık.

Cimetidinin böbrekte ve karaciğerde yapısal bozukluklara neden olabileceğine ilişkin yayınlar bulunmaktadır (64,85,105,113,123,125,142,143,164). Bu çalışmada, uygulanan cimetidinin dozu ile uygulama süresinin böbrek ve karaciğerde histopatolojik değişikliklere yol açıp açmayacağına incelenmesini dördüncü amaç olarak kararlaştırdık.

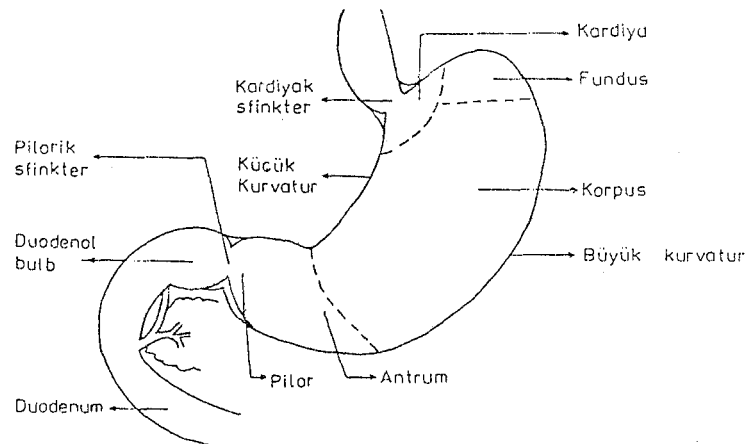
Son olarak özellikle granülositlerde azaltıcı etkisi saptanan cimetidinin (2,28,30,38,39,64,107,143,164), diğer lökosit çeşitlerine etkisinin ne yönde olduğunu anlamak için lökosit sayımı yapmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Midenin Sekresyon Fonksiyonu

Mide suyu (gastrik sıvı), su ile değişik oranlarda bir çok organik ve inorganik maddelerin karışımından ibaret kompleks bir sıvıdır. Bazal koşullarda insan midesinin günde salgıladığı toplam sıvı hacmi ortalama 1.5-2.5 litredir. Normalde pH 1-2 olup saydam ve renksiz bir sıvıdır. Mide sıvısında su, organik maddeler (pepsin, müküs, intrinsik faktör) ve inorganik maddeler (HCl, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺, klorürler, fosfatlar, sülfatlar) bulunur. Bunlar içinde mide patolojisi yönünden önemli olanlar HCl, pepsin ve müküştür (25,53,63,114).

Mide mukozası bir çok derin bezleri kapsar, bunların kardiya ve pilor bölgelerindekiler müküs; fundus ile korpus kısmındaki bezlerde bulunan paryetal (oksintik) hücreler HCl, esas (peptik) hücreler ise pepsinojen salgırlar. Bu salgılar bezlerin boyun hücrelerinden salgılanan müküsle karıştırıldıktan sonra mukoza yüzeyine gönderilir (53,63,114) (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Midenin bölümleri (Bowman and Rand'den, 1980).

2.1.1. Midenin asit sekresyonu

Midenin en önemli görevlerinden biri, paryetal hücrelerin HCl salgılamasıdır. Asit sekresyonunu düzenleyen başlıca üç faktör asetilkolin, gastrin ve histamin'dir:

Asetilkolin: Medulladaki vagal merkezden çıkan vagus (X. sinir) mideye ulaşır ve midenin asit salgısını iki yolla artırır. a. Doğrudan paryetal hücreleri stimüle eder. b. Aynı zamanda antrumdaki gastrin salgılayan G hücrelerini stimüle eder, dolayısıyla gastrin sekresyonunu da artırır. Mide reseptörlerinin (gerilme gibi etkenle) veya kafa sinirleri alanında bulunan reseptörlerin uyarılması (iştah, yemek düşüncesi, yemeğin tadı, kokusu gibi) sonucunda oluşan kolinerjik refleksler asetilkolin açığa çıkarırlar. Bu durum mide sekresyonunun sefalik fazıdır (11,53,63,114).

Gastrin: Mide mukozasının antrum bölgesindeki özelleşmiş epitel hücrelerinden (G hücreleri) salınan bir hormondur. G hücrelerini uyaran etkenler: a. Asetilkolin b. Midede asit düzeyinin azalması c. Midenin gerilmesi d. Kanda kalsiyum artışı e. Alkol, kafeinli içecekler ve proteinli yiyeceklerdir. Bu etkenlere cevap olarak G hücrelerinden salgılanan gastrin, kan yoluyla paryetal hücrelere giderek asit sekresyonunu artırır. Bir miktar gastrin duodenum ve pankreasta da salgılanır. Midede asit düzeyinin artması sonucu, sekretin ve somatostatın gibi hormonlar gastrin sekresyonunu inhibe ederler (11,53,63,114).

Histamin: Midede asit sekresyonunu güçlü bir şekilde uyarır. Tüm mide mukozasında bol miktarda histamin içeren hücreler (histaminositler) vardır. Histaminositler, asit salgılayan paryetal hücrelerin yakınlarında bulunurlar (11,25,56,63,84).

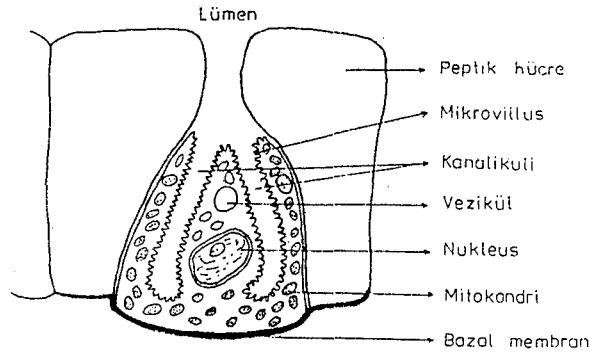
Asetilkolin, gastrin ve histamin, paryetal hücreleri birbirlerinden bağımsız olarak fakat birbirlerinin

etkilerini potansiyalize edecek şekilde stimüle ederler. Her üçünün de reseptörü paryetal hücre membranında ayrı ayrı yer almıştır (53,54,56,114).

2.1.2. Asit sekresyonu mekanizması

İnsan midesi günlük yaşam ritmi içinde, hiç bir stimülasyon bulunmaksızın ki bu, "bazal sekresyon" olup interdijestif dönemdir ve sindirim olayı etkisiyle sekresyon yapar ki, bu da dijestif dönemdir.

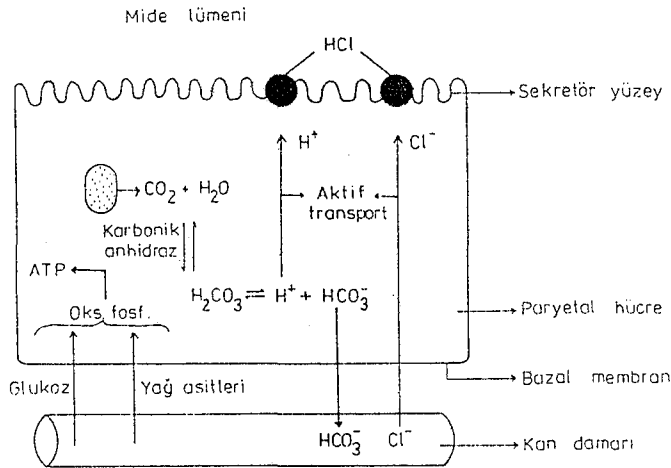
Asit salgılayan paryetal hücreler müküs hücrelerinin biraz arkalarında yer alırlar. Paryetal hücrelerde hücre içi pH 7 olduğu halde, salgıları olan mide suyunda 1-2 dir. Asit sekresyonunda en önemli olay, H^+ konsantrasyonunu plazmaya göre en az 3-4 milyon kat artırabilmektir. H^+ iyonlarının üretilmesi ve aktif transportla mide lümenine devamlı sekresyonu ancak sürekli büyük enerji tüketen bir mekanizma ile sağlanabilmektedir. Paryetal hücreler mitokondri yönünden çok zengindirler, böylece aktif durumdayken yüksek oksidatif metabolizasyon hızına sahiptirler (25,53,63,114,177) (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. Paryetal hücre (Bowman and Rand'dan, 1980).

H^+ iyonları mide lümenine taşınırken eşdeğer miktarda Cl^- iyonu da kandan alınarak aktif transportla mide lü-

menine iletilir. Sonuçta H^+ ve Cl^- iyonları birleşerek mide HCl'ini meydana getirirler (53,63,114) (Şekil 2.3.).



Şekil 2.3. Paryetal hücreden mide lümenine H^+ ve Cl^- iyonlarının aktif transportu (Guyton, 1978; Menteş, 1982).

2.1.3. Pepsin sekresyonu

Pepsin mide suyunda bulunan başlıca proteolitik enzimdir. Kolinerjik kontrol altında, esas hücrelerden pepsinojen halinde salgılanır. Asit ortamda otokatalitik şekilde aktif pepsine dönüşür, pepsinojen sekresyonu asit sekresyonunun ayrılmaz bir parçasıdır (11,53,56,63,114).

2.2. Histamin ve Histamin Reseptörleri

Histamin, histidinin dekarboksilasyonu sonucu oluşur. Bu olayı dokularda dağılmış olarak bulunan L-histidin karboksilaz enzimi katalizler. Normal barsak florasında bulunan bir çok bakteri bu enzime sahip olduğu için histamin sentezleyebilmektedir (25,56,84).

Histamin, mukozalarda mast hücrelerinde, kanda bazofillerde, ayrıca midede histaminositlerde, granüller içinde bulunur. Bu hücrelerin degranülasyonu sonucu açığa çıkan histamin, vücutta çeşitli etkiler oluşturur. Derecesi tür-

lere, hatta bir tür içinde bireylere göre bile değişen bu etkilerin başlıcaları kapiller permeabilitede artış, vazodilatasyon, miyokardda kontraktilite, bronşlarda daralma ve mide asit sekresyonundaki artıştır (11,56,84).

Histaminin etkileri, hedef hücrelerde membran üzerine yerleşmiş olan histamin reseptörlerinin aktive edilmesiyle gerçekleşir. Hücre komponentlerinden olan histamin reseptörleri fiziksel ya da kimyasal anlamda izole edilememiştir. Bu reseptörler hakkındaki bilgiler, histamin agonisti (histaminle aynı etkiyi yapan) ya da antagonisti (histaminle zıt etki yapan) nin oluşturduğu cevabı temel alan çalışmalardan elde edilmiştir (26,56,84).

2.2.1. Histamin H₂-reseptör antagonistleri

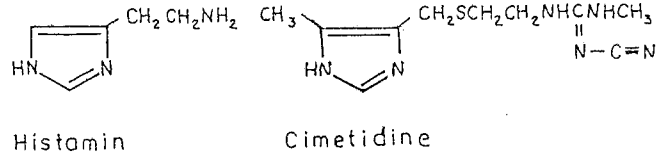
Histamin antagonistlerinin keşfi hem tedavi edici ajanlar olarak hemde araştırma malzemeleri olarak çok önemlidir. 1950 lerde etkin histamin antagonistleri kliniklerde kullanılmaya başlanmıştır. Fakat bunlar histaminin tüm etkilerini birden yok edememekteydiler, örneğin histamine bağlı mide asit sekresyonunu inhibe edemedikleri gözlenmiştir. Bu durum histamin için iki tip reseptörün varlığını düşündürmüştür, 1966 da bilinen antihistaminiklerin etkileyebildiği reseptör popülasyonu "H₁ reseptörleri" olarak tanımlanmıştır (26,52,56,84).

1972 de Black et al. (1972) tarafından histaminin mide asit sekresyonu üzerine olan etkisini inhibe edebilen yeni bir grup antagonist sentezlenmiştir. Bu çalışmalar sırasında, histamin için ikinci grup "H₂ reseptörleri" tanımlanmıştır. Histaminin molekül yapısına benzetilerek sentezlenen histamin H₂-reseptör antagonistleri peptik ülser tedavisinde yeni bir çığır açmıştır (18,26,52,56,84). Histamin H₂-reseptör antagonistlerinin prototipi olan burimamide, histaminin imidazol halkasını taşımakta fakat daha büyük bir yan zincir (tiyoüre grubu) içermektedir. Burimamidin oral yoldan verildiğinde aktif olma-

dığı anlaşılmıştır. Burimamidi metiamide izlemiştir, fakat metiamidin de agranülositoza yol açtığı saptanmıştır. Bu nedenlerle bu iki ilaç terkedilmiştir. Çalışmaların sürdürülmesiyle cimetidine geliştirilmiştir (56,84,88).

2.2.2. Cimetidine (N-cyano-N-methyl-N-[2-(5-methyl imidazol-4-yl-methyl thio) ethyl]guanidine)

Klinik kullanıma giren ilk H_2 -reseptör antagonis-
tidir. Histamin gibi imidazol türevi olan cimetidin, yan
zincirinde burimamidden farklı olarak tiyöüre grubu yeri-
ne cyanoguanidin grubu içerir (Şekil 2.4.). Reseptörü ta-
nımasında imidazol halkası görevlidir. Cimetidin, H_2 -re-
septörleri için spesifik olup, renksiz, hidrofilik kris-
tal haldedir ve zayıf baz özelliği gösterir (26,52,56,84,
88).



Şekil 2.4. Histamin ve cimetidin molekül yapıları
(Koch-Weser'den, 1978).

Cimetidin, mide asit sekresyonunun güçlü bir inhibi-
törüdür. Etkisini, mide suyunu nötralize ederek değil,
salgılanan mide suyu hacmini ve onun H^+ iyonu konsantras-
yonunu azaltarak gösterir. Mide salgı hacmindeki azalmaya
paralel olarak pepsinojen salgısı da azalır. Zaten cime-
tidin, midede asit düzeyini azalttığı için pepsinojen ak-
tif pepsine dönüşmemektedir (17,54,56,71,154).

2.3. Peptik Ülser

Mide-barsak kanalının mide suyu ile doğrudan temas
ettiği herhangi bir yerinde aşınma sonucu mukozada meydana
gelen ve mükölaris mukoza içine de uzanan, sınırları belli

doku kaybına (yaraya) ülser denir (5,114,177).

Daha önce belirtildiği gibi plazma ile mide suyu arasında H^+ konsantrasyonu yönünden çok büyük bir fark bulunmaktadır. Plazmada 0.00005 mEq/l olan H^+ konsantrasyonu mide suyunda 150-170 mEq/l ye yükselmektedir. Bu büyük farkın mide mukozasında zarara yol açmaksızın sürdürülebilmesi için, mide mukozasında özel koruyucu mekanizmaların bulunması gerekmektedir (63,114,177).

2.3.1. Organizmanın peptik ülser oluşmasını engelleyici mekanizmaları

Midenin kendi salgıladığı asit ve pepsine karşı kendini koruyabilmesini sağlayan mekanizmalar şunlardır:

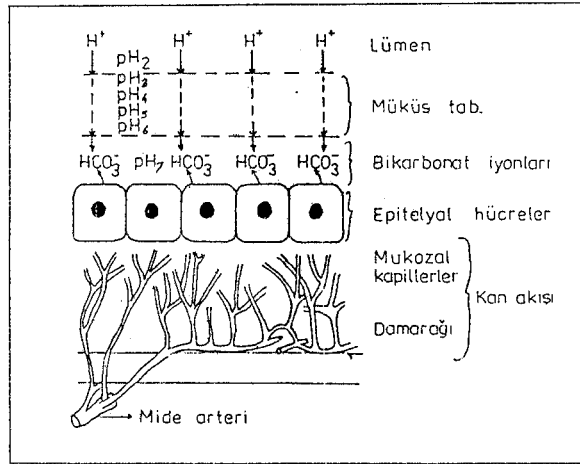
Müköz bariyer: Müküs, midenin iç yüzünü örten saydam, parlak, viskoz bir madde olup sekresyonu sürekli dir. Mide yüzey epitel hücreleri, müküs hücreleri ve diğer bezlerin boyun hücreleri tarafından salgılanır. Mide mukozasını en az 1 mm kalınlıkta kaplayan müküs tabakası, mukozayı fizik irritanlara karşı korur, H^+ iyonlarının epitel hücrelerine ulaşmalarını kısmen önleyebilir (63,114,115, 134,177).

Mukozal bariyer: Normalde luminal asit epitelyuma ulaşamaz, çünkü asit ve pepsinin erozif etkisine karşı direnç, mide mukozasının özelliklerinden biridir. Mide lümeni ile doku arasındaki H^+ konsantrasyon farkının sürdürülebilmesine "mukozal bariyer" denir. Bu olayda, hücreler arası sıkı bağlantıların rolü vardır (63,114,115, 176) (Şekil 2.5.).

Kan akımı: Mukozada kan akımının düzenli olması, mukozanın direncini koruyabilmesinde önemli bir etkidir, çünkü mide hücreleri enerji gereksinimlerinin büyüklüğünden dolayı sürekli sabit düzeyde O_2 ve glukoz almak zorundadırlar (114,115,177) (Şekil 2.5.).

Bikarbonat sekresyonu: Mukozadaki epitel hücreleri tarafından salgılanan bikarbonat iyonları, müküs tabakası-

nın altında yerleşerek müküsü geçen H^+ iyonlarını nötrale ederler (63,115,134) (Şekil 2.5.).



Şekil 2.5. Mide mukozasını oluşturan tabakalar (Richardson'dan, 1985).

Prostaglandinler: Mide-barsak mukozasında endojen olarak sentezlenebilen prostaglandinlerin, "hücre koruyucu" etkileri nedeniyle mukozayı koruyabilme özellikleri vardır (33,115,134).

Epitelyal hücre onarımı: Epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi bazı maddeler, protein ve DNA sentezini stimüle ederek mukozada hücre onarımı yaparlar (25,115,134).

2.3.2. Peptik ülser yol açan faktörler

Normalde mukozayı koruyucu mekanizmaların gücü, saldırgan faktörlerin gücünden fazladır. Ancak koruyucu faktörlerde her hangi bir azalma veya saldırgan faktörlerde her hangi bir artma ülser oluşumuna zemin hazırlar. Bugünkü bilgilere göre, olguların çoğunda ülseri yapan nedenler çeşitlidir, bunlar:

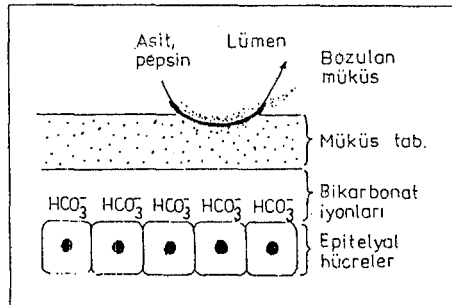
2.3.2.1. İç faktörler

Asit ve pepsin sekresyonunda artış: Ülser oluşumunda en önemli etkendir. Asit sekresyonu ile mide par-

yetal hücre kitlesi arasında ilişki vardır, peptik ülser-
lilerde paryetal hücre kitlesinin büyük olduğu anlaşıl-
mıştır. Fakat asit, pepsin fazlalığı tek başına ülser
oluşturmaz. Bununla beraber, 1910 da Schwartz'ın ortaya
attığı "no acid, no ulcer: asit yoksa ülser de yoktur"
görüşü hala geçerlidir (17,53,63,114,177) (Şekil 2.6.).

Mukoza hasarı: Çeşitli nedenlerle müküs tabakası
aşınabilir, müküs sekresyonu azalabilir ya da anormal ya-
pıda müküs sentezlenebilir. Müküsü bozan faktörler asit,
pepsin fazlalığı ve bazı mekanik etkenlerdir. Ayrıca
bazı kişilerde duodenum özsuğu mideye reflü (geri akış)
yapabilir, bu özsuda bulunan safra tuzları müküse zarar
verir. Mukozal bariyerde oluşan harabiyet, elektriksel
potansiyel farkında azalmaya yol açar, bu da kapillerlerde
yırtılmalara neden olur (63,114,115,134) (Şekil 2.6.).

Mukoza kanlanmasında bozukluk: İskemi mukozada
hasara yol açabilir, hipoksi sonucu direnci azalan ve ha-
sara uğrayan mukoza bölgelerinin asit-peptik mide suyu
ile sindirilmesiyle ülser meydana gelir (53,114,134).



Şekil 2.6. Ülser oluşumunda ilk basamak: Müküsün bir böl-
gede asit, pepsin tarafından aşındırılması
(Richardson'dan, 1985).

Metabolizma bozuklukları: Solunum yetmezliği,
böbrek yetmezliği, hipoglisemi gibi metabolizmayı etki-
leyen durumlarda vücutta bozulan asit-baz dengesi, mide
asit sekresyonunda da bozukluklara neden olmaktadır.

Kanda yükselen üre mukozal bariyere zarar verir. Kortizol gibi glikokortikoid hormonların fazla salınması, asit pepsin sekresyonunu artırarak zarar verir (53,110,134).

Sendromlara bağlı asit fazlalığı: Pankreasa yerleşen gastrinoma adlı tümörlerden sürekli gastrin salgılanması sonucu Zollinger-Ellison sendromunda midede asit sekresyonu son derece artmaktadır. Ayrıca kısa barsak sendromu, sistemik mastositozis ve bazofilik lösemide de midede asit sekresyonu artar (5,52,88).

Yaşın ve cinsiyetin etkisi: Genellikle yaş ilerledikçe hastalığı görülme olasılığı da artmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir (5,82,114).

Kalıtım: Kalıtım ve kan grupları gibi faktörler de ülser oluşumunda rol oynamaktadır. Ülserlilerin yakın akrabalarında da hastalığın görülmesi kalıtımın etkisini gösterirken, O grubu kana sahip olanlarda ülsere daha sık rastlanılmaktadır (114,134,177).

2.3.2.2. Dış faktörler

Emosyonel stres: Ülser oluşumunda en önemli faktörlerden biri vagus hiperaktivitesine bağlı hipersekresyondur. Çeşitli emosyonel streslerin vagal yolla mide asit sekresyonunu artırdığı bilinmektedir. "Ülser tipi kişilik" sürekli stresli yaşayıp sorumluluklar taşıyan kişilerde bulunmaktadır (114,115,177).

Fiziki stresler: Ameliyat, travma, kırık, yanık gibi fiziki stresler midenin asit sekresyonunda artışa yol açarken mukoza direncinde azalmaya (şoka bağlı kapiller staz gibi) neden olurlar (114,115,177).

Beslenme şekli: Fazla baharatlı, biberli ve mukozayı tahriş edici gıdaların tüketimi gibi beslenme alışkanlıkları; asit sekresyonunu artırıcı fazla sigara, çay, kahve, alkol kullanımı alışkanlıkları ülser oluşumunu kolaylaştırmaktadır (115,134,149,177).

Bazı ilaçlar: Aspirin, kortizon gibi anti-enflamatuvar ilaçlar ile diğer bazı ilaçlar mide mukozasında

tahriş yapabilirler. Aspirin müküs engelini yok eder, direnci azaltır, mukozada desquamasyon ve lokal nekroz oluşturur. Kortizonlu ilaçlar asit sekresyonunu uyarıp prostaglandin sentezini inhibe ederek mideye zarar verirler (33,114,134).

Kısacası fizyolojik, psikolojik, sosyal parametrelerin işbirliğiyle ülser meydana gelmektedir. Örneğin mide sekresyonu fazla, psikolojik ya da sosyolojik sıkıntıları olan ve kendine zararlı çevresel olaylarla sık karşılaşan bir insanda ülser riski çok yüksektir.

2.4. Cimetidin

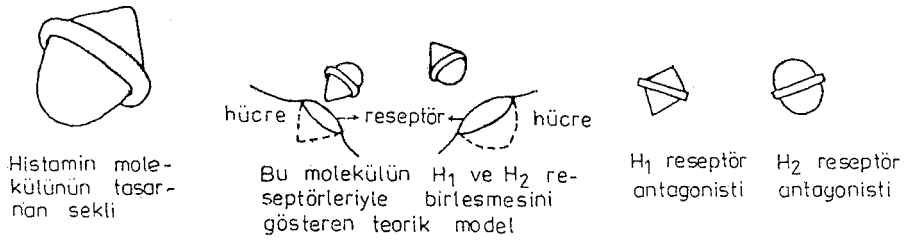
2.4.1. Cimetidin peptik ülserde iyileştirici etkisi

Cimetidin, bazal ve çeşitli stimuluslara cevap olan asit sekresyonunu kuvvetle, daha az kuvvetli olarak ta pepsin sekresyonunu inhibe edebilme özelliğinden dolayı 1976 yılından itibaren bir çok ülkede yaygın olarak peptik ülser tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. 1977 de FDA (Food and Drug Administration) cimetidin kullanımını onaylamıştır (5,16,69,71,104,127,150,173).

Cimetidin tıp uygulamasına girdikten sonra sadece peptik ülser tedavisinde değil, etyopatogenezinde asit-peptik mide suyunun rolü bulunan tüm olgularda kullanılmaya başlanmıştır, bunlar Zollinger-Ellison sendromu, reflü özofajiti, erozif gastrit, kısa barsak sendromu, Mendelson sendromu (asit aspirasyon pnömonisi), sistemik mastositozis, gastrointestinal kanamalar vb. dir (52,56, 84,88,111,114).

Cimetidin sadece histamine cevap olan asit salgısını değil, asetilkolin ve gastrine bağlı asit sekresyonunu da inhibe edebilmektedir. Bunun nedenini açıklayan "Son ortak mediatör: histamin" teorisi son yıllarda gözden düşmüştür. Bugün kabul edilen "Potansiyalize etkileşimler" teorisine göre her üç salgılatıcının da reseptörleri par-

yetal hücre üzerinde ayrı ayrı bulunmakta ve histaminin kendi H_2 reseptörü ile ilişkisi, paryetal hücrenin asetilkolin ile gastrin için afinitesini artırmaktadır. Bu nedenle H_2 reseptörlerinin cimetidin ile bloke edilmesi, diğer ikisinin de etkisini azaltmaktadır. Cimetidin, midenin salgıladığı sıvı hacmini azalttığı için, pepsin sekresyonunu da azaltmaktadır. Cimetidin, inhibitör etkisini histamin ile yarışmaya girerek ve H_2 reseptörlerini işgal ederek gösterir (Şekil 2.7.). Cimetidin, bazal ve nokturnal asit sekresyonunu da inhibe edebilmektedir (52,54,56, 84,88,104,114).



Şekil 2.7. Histamin ve histamin reseptör antagonistlerinin tasarlanan şekilleri (Menteş'den, 1982).

Paryetal hücrelerde H_2 reseptörlerinin histaminle aktivasyonu adenilat siklaz enzimini stimüle eder ve hücre içinde sAMP düzeyini artırır. Cimetidin ise histaminin adenilat siklaz üzerindeki etkisini yok ederek paryetal hücrelerdeki sAMP düzeyini düşürmekte, böylece H^+ iyonu üretimini inhibe edebilmektedir (56,84,114).

2.4.2. Cimetidin'in peptik ülserde uygulanması

Cimetidin, oral, i.m. (intra müsküler) ya da i.v. (intra venöz) verilebilir. Oral yoldan verildikten sonra kolayca absorbe olur. Rutin olarak oral yoldan verilmeyle birlikte acil durumlarda i.v. uygulanmaktadır. Oral uygulamada yemek öncesi ya da üzerine alınmasının absorpsiyona etkisi pek yoktur fakat yemekle birlikte alınırsa

emilimi biraz gecikir, bu nedenle "yatarken tek doz" uygulaması hariç, emilim süresini ve dolayısıyla etki süresini uzatmak için yemekle alınması bazen tavsiye edilmektedir (52,84,88,168).

Asit sekresyonunun inhibisyonu uygulanan doza ve cimetidin'in kandaki konsantrasyonuna bağlıdır. Ağızdan 300 mg lık bir doz uygulaması iki saat süresince bazal mide pH 5 civarında tutabilmektedir. Sonraki 4 saat boyunca asit sekresyonu % 90 oranında inhibe edilmektedir. Oral uygulamadan 45-90 dakika sonra kanda pik yapılmaktadır. Vücutta yaygın bir şekilde dağılmakta, kan-beyin engelini az da olsa geçebilmektedir. Plazmadaki yarılanma ömrü yaklaşık iki saat olup bir dozunun etkisi 6-8 saat kadar sürmektedir (1,56,61,71,104).

Günlük dozlar için çeşitli şemalar vardır (55,56,84,100):

- Yatarken 400 mg
- Yatarken 800 mg
- Sabah 400 ve yatarken 400 , toplam 800 mg
- Günde iki kez 300 ve yatarken 400 , toplam 1000 mg
- Günde üç kez 200 ve yatarken 400 , toplam 1000 mg
- Günde üç kez 300 ve yatarken 300 , toplam 1200 mg

Görüldüğü gibi genel doz sınırları 400-1200 mg olmakla birlikte, 800-2000 mg sınırları arasındaki dozlarda iyileşme oranları birbirine benzer bulunmuştur. Günde 1000 mg lık doz ile 800 ng/ml plazma konsantrasyonu elde edilebilmekte, bunun sonucu asit sekresyonu 24 saat süresince % 50 azalmaktadır (52,55,56,173). Cimetidin ile yapılan uygulama ve çalışmalarda günde toplam 1000 mg lık doz seçeneği "mutat doz; efektif doz; terapötik doz" olarak tercihan kullanılmıştır (5,38,48,94,105,112,123).

Vücuda alınan cimetidin, diğer ilaçlarda olduğu gibi karaciğerde metabolize edilerek böbreklerle atılır.

2.4.3. Cimetidinin karaciğerde metabolizasyonu

Cimetidinin % 15 i karaciğerde metabolize edilir. Önemli kısmı (% 50-70) değişmeksizin idrarla, çok az bir kısmı da safra-feçesle atılır. Cimetidinin metabolizasyonu sonucu oluşan başlıca metaboliti cimetidin sulfok-sit'tir. İdrarda bu metabolitin yanısıra hidroksimetil cimetidin adlı ikinci bir metabolitine daha rastlanılmıştır (52,84,88,94,132,158).

Cimetidin, imidazol halka yapısının elvermesi nedeniyle, karaciğer E.R. larındaki mikrozomlarda bulunan P 450 sitokromuna bağlanarak buradaki monooksijenaz enzim sistemi ile metabolize edilir. Bu esnada P 450 deki "Karma fonksiyonlu oksidaz" mikrozomal enzimlerinin inhibisyonuna yol açmakta, böylece bir çok hepatik biyotransformasyonun yapılabildiği enzimleri içeren P 450 sitokromunun aktivitesini düşürmektedir. Bunun sonucu olarak bir çok ilacın hepatik mikrozomal metabolizasyonunu bozmakta, ayrıca hepatik kan akımını yavaşlatıcı etki de gösterebilmektedir (56,84,94,118,153).

2.4.4. Cimetidinin böbreklerden atılımı

Biyoyararlanımı % 60-76 olan cimetidinin vücuttan başlıca atılımı böbrekler yoluylaadır. Böbreklerle itrah edilen cimetidinin 1/3 ü glomerular filtrasyonla pasif olarak, 2/3 ü ise tübüler sekresyonla aktif olarak atılır. Organik katyonlar kandan idrara aktif transportla proksimal tübül kanalıyla geçerler. Cimetidin de organik katyon olduğu için aynı yolu izlemektedir. Cimetidinin atılımında "saturasyon" mekanizması rol oynar (22, 61,132,170).

Cimetidini karaciğerde metabolize eden P 450 sitokromuna bağlı monooksijenaz sistemi böbrek dokusunda da bulunduğu için; cimetidin böbrek ilaç metabolizmasında da aksamalara yol açar. Bir çok ilacın tübüler sekresyon-

larında yarışmaya girerek onların atılımını engelleyebilmektedir. Ayrıca böbrek glomerular filtrasyon hızını ve böbrek kan akışını biraz yavaşlatabilmektedir (42,94,118, 119,153).

2.4.5. Cimetidin'in toksik etkileri

Cimetidin ile tedavi gören hastaların bazılarında baş ağrısı, baş dönmesi, ateş, diyare, kabızlık, bulantı, kusma, kırıklık, kas ağrısı, kilo kaybı, ciltte döküntü, depresyon, iritabilite, sırt ağrısı gibi minör şikayetlerin dışında;

Kardiyovasküler sistemde: Hipotansiyon, bradikardi, aritmiler

Merkezi sinir sisteminde: Mental konfüzyon, davranış bozuklukları, konuşma bozukluğu, vizüel hallüsinasyonlar, paranoid psikoz, koma

Endokrin sistemde: Hiperglisemi ve hiperozmolar non-ketotik koma, prolaktin fazlalığı ve sonuçta erkeklerde jinekomasti kadınlarda galaktore, androjen azalması ve sonuçta libido empotans kaybı, oligospermi

Sindirim sisteminde: Akut pankreatit, paralitik ileus, erozif duodenit, ülser perforasyonu, karaciğer bozuklukları, mide kanseri

Boşaltım sisteminde: Böbrek fonksiyonlarında bozukluklar, nefrit

Ken tablosunda: Agranülositoz, trombositopeni, kemik iliği depresyonu, pansitopeni

Ciltte: Ürtikerler, allerjik tablolar, sedef hastalığı

gibi ciddi yan etkiler de ortaya çıkmaktadır (2,56,73,84, 88,91,127,145,169).

2.4.5.1. Cimetidin'in vücut ağırlığı üzerine etkileri

Uzun süreli cimetidin kullanımının vücut ağırlığına olan etkisini doğrudan konu alan bir çalışma ol-

mamakla birlikte, cimetidinin böbrek bozukluğuna yol açtığını belirten olgu sunumlarında diğer rahatsızlıkların yanısıra kilo kaybı da görüldüğü açıklanmaktadır (39,64, 142). Bir olgu sunumunda ise gebeliğinin son trimesterinde cimetidin kullanan bir annenin bebeğinin çok düşük doğum ağırlıklı olduğu (1676 g) bildirilmiştir (Glade et al. 1980).

2.4.5.2. Cimetidinin böbrekteki histopatolojisi ve fonksiyonlarına etkisi

Cimetidinin böbrekler üzerine olan etkileri, plazmada (veya serumda) kreatinin düzeyi (PKD) artışına yol açması ile dikkati çekmiştir. Cimetidin, hastalarda ortalama iki hafta sonra ortaya çıkan ateş, kırıklık, yorgunluk gibi belirtilerle karakterize akut böbrek bozukluklarına neden olmaktadır. Olguların önemli bir kısmında kanda kreatinin yükselmekte, buna paralel olarak kreatinin klirensi düşmektedir. Daha seyrek olarak kanda üre azotu artışına yol açmaktadır (28,29,30,40,41,42,56, 84,91,95,106,107,108,119,136).

1978 de Dutt et al., peptik ülser tedavisi için günde 1.6 g cimetidin verilen 9 hastada PKD de artış saptamışlardır. Bu artışın cimetidin verildikten bir gün sonra ve üç hafta sonra belirgin düzeyde olduğu, 12 hafta sonra ise daha az bir yükselme olduğu bildirilmiştir.

Yine 1978 de McElligot tarafından sunulan olgu raporunda, günde 1 g cimetidin verilen hastada 14. günde yapılan ölçümde PKD nin yükseldiği saptanırken, ilaç kesildikten 5 gün sonra yapılan ölçümde yine yüksek bir değerle karşılaşılmıştır. İlaç kesildikten sonraki 28. günde tekrarlanan ölçümde plazma kreatinin düzeyinin biraz düşmekle birlikte başlangıca göre yüksekliğini koruduğu bildirilmiştir.

Larsson et al.'un (1979) bir çalışmasında, günde 1 g cimetidin ile tedavi gören 19 hastada PKD nin iki haf-

ta sonra % 8 , altı hafta sonra ise % 7 arttığı görülmüştür.

Kimberly et al.'un (1980) sunduğu olgu raporunda, günde 1.2 g cimeticidin tedavisi gören hastanın başlangıçta 1.8 mg/dl olan PKD nin 8 gün sonra 3.1 mg/dl ye yükseldiği saptanmıştır. Başlangıçta 4.9 mg/dl olan ürik asit düzeyi 8 gün sonra 6.4 mg/dl ye yükselirken, plazma üre azotu düzeyinde tutarsız değişiklikler gözlenmiştir.

McGowan and Vermillion'un (1980) sundukları olgu raporunda, günde 1.2 g cimeticidin verilen hastanın ateş, ağrı gibi şikayetleri olması üzerine yapılan tetkiklerde PKD nin 2.8 mg/dl ye yükseldiği, cimeticidin kesildikten sonra 2.1 lg/dl ye düştüğü görülmüştür. Bu olguda şikayetlerin belirginleştiği sırada alınan böbrek biyopsisinin histopatolojik yönden incelenmesi sonunda akut non-bakteriyel interstisyel nefrit tanısı konmuştur. Bu tanı konurken interstisyel infiltratta lenfosit, plazmosit ve eozinofillerin bulunduğu, bunların tübüllerin çevrelerinde yoğunlaşmış, lümenlerinde hücre kalıntıları olan bazı genişlemiş tübüllerin varlığı saptanmıştır.

Handa (1981), günde 1.2 g cimeticidin alan olguda 4 hafta sonra PKD nin iki kat artarak 4.6 mg/dl ye yükseldiğini, ilacın bırakılmasından sonra 1.7 mg/dl ye düştüğünü bildirmiştir. Plazma üre azotu da iki kat artarak 46 mg/dl ye yükselmiş, ilacın bırakılmasıyla 24 mg/dl ye inmiştir. Bitkinlik, ateş, ağrı, gece terlemesi, bulantı, kusma, diyare, kilo kaybı gibi yakınmaların görülmesi üzerine böbrekten biyopsi alınmış ve bunun incelenmesiyle akut interstisyel nefrit tanısı konmuştur. İlaç kesildikten ancak 7 hafta sonra plazma kreatinin ve üre azotu düzeylerinin normale döndüğü bildirilmiştir.

Teruel et al. (1981), günde 1 g cimeticidin alan ilk olgularında başlangıçta 1.1 mg/dl olan PKD nin 25 gün sonra 3.5 mg/dl ye yükseldiğini, başlangıçta PKD 1 mg/dl olan ve aynı dozda cimeticidin alan ikinci olgu-

larında 13 gün sonra PKD nin 7.4 mg/dl ye yükseldiğini bildirmişlerdir. İlk olguda başlangıçta 23 mg/dl olan üre azotu düzeyinin 25 gün sonra 55 mg/dl ye, ikinci olguda başlangıçta 14 mg/dl olan üre azotu düzeyinin 13 gün sonra 56 mg/dl ye yükseldiği görülmüştür. Bu durum cimetidinin böbreğe yaptığı toksik etki şeklinde değerlendirilmiştir.

Dutt et al.'un (1981) çalışmasında, günde 1.6 g cimetidini 3 ay süreyle kullanan 9 hastada 1. gün ve 21. günlerde yapılan ölçümlerde PKD nin yükseldiği, buna karşılık idrarda kreatinin itrahının düştüğü saptanmıştır.

Larsson (1981) tarafından yapılan araştırmada günde 1 g cimetidin alan 96 hastada PKD nin 2 hafta sonra ve 4 hafta sonra yapılan ölçümlerinde başlangıca göre artış olduğu görülmüştür.

Payne et al. (1982), günde 1 g cimetidin tedavisine başlanan ve başlangıçta 1.1 mg/dl PKD ne sahip olan olguda 2 ay sonra PKD nin 6.2 mg/dl ye yükseldiğini, ilacın bırakılmasıyla 1.7 mg/dl ye düşen PKD nin cimetidine yeniden başlanmasıyla sırayla 1.8 mg/dl, 2.9 mg/dl, ve 11 gün sonra 16.4 mg/dl ye yükseldiğini bildirmişlerdir. Yine bu olguda cimetidine bağlı olarak kanda ürenin çok yükseldiği bildirilmiştir. Ateş, böbrek yetmezliği gibi yakınmalarla durumun kötüleştiği sırada böbrek biyopsisi alınmış, bunun tetkikinde lenfosit ile plazmositlerin çoğunlukta olduğu fokal interstisyel inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve bazı tübüllerde atrofi görülmesi üzerine interstisyel nefrit tanısı konmuştur.

Rudnick et al.'un (1982) bildirdiği, günde 1.2 g cimetidin alan ve başlangıçta 1.2 mg/dl PKD ne sahip olan ilk olguda 6 hafta sonra PKD nin 3.2 mg/dl ye, 7 hafta sonra da 6.7 mg/dl ye yükseldiği, ilacın kesilmesiyle 1.6 mg/dl ye düştüğü, ülserin nüksetmesiyle tekrar cimetidine başlanması üzerine bir hafta sonra 2.3 mg/dl ve daha sonra 6 mg/dl ye yükseldiği görülmüştür.

Cimetidin kesilince PKD i 3.4 mg/dl ye düşmüştür. Aynı doz cimetidin alan ve başlangıçta PKD i 1.1 mg/dl olan ikinci olguda PKD i bir ay sonra 8.1 mg/dl ye yükselmiştir. İlk olguda başlangıçta 11 mg/dl olan plazma üre azotu 6 hafta sonunda 23 mg/dl ye yükselmiş, bir süre sonra da azotemi gelişmiştir. İlaç kesildikten epey sonra 19 mg/dl ye düşmüştür. Tekrar cimetidine başlanmasıyla plazma üre azotu 26 mg/dl ye çıkmış, bir süre sonra da 50 mg/dl ye fırlamıştır. İlaç kesilince ancak 18 mg/dl ye inmiştir. İkinci olguda başlangıçta 12 mg/dl olan plazma üre azotu, bir ay sonra 88 mg/dl ye fırlamış, ilaç kesilince ancak 25 mg/dl ye düşmüştür. İkinci olguda yapılan biyopsinin incelenmesi sonunda akut interstisyel nefrit saptanmıştır. İnterstisyumda hücre infiltrasyonu, fibrozis görüldüğü, hücre infiltrasyonu nedeniyle tübüler bütünlüğün bozulduğu bildirilmiştir.

Pitone et al.(1982), günde 0.9 g cimetidin alan ve başlangıçta PKD i 0.9 mg/dl olan olguda 3 hafta sonra PKD nin 1.9 mg/dl ye ve daha sonra 5.6 mg/dl ye yükseldiğini, ilacın kesilmesiyle 2.0 mg/dl ye ve daha sonra 1.0 mg/dl ye düştüğünü bildirmişlerdir. Bu olguda başlangıçta 13 mg/dl olan plazma üre azotu 3 hafta sonra 21 mg/dl ye yükselmiştir. Böbrek yetersizliği sonucu yapılan biyopsinin incelenmesiyle, interstisyum ve tübül-lerde hücre infiltrasyonu görülmesi üzerine akut interstisyel nefrit tanısı konulmuştur.

Kaye et al.'un (1983) sunduğu olgu raporunda, günde 1.2 g cimetidin alan ve başlangıçta PKD i 1.5 mg/dl olan hastanın PKD nin bir ay sonra 2.5 mg/dl ye ve 38 gün sonra 4.1 mg/dl ye yükseldiği, ilacın kesilmesiyle düştüğü ancak tekrar başlanmasıyla yine yükseldiği bildirilmiştir. Bu olguda başlangıçta 20 mg/dl olan üre azotu bir ay sonra 28 mg/dl ye ve 38 gün sonra 40 mg/dl ye yükselmiş, ilacın kesilip tekrar başlanmasıyla 54 mg/dl ye fırlamıştır. Böbrek yetmezliği oluşması üzerine 40 gün sonra biyopsi

yapılmış, bunun incelenmesiyle de yoğun hücre infiltrasyonu ve glomerular sklerozis görülmesi üzerine akut interstisyel nefrit oluştuğu sonucuna varılmıştır.

Detterbeck et al.'un (1983) sunduğu ve kendilerinin "cimetidin sendromu" adını verdikleri olguda, başlangıçta 1.1 mg/dl olan PKD i, cimetidin tedavisi sırasında 1.7 mg/dl ye yükselmiş, ilaç kesilince sırayla 1.4 mg/dl ye ve 1.1 mg/dl ye düşmüş, tekrar cimetidine başlanınca 3.1 mg/dl ye çıkmıştır. Yine ilacın bırakılmasıyla sırayla 2.9 , 2.0 , 1.5 , 1.6 mg/dl ye inmiştir. Günde 1.5 g cimetidin alan bu olguda başlangıçta 15 mg/dl olan plazma üre azotu düzeyi cimetidin tedavisi sırasında 22 mg/dl ye çıkmış, ilaç kesildikten sonra bile 25 mg/dl ye kadar yükselmeye devam etmiş, daha sonra 21 mg/dl ye düşmüştür. İlaça tekrar başlanınca sırayla 27, 40, ve 42 mg/dl ye fırlamış, ilacın kesilmesiyle sırayla 37, 28, 21, 25 mg/dl ye inmiştir. Sonuçta azotemi gelişmiş ve nefrit oluşmuştur.

Porter and Westby'nin (1983) yayınladıkları olgu raporunda, günde 1.2 g cimetidin alan hastanın PKD i 5.1 mg/dl ye kadar çıkmış, ilacın bırakılmasıyla 1.6 mg/dl de plato yapmıştır. Sonuçta olguda akut interstisyel nefrit oluştuğu anlaşılmıştır.

Olgu bildirimlerinin yanısıra gönüllülerde yapılan çalışmalarda da, cimetidin PKD ni artırdığı görülmüştür. Gönüllülerde yapılan bir çalışmada, cimetidin böbrekten kreatinin atılımını aksattığı anlaşılmıştır (28,30,40). Ochs et al.'un (1984) günde 1 g cimetidin verdikleri 11 gönüllüde yaptıkları çalışmada, PKD nin cimetidin alanlarda 0.95 ± 0.04 mg/dl, almayanlarda ise 0.77 ± 0.03 mg/dl olduğu saptanmıştır. Rocci et al.'un (1984) çalışmasında günde 1.2 g cimetidin alan grubun PKD nin kontrol grubuna göre % 23 daha fazla olduğu anlaşılmıştır.

Bazı araştırmacılar ise, önceden böbrek bozukluğu

olan kişilerde cimetidın kullanılmasının bu bozukluğu daha da artırdığını bildirmişlerdir (62,96,106).

Leslie and Walker'in (1977) deneysel çalışmasında, yüksek doz cimetidın verilen köpeklerin bir kısmında tübüler nefroz saptanmıştır.

Böbrek normal fonksiyonlarını sürdürdüğü sürece, plazmada kalsiyum ile fosfor düzeyleri arasında resiprokal bir ilişki vardır, birinin artması diğerinin azalmasına yol açar. Böbrek bozukluklarında plazma kalsiyum düzeyi azalırken fosfor düzeyi yükselir (7,24,68). Bazı araştırmacılar, plazma kalsiyumunun çok yükseldiği durumlarda cimetidın uygulamasının plazma kalsiyum düzeyini normale indirdiğini ileri sürmüşlerdir (23,34,43,77,78,79,93,135,151,166,173), fakat cimetidının fosfor düzeyine olan etkisinin üzerinde pek durulmamıştır. Sadece Edwards et al. (1981), bir olgu sunumu nedeniyle cimetidının plazmada kalsiyumu azaltıp fosforu artırdığını bildirmişlerdir. Lanier et al. (1980) tarafından açıklanan ve plazma kalsiyum düzeyleri yüksek olan iki olguda, günde 600 mg cimetidın ile plazma kalsiyumunun normale indirilebildiği ancak fosfor düzeyinde tutarlı olmayan değişikliklerin görüldüğü bildirilmiştir. Cimetidının plazma kalsiyum düzeyini düşürücü bir etkisinin olmadığını bildiren araştırmacılar da bulunmaktadır (35,58,102,103).

2.4.5.3. Cimetidının karaciğerdeki histopatolojisi ve bazı fonksiyonlarına etkisi

Cimetidın hepatotoksik etki potansiyeli nedeniyle karaciğerde fonksiyonel ve yapısal bazı bozukluklara yol açmaktadır. İlk kez Züchner (1977) tarafından cimetidına bağlı bir hepatoz olgusu (parankima dejenerasyonu) bildirilmiştir. Lilly et al. (1978), cimetidın tedavisi altındaki bir grup çocukta kolestatik sarılık görüldüğünü açıklamışlardır. Villeneuve and Warner (1979) tarafından bir, Delpre et al. (1982) tarafından bir, Lewis (1986) tarafından yine bir fonksiyonel karaciğer bozukluğu olgusu bil-

dirilmiştir. Glade et al. (1980), gebeliği sırasında cimetidini kullanan bir olgunun, doğumdan sonra bebeğinde karaciğer bozukluğu saptamışlardır. Önceden karaciğer bozukluğu olan bir olguda ise cimetidini tedavisinin eklenmesiyle tablonun ağırlaştığı ve koma olduğu Levine (1978) tarafından bildirilmiştir.

Cimetidinin plazma total protein düzeyine olan etkisi, bir olgu raporunda ek bilgi şeklinde yer almıştır: Ruiz Del Arbol et al.'un (1980) yayınında, cimetidine bağlı hepatik nekroz olgusu sunulurken, günde 400 mg cimetidini ile 7 aylık tedavinin sonunda plazma t. protein düzeyi 6.6 g/dl olarak bulunurken, ilaç bırakıldıktan sonra 7.5 g/dl ye çıktığı bildirilmiştir. Bu olguda karaciğerden biyopsi alınmasına gerek duyulmuş, inceleme sonucu karaciğerde birleşik, sık nekrozların bulunduğu anlaşılmıştır. Venlerin çevrelerinde zonal lezyonlar ile asidofilik cisimciklerin bulunduğu görülmüştür. Zonal lezyon bölgelerinin çevrelerinin sınırlanmış olması yazarlar tarafından toksik etyolojiyi destekler bulunmuştur.

Cimetidinin doğrudan total lipid üzerine etkisini veren yayın bulunmamakla birlikte, plazma lipid fraksiyonlarına etkilerini açıklayan çalışmalar vardır: Hoogwerf et al.'un (1984) çalışmasında, 9 hafta süreyle günde 1.2 g cimetidini verilen gönüllü ve diyabetli grubunda, cimetidinin plazma lipid fraksiyonlarında her hangi bir değişikliğe yol açmadığı bildirilirken; Ooi et al.'un (1985) bir hafta süreyle günde 1.2 g cimetidini verdikleri 6 gönüllüde yaptıkları çalışmada, cimetidinin yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) metabolizmasını etkilediği, HDL₃-kolesterol subfraksiyonunu ise azalttığı saptanmıştır.

Wilson and Craig (1985), bir ay süreyle günde 1 g cimetidini verilen 8 hastadan aldıkları kanları incelemişler, HDL₂-kolesterol subfraksiyonunun arttığını görmüşlerdir. Franceschini et al. (1985) ise 8 hafta sü-

reyle cimetidin alan 5 hastada belirli sürelerde ölçümler yapmışlar, HDL₃-kolesterol subfraksiyonunda önemli artış dolayısıyla total kolesterol düzeyinde de artış olduğunu bildirmişlerdir. Terruzi et al.'un (1985) yaptıkları çalışmada, 5 hafta süresince günde 0.8 g cimetidin verilen 28 hastada HDL-kolesterolün önemli ölçüde arttığı sonucu alınmıştır.

Lorenzini et al.'un (1981) sunduğu ve önce bir ay süreyle günde 1 g cimetidin ile tedavi edilip sonra 400 mg idame tedavisi sürdürülen olguda akut karaciğer harabiyeti saptanmıştır. Biyopsi incelemesi sonunda, portal kanallarda mononükleer hücrelerin çoğunlukta olduğu yoğun infiltrasyon ve fokal nekrozlar görülmüştür. Bazı nekroze hepatositlerde kahverengi pigmentel granül birikimine rastlanmıştır. Yeniden cimetidin verilince yakınmaların tekrarlaması ve sentrolobüler nekrozların varlığı nedeniyle olguda, akut hepatit geliştiği sonucuna varılmıştır.

Porter et al. (1984) tarafından yayınlanan geniş kapsamlı bir raporda, bir yıl süre ile cimetidin kullanan bir olguda zayıflama, yorgunluk, karın ağrısı, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler ve karaciğerde harabiyet görüldüğü bildirilmiştir.

Van Steenberg et al. (1985) tarafından cimetidine bağlı üç karaciğer harabiyeti olgusu sunulmuştur: Günde 1 g cimetidin alan 1. olguda üç gün sonra ateş bir süre sonra da hepatomegali görülmesi üzerine karaciğerden biyopsi alınmış, bunun incelenmesiyle de sentrolobüler birleşik litik nekrozlar ve bunların çevrelerinde hücre infiltrasyonuna rastlanılmıştır. Günde 400-600 mg cimetidin alan ve 1.5 ay sonra sarılık olan 2. olguda karaciğer biyopsisinin incelenmesi sonunda, portal-sentral birleşik litik nekrozlar görülmekle birlikte hücre infiltrasyonuna rastlanılmamıştır. Günde 800 mg cimetidin alan ve 6 gün sonra sarılık olan 3. olguda, 12. günde kara-

ciğerden biyopsi alınmıştır. Bu olguya ait biyopsinin yanısıra ilk iki olguda da portal kanallarda hücre infiltrasyonu, genişleme, safra kanalında proliferasyon görülmüştür. Bu bulgular yazarlar tarafından, harabiyetin toksik nedenli olmasına bağlanmıştır.

Leslie and Walker'in (1977) deneysel çalışmasında, yüksek doz cimetidın verilen bir grup köpeğin bir kısmında karaciğerde sentrolobüler nekrozlar görülmüştür. Leslie et al.'un (1981) yine deneysel çalışmasında, yüksek doz cimetidın verilen sıçanlarda, karaciğer dokusunda çeşitli değişimler, nekrozlar ve fonksiyonel bozukluklar saptanmıştır. Martelli et al. (1983) tarafından yapılan in vitro bir çalışmada sıçan hepatosit kültürlerinde cimetidının genotoksik etki yaptığı gösterilmiştir.

2.4.5.4. Cimetidın, kan ve idrarda amino asit düzeyleri ile böbrek ve karaciğer bozuklukları arasındaki ilişkiler

Kan ve/veya idrarda amino asitlerin birinin, bir kaçının ya da tümünün düzeyinin artması, kalıtsal enzim defektlerine bağlı metabolizma hastalıklarında görülmektedir. Ancak bazı kalıtsal bir enzimin defektli olduğu hastaların olmadığı halde kan ve/veya idrarda amino asit artışı olmaktadır. Normalde böbrek proksimal tübüllerinde amino asitlerin büyük bir kısmı geri emildiği halde, bazı böbrek hasarlarında bu olayın aksaması sonucu "renal aminoasiduri" denilen idrarda amino asit artışı görülmektedir. Sistin ve prolin amino asitlerinin idrarla fazla atıldığı kalıtsal hastalıklarda böbrek bozukluğu da meydana gelmektedir (83,122,147,148,176).

Karaciğerde nekrozların bulunduğu karaciğer hastalıklarında da, kanda tirozin gibi bazı amino asitlerin artabileceğine ilişkin az sayıda yayın bulunmaktadır. Ayrıca ilaç zehirlenmeleri de kanda ve/veya idrarda amino

asitlerin artmasına yol açabilmektedir (15,75,83,137). Cimetidin bu konuda bir etkisinin olup olmadığı ise hiç çalışılmamıştır.

2.4.5.5. Cimetidin lökositlere etkileri

Cimetidin tedavisi sırasında ya lökositlerin tümünde (pansitopeni), ya da bir grubunda (agranülositoz) azalmanın görüldüğü olgu sunumları bulunmaktadır. Bunların yanısıra bazı olgularda trombositopeni görüldüğü bildirilmiştir (2,28,30,38,39,64,107,143,164).

3. G E R E Ç V E Y Ö N T E M

3.1. Gereçler

3.1.1. Kimyasal maddeler

- Pikrik asit (Merck)
- Sodyum hidroksit (Merck)
- Kreatinin (Merck)
- Kontrol idrar (Ortho Diagnostic Systems Inc.)
- HCl (Merck)
- Ba(OH)₂ (Merck)
- Çinko sülfat (Merck)
- Üreaz (Merck)
- Gliserin (Merck)
- İyot (Yerli)
- Potasyum iyodür (Merck)
- Civa (Yerli)
- Üre (Panreac)
- H₂SO₄ (Merck)
- Sodyum tungstat (Merck)
- Sodyum karbonat (Merck)
- Orto fosforik asit (Merck)
- Lityum sülfat (Merck)
- Ürik asit (Panreac)
- Trikloroasetik asit (Merck)
- Amonyum molibdat (Riedel de Haein)
- Askorbik asit (Merck)
- KH₂PO₄ (Merck)
- Okzalik asit (Merck)
- Amonyum okzalat (Merck)
- Glacial asetik asit (Merck)
- CaCl₂ (Merck)
- Etilen diamin tetra asetat (EDTA) (Merck)
- Timol (Merck)
- Eter (Yerli ve Merck)

- İzopropanol (Merck)
- Bakır sülfat (Merck)
- Sodyum potasyum tartarat (Merck)
- Sodyum sülfat (Merck)
- NaCl (Merck)
- Standart total protein çözeltilisi (Boehringer Mannheim)
- Standart total lipid çözeltilisi (Boehringer Mannheim)
- Vanilin (Merck)
- Alkol (Yerli)
- Parafin (Yerli)
- Ksilol (Merck)
- Formaldehit (Merck)
- Hematoksin (Merck)
- Amonyum alüminyum sülfat (Merck)
- Mercury (II) oxide red (Merck)
- Amonyak (Merck)
- Eozin (Merck)
- Entellan (Merck)
- NaHPO₄ (Merck)
- Na₂HPO₄ (Merck)
- Giemsa-Lösing (Merck)
- n Butanol (Merck)
- Ninhidrin (Merck)
- Aseton (Merck)
- Standart amino asit karışım çözeltilisi (Sigma)
- Potasyum bikromat (Yerli)

3.1.2. Aygıtlar

- Spektrofotometre (Spectronic 20, Digital)
- Etüv (Nüve EN 400)
- Çeker ocak
- Buzdolabı
- Su banyosu (Electro-Mag)
- Santrifüj (Nüve)

- Terazi a)Elektronik hassas terazi (Sauter)
- b)Üstten kefeli terazi (Mettler PE 3600)
- Manyetik karıştırıcı (Nüve MK 118)
- Tüp karıştırıcısı (Whirlimixer, Retsch/mixer)
- pH metre (Schott Mainz CG 710)
- Distile su cihazı (Nüve NS 212)
- Su trompu
- Vakum pompa ve desikatör (KnF Neuberger, Aeromat)
- Dik soğutucu
- Laboratuvar saati
- 100 ve 1000 mikrolitrelik otomatik pipetler
(Gilson ve Brand)
- Hayvan operasyon takımı
- Mikrotom (Reichert-Jung/820)
- Binoküler mikroskop (Carl Zeiss/Jena)
- Mikrofotografi aygıtı (Olympus)
- Tüplük, çeşitli boy tüpler
- Kapaklı cam tüpler
- Santrifüj tüpleri
- 5 ve 10 ml lik enjektörler
- Parafilm şerit
- Lam, lamel
- Şale
- Filtre kağıdı
- Cam kalemi
- Renkli fotoğraf filmi
- Çeşitli hacimde beher, erlen, mezür, huni, balon,
pipet, renkli şişeler ve bagetler
- Kromatografi kağıdı (Whatman 3 MM)
- Kromatografi tankı
- Kurutma makinesi
- Boyama küveti
- Negatoskop
- Mikropipetler
- Hayvan yetiştirme kafesleri
- İdrar toplama kafesleri

3.1.3. Deney Hayvanları

a) Kontrol grubu: Ağırlıkları 170-229 g arasında olan, 3.5 aylık 15 erkek albino sıçan. (Tür: *Rattus norvegicus*, Wistar albino)

b) Deney grubu: Ağırlıkları 165-232 g arasında olan, 3.5 aylık 15 erkek albino sıçan. (Tür: *Rattus norvegicus*, Wistar albino)

3.1.4. Verilen İlaç:

Cimetidin (Tagamet, 200 mg/2 ml lik ampuller halinde)

3.2. Yöntemler

Toplam 30 albino erkek sıçan, kontrol ve deney grubu olmak üzere ikiye ayrıldı. 4 ay süresince deney grubuna 1 g/60 kg Vüc. Ağ./gün dozunda cimetidin oral yolla verilirken, kontrol grubuna normal içme suyu verildi. Belirli sürelerde tartımları yapılan her iki gruptan da 24 saatlik idrar örnekleri toplandı. İdrar örneklerinde kreatinin, üre azotu, ürik asit, kalsiyum, fosfor miktarları spektrofotometrik olarak ölçüldü. 4 ayın sonunda sıçanlardan kan alındı ve plazma örneklerinde kreatinin, üre azotu, ürik asit, kalsiyum, fosfor, t. protein, t. lipid yine spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Son olarak sıçanların böbrek ve karaciğerleri çıkarılarak histopatolojik yönden incelendi. Toplanan idrar ve kan örneklerinde sistin, alanin, prolin, tirozin, lösin-izolösin amino asitleri kağıt kromatografi yöntemiyle tespit edildi ve spektrofotometrik olarak miktar tayinleri yapıldı. Sıçanlar eter anestezisi altındayken kuyruklarından alınan bir damla kan ile yayma (froti) yapıldı, lökositler sayıldı.

3.2.1. Deney hayvanı olarak kullanılan sıçanların yetiştirilmesi ve bakımı

Hayvan laboratuvarımızda üretilen 3.5 aylık 30 erkek sıçan tartılarak, ağırlıkları birbirine denk olacak şekilde iki gruba ayrıldı ve zemini talaşlı metal sıçan kafeslerine yerleştirildi (Şekil 3.1.a.).

Ticari kapsül yemle beslenen sıçanların bulunduğu odada havalandırma ve diğer temizlik kurallarına dikkat edilerek kafes zeminleri haftada iki kez, 15 günde bir de tümü ve içme su şişeleri yıkandı.

3.2.2. Uygulanan dozun ayarlanması

İnsanlarda cimetidin ile genel tedavi dozu yetişkinler için günde 1 g dır (5,38,48,94,105,112,123). Yetişkin bir insanın ortalama 60 kg olduğu düşünülerek 1 g/60 kg Vüc. Ağ./gün doz belirlemesi yapıldı.

Deneye alınan sıçanların vücut ağırlıkları kısa aralıklarla tespit edilerek hayvanlara verilecek ilaç miktarları hesaplandı.

Deney grubu ile kontrol grubu arasında ağırlık artışı yönünden fark olup olmadığını anlamak için kontrol grubundaki sıçanlar da aynı aralıklarla tartıldı.

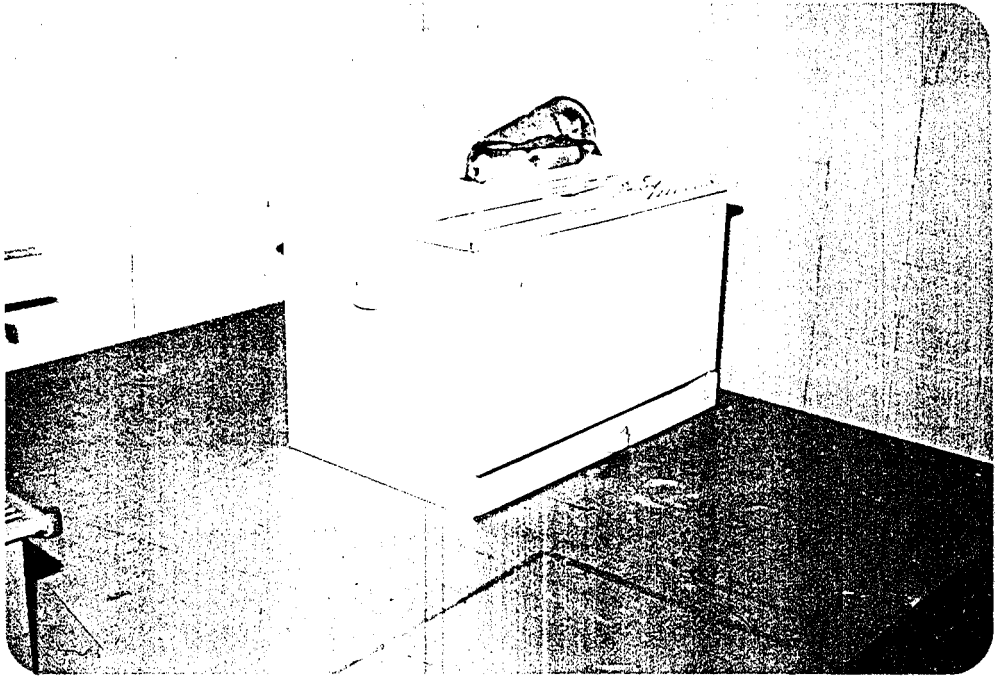
3.2.3. İlacın verilme şekli

İlaç sıçanlara oral yolla verildi, vücut ağırlıklarına göre hesaplanan miktarda cimetidin, Tagamet ampulden 1 ml lik enjektörle çekilerek, hayvanların bir günde içebileceğinden daha az miktardaki (12.5 ml) içme suyuna boşaltıldı. Akşama doğru cimetidinli suyun tamamen tüketilmesinden sonra hayvanların susuz kalmaması için normal su verildi.

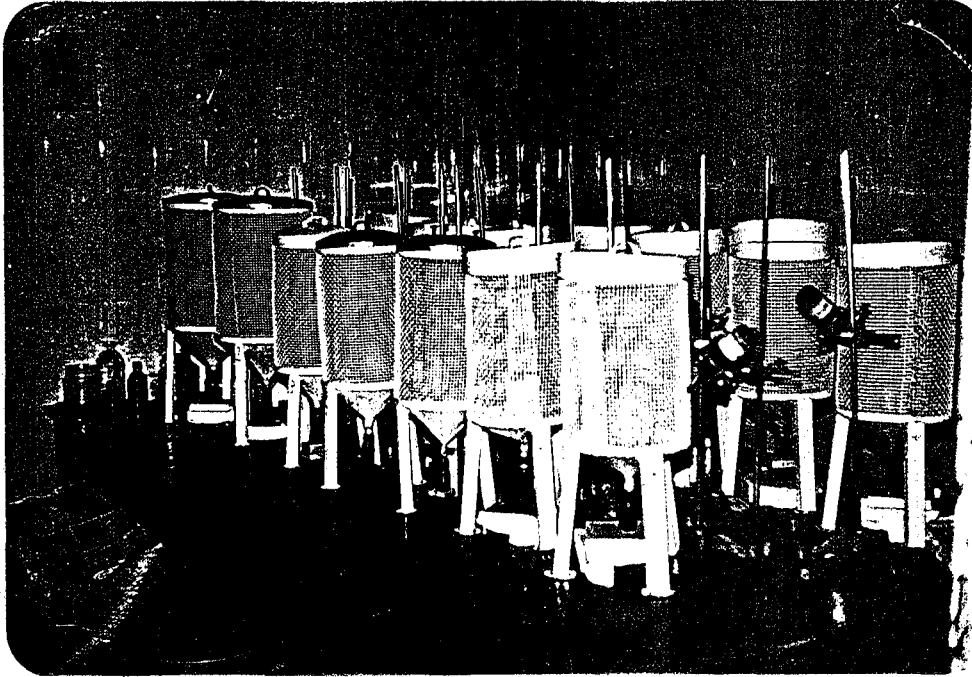
3.2.4. İdrar toplama

Sıçanlardan idrar toplama işlemi özel olarak yaptığımız idrar toplama kafeslerinde gerçekleştirildi. Her sıçanın tek olarak yerleştirilebildiği bu kafeslerde gövde ve zemin tel örgüden yapıldığından, yan tarftan kolayca su verilebilmekte, ayrıca idrarın dışkı ile karışmadan toplanması sağlanabilmektedir (Şekil 3.1.b.).

Tartılan ve vücutlarının değişik bölgelerinin tüyleri kesilerek işaretlenen sıçanlar, sırayla idrar toplama kafeslerine yerleştirilerek kapakları kapatıldı. Kafesin tabanından uzanan idrar akma borusunun ucuna kafes teli takıldı ve bu kısmın altına yerleştirilen küçük renkli şişeler, toplanan idrarın buharlaşmasını önlemek için deliğe iyice yaklaştırıldı. İdrar toplama işlemi süresince sıçanlara yem verilmedi.



Şekil 3.1.a. Sıçan yetiştirme kafesi



Şekil 3.1.b. İdrar toplama kafesleri

3.2.5. Toplanan idrarların saklanması

Numaralı küçük renkli şişelerde toplanan idrarlar 5000 rpm de 5 dakika santrifüj edildi. Dipteki çökeltiyi almaksızın üstteki berrak kısım, etiketli diğer şişelere aktarıldı. İdrarların hacimleri ölçüldü. Koruyucu olarak her şişeye izopropanolde % 10 luk timol çözeltisinden bir kaç damla eklendi (7,121,179).

3.2.6. İdrarların dilüsyonu

İdrar örneklerinde çalışılacak biyokimyasal testlerin çoğunda 1/10 oranında sulandırılmış idrar kullanılması gerektiğinden, toplanan idrarın bir kısmı distile su ile 1/10 oranında dilüe edildi. Etiketlenen ve ağzı kapatılan şişeler buzluğa kaldırıldı. Dilüsyondan sonra kalan idrarlar da etiketlenip buzluğa yerleştirildi.

3.2.7. Kanın alınması ve plazmanın elde edilmesi

4 ay süreyle cimetidın verilen hayvanlardan ve kontrol grubundan 4. ayın sonunda kan alındı: Önce, çalışılacak masa, hayvan operasyon takımı, içine EDTA konulan enjektörler hazırlandı.

Sıçan, içinde eterli pamuk bulunan fanusta anestezize edildi, sırt üstü yatırılarak karın-göğüs bölgesi orta hat kesisi ile açıldı ve 10 ml lik enjektörle kalbin sol ventrikülüne girildi, mümkün olduğunca tüm kan alındı, kanın hemoliz olmaması için hayvanın ölmemesine dikkat edildi. Enjektördeki kan, ucundaki iğne çıkarıldıktan sonra numaralandırılmış santrifüj tüpüne aktarıldı ve tüpün ağzı parafilmle kapatıldı.

Alınan kan örnekleri 5000 rpm de 15-20 dakika santrifüj edilerek plazmaların ayrılması sağlandı ve plazmalar otomatik pipetle alınarak, etiketli küçük tüplere aktarıldı. Plazma örneklerinde spektrofotometrik ölçümler en geç 2-3 gün içinde yapıldı. Plazmalar, çalışılmayan sürelerde buzlukta saklandı.

Sıçanlar eter anestezisi altındayken, froti için kuyruklarından bir damla kan alındı. Kan alma işlemleri tamamlanan sıçanların böbrek ve karaciğerleri % 10 luk nötral formalin çözeltisine alındı, etiketlendi, histopatolojik çalışmalar için ayrıldı.

3.2.8. Spektrofotometrik ölçümler

Çalışmalar sırasında kullanılan tüm cam malzemelerin temizliği asitli bikromat temizleme solüsyonu ile yapıldı. Bu solüsyonun hazırlanması için bir balona 500 ml distile su, onun üzerine de yavaş yavaş 250 ml H₂SO₄ konuldu, arada musluk altında soğutuldu. 100 g potasyum bikromat eklenip çözündürüldü (7,121,179). Normal deterjanlı yıkama sonrası bu solüsyonda bekletilen ve muslukta bol durulanan kaplar distile sudan geçirilerek etüvde kurutuldu.

Spektrofotometreye ait tüpler özenle yıkanarak distile sudan geçirildi ve tüplüğe ters sıralanarak kurumaları sağlandı.

Spektrofotometre, ölçümden yaklaşık yarım saat önce açılarak ısınması sağlandı. Ölçümler yapılırken hassas pipetlemeyi sağlamak için otomatik pipetler kullanıldı. Kolay buharlaşabilen, zehirli maddelerle çalışılırken çeker ocak kullanıldı.

İdrarda kreatinin, üre azotu, ürik asit, kalsiyum, fosfor; kan plazmasında kreatinin, üre azotu, ürik asit, kalsiyum, fosfor, total protein ve total lipid değerleri spektrofotometrik olarak ölçüldü.

3.2.8.1. İdrarda yapılan spektrofotometrik ölçümler

Kreatinin:

Alkalik pikrat yöntemi ile kreatinin'in alkalik ortamda pikrik asidi pikramik aside çevirmesi (Jaffe reaksiyonu) sonucu oluşan turuncu rengin kolorimetrik olarak ölçümü esas alındı (165).

a. Çözeltiler

1-% 0.916 lık pikrik asit çözeltisi: 0.916 g pikrik asit azar azar distile su ile 1000 ml ye tamamlandı. Karıştırılarak ve hafif ısıtarak çözündürüldü, filtre kağıdından süzüldü (oda ısısında dayanır = 0.1.d.).

2-% 3 lük NaOH çözeltisi: 3 g NaOH distile su ile 100 ml ye tamamlandı, filtre kağıdından süzüldü (0.1.d.)

3-% 09 luk HCl solüsyonu: 9 ml HCl distile su ile 1000 ml ye tamamlandı (0.1.d.).

4-Kreatinin standart stok çözelti: 1.131 g kreatinin, 3. maddedeki HCl solüsyonunun 1000 ml sinde çözündürüldü (buzdolabında saklanır = b.s.).

b. Spektrofotometrede okuma

1-Kreatinin stok standart çözeltinin 1 ml si distile su ile 100 ml ye tamamlandı.

2-İdrar örneklerinin 0.5 ml si distile su ile

50 ml ye tamamlandı.

3-Blank tüpüne 3 ml distile su, standart tüpüne 3 ml dilue standart çözelti, numaralandırılmış örnek tüplerine 3 ml dilue idrar örnekleri pipetlendi.

4-Bütün tüplere sırayla 1 ml pikrik asit çözeltisi pipetlendi.

5-Yine bütün tüplere sırayla 1 ml NaOH çözeltisi pipetlendi.

6-Tüpler whirlmixerde karıştırıldıktan sonra oda ısısında 15 dakika inkübe edildi.

7-Spektrofotometre 500 nm dalga boyunda, blank tüpü ile sıfırlandıktan sonra bütün tüplerin absorbansları okundu. Okuma işlemi iki kez yapıldı.

c. Sonucun değerlendirilmesi

$$\frac{A_{\text{Örnek}} - A_{\text{Blank}}}{A_{\text{Standart}} - A_{\text{Blank}}} \times 10 = \dots \text{ mmol/l kreatinin}$$

A=Absorbans

formülüne göre yapıldı, daha sonra mg/dl cinsinden sonuç hesaplandı.

Üre azotu:

Üreaz-Nesslerizasyon yöntemi ile ürenin üreaz enzimiyle parçalanarak amonyum karbonata çevrilmesi ve bunun da Nessler ayıracı ile oluşturduğu sarı renkli kompleksin kolorimetrik olarak ölçümü esas alındı (4,121,179).

a. Çözeltiler

1-0.2 N Ba(OH)₂ çözeltisi: 1 litrelik behere 600 ml distile su konup kaynatıldı. 45 g Ba(OH)₂ eklenip çözününceye kadar yine kaynatıldı. Distile su ile 1000 ml ye tamamlandı (o.i.d.).

2-% 5 lik çinko sülfat çözeltisi: 5 g çinko sülfat distile su ile 100 ml ye tamamlandı (o.i.d.).

3-Üreaz çözeltisi: 67 ml gliserin, 3 g üreaz ve 33 ml distile su bir balonda iyice karıştırıldı (b.s.)

4-İyot çözeltisi: 3 g potasyum iyodür ile 2 g iyot, distile su ile 100 ml ye tamamlandı (o.i.d.).

5-Üre azotu standart çözelti: 50 mg üre distile su ile 100 ml ye tamamlandı (b.s.).

6-Nessler ayıracı: 30 g potasyum iyodür 20 ml distile suda çözüldürüldü. İçine 22.5 g iyot eklendi. Sonra 30 g civa konulup iyice çalkalandı. Arada musluk altında soğutuldu. Yeşilimsi renk oluştuktan sonra distile su ile 200 ml ye tamamlandı. 975 ml % 10 luk NaOH çözeltisi eklendi, kendi haline bırakıldı, dipte çökelek oluşunca üstteki berrak sarımsı sıvı kullanıldı.

b. Spektrofotometrede okuma

1-Yeterli sayıda santrifüj tüpü blank, standart ve örnekler şeklinde işaretlendi, tüplüğe yerleştirildi.

2-Blank tüpüne 3 ml distile su, standart tüpüne 2.8 ml distile su ile 0.2 ml standart çözelti, örnek tüplerine de 2.8 ml distile su ile 0.2 ml 1/10 luk dilue idrar örnekleri pipetlendi.

3-Tüplerin hepsine 0.2 ml üreaz eklenip karıştırıldı (Üreaz çözeltisi viskoz olduğu için geniş ağızlı pipet ucu kullanıldı).

4-Tüpler 56°C lik su banyosunda 15 dakika inkübe edildi.

5-Su banyosundan çıkarılan tüplere sırayla 0.4 ml Ba(OH)₂ ve 0.4 ml çinko sülfat çözeltisi pipetlendi.

6-5000 rpm de 5 dakika santrifüj edildi.

7-Santrifüj tüplerindeki süpernatantlardan sırayla 1 ml alınarak numaralandırılmış spektro tüplerine pipetlendi.

8-Tüplerin hepsine 4 ml distile su eklendi.

9-Üzerlerine bir damla iyot çözeltisi damlatılıp 0.5 ml Nessler ayıracı pipetlendi.

10-Tüpler whirlmixerde karıştırılıp, oda ısısında 10 dakika inkübe edildi.

11-Spektrofotometre 480 nm dalga boyunda blank

tüpü ile sıfırlandı, standart ve örnek tüplerinin absor-
bansları okundu. Okuma iki kez yapıldı.

c. Sonucun değerlendirilmesi

$$\frac{A_{\text{Örnek}}}{B_{\text{Standart}}} \times 50 = \dots \text{mg/dl üre azotu}$$

formülüne göre elde olunan sonuç 10 ile çarpıldı.

Ürik asit:

Modifiye Caraway yöntemi ile ürik asidin hafif asidik ve sodyum karbonatlı ortamda fosfotungstik asidi indirgeyerek oluşturduğu mavi rengin kolorimetrik olarak ölçümüne göre yapıldı (121,177,178).

a. Çözeltiler

1-0.66 N H₂SO₄ solüsyonu: 33.68 ml H₂SO₄ distile su ile 1000 ml ye tamamlandı (o.i.d.).

2-% 10 luk sodyum tungstat çözeltisi: 10 g sodyum tungstat distile su ile 100 ml ye tamamlandı (o.i.d.)

3-% 14 lük sodyum karbonat çözeltisi: 14 g sodyum karbonat distile su ile 100 ml ye tamamlandı (o.i.d.)

4-Ürik asit standart çözelti: Bir balonda, 60 g lityum karbonat 70 ml distile suda çözündürüldü. 100 mg ürik asit eklenip 60°C lik su banyosunda çözündürüldü. Soğutulup distile su ile 100 ml ye tamamlandı. Bu stok çözeltilerden 1 ml alınıp distile su ile 100 ml ye tamamlanarak çalışma çözeltisi hazırlandı.

5-Fosfotungstat çözeltisi: 30 g sodyum tungstat, 32 ml % 85 lik fosforik asit ve 300 ml distile su, dik soğutucuda iki saat kaynatıldı. İndirip soğutuldu, 350 ml distile su eklendi. Bu arada 100 ml distile suda çözündürülen 16 g lityum sülfat, önceki karışıma eklendi. Tüm karışım distile su ile 1000 ml ye tamamlandı. Filtre kağıdından süzüldü (b.s.).

b. Spektrofotometrede okuma

1-Numaralandırılmış santrifüj tüplerine 1/10 luk dilue idrar örneklerinden sırayla 0.5 ml pipetlendi.

2-Bütün tüplere sırayla 8.5 ml distile su, 0.5 ml H_2SO_4 solüsyonu ve 0.5 ml sodyum tungstat çözeltisi eklendi.

3-Tüpler whirlimixerde karıştırılıp oda ısısında 10 dak. inkübe edildi.

4-5000 rpm de 5 dak. santrifüj edildi.

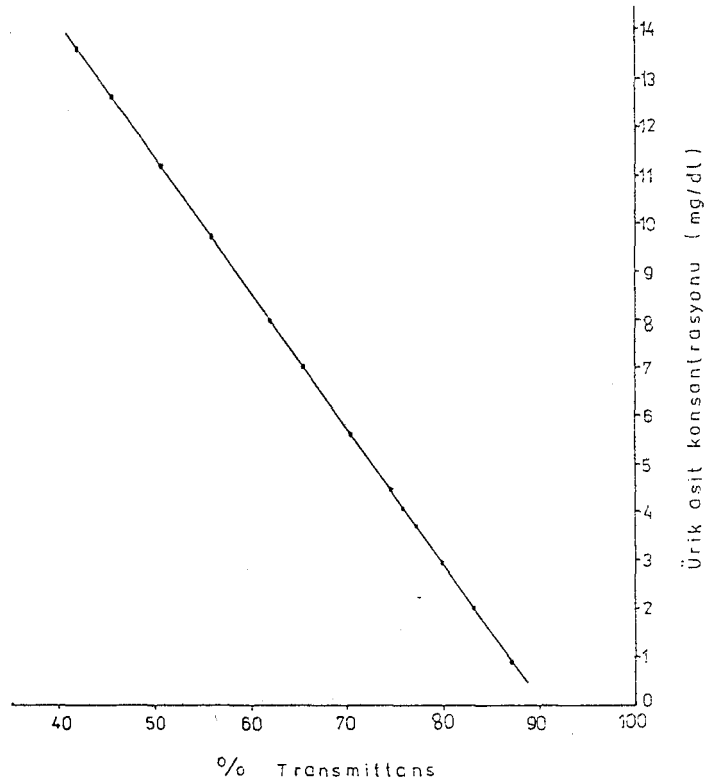
5-Blank tüpüne 4 ml distile su, örnek tüplerine ise santrifüj tüplerindeki süpernatantlardan 4 ml pipetlendi.

6-Bütün tüplere sırayla 1.5 ml sodyum karbonat çözeltisi ve 1 ml fosfotungstat çözeltisi eklendi.

7-Tüpler whirlimixerde karıştırılıp oda ısısında 15 dak. inkübe edildi.

8-Spektrofotometre 700 nm dalga boyunda blank tüpü ile sıfırlandı, örnek tüplerinin transmittansları okundu. Okuma tekrarlandı.

9-Standarta göre çizilen kalibrasyon eğrisinden bulunan sonuç 10 ile çarpıldı (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. Ürik asit standartına göre çizilen kalibrasyon eğrisi.

Kalsiyum:

Kalsiyum iyonlarının okzalit iyonuyla birleşerek kalsiyum okzalit halinde çökmesi sonucu oluşan bulanıklığın turbidimetrik olarak ölçümü esas alındı (121,178,179).

a. Çözeltiler

1-Sulkowitch çözeltisi: 2.5 g okzalik asit ile 2.5 g amonyum okzalit, 100 ml distile suda çözündürüldü, 5 ml glacial asetik asit eklendi. Distile su ile 150 ml ye tamamlandı (o.i.d.).

2-Kalsiyum standart çözelti: Vakum desikatörde suyu uçurulan 54.5 mg kalsiyum klorür distile su ile 100 ml ye tamamlandı (o.i.d.).

b. Spektrofotometrede okuma

1-Blank tüpüne 7 ml, standart tüpüne 3 ml, örnek tüplerine 4 ml distile su pipetlendi.

2-Örnek tüplerine 1 ml idrar eklendi.

3-Standart tüpüne 2 ml standart eklendi.

4-Standart ve örnek tüplerine 2 ml Sulkowitch çözeltisi pipetlendi.

5-Tüpler arada karıştırarak oda ısısında 30 dak. inkübe edildi.

6-Spektrofotometre 520 nm dalga boyunda blank tüpü ile sıfırlandı. Standart ve örnek tüplerinin absorpsiyonları okundu. Okuma tekrarlandı.

c. Sonucun değerlendirilmesi

$$\frac{A_{\text{Örnek}}}{A_{\text{Standart}}} \times 20 = \dots \text{ mg/dl kalsiyum}$$

formülüne göre hesaplandı.

Fosfor:

TCA lı plazmadaki fosfor molibdik asitle sarı renkli fosfomolibdik asiti oluşturur. Bu da indirgeyici askorbik asit ile molibden mavisine indirgenir. Oluşan mavi rengin kolorimetrik ölçümü esas alındı (121,178,179).

a. Çözeltiler

1-% 20 lik Trikloroasetik asit (TCA) çözeltisi: 20 g TCA distile su ile 100 ml ye tamamlandı (o.i.d.).

2-Molibdik asit çözeltisi: 1.25 g amonyum molibdat 2.5 N H_2SO_4 solüsyonu (7 ml H_2SO_4 distile su ile 100 ml ye tamamlanır) ile 100 ml ye tamamlandı (o.i.d.).

3-Fosfor standart çözelti: 0.219 g KH_2PO_4 distile su ile 1000 ml ye tamamlandı (b.s.).

4-% 1 lik askorbik asit çözeltisi: 0.25 g askorbik asit distile su ile 25 ml ye tamamlandı (Taze hazırlanır).

b. Spektrofotometrede okuma

1-Numaralandırılmış santrifüj tüplerine 1/10 luk dilue idrar örneklerinden 0.5 ml pipetlendi.

2-Tüplere sırayla 2.5 ml distile su ve 2 ml TCA çözeltisi eklendi.

3-Tüpler whirlimixerde karıştırılıp oda ısısında 10 dak. inkübe edildi.

4-5000 rpm de 5 dak. santrifüj edildi.

5-Santrifüj tüplerindeki süpernatantlardan 2 ml numaralandırılmış örnek tüplerine pipetlendi. Blank ve standart tüplerine ise 2 ml TCA çözeltisi pipetlendi.

6-Blank ve örnek tüplerine 3 ml distile su, standart tüpüne ise 2.5 ml distile su ve 0.5 ml standart pipetlendi.

7-Bütün tüplere sırayla 1 ml molibdik asit çözeltisi ve 0.25 ml askorbik asit çözeltisi eklendi.

8-Tüpler whirlimixerde karıştırılıp oda ısısında 10 dak. inkübe edildi.

9-Spektrofotometre 660 nm dalga boyunda blank tüpü ile sıfırlandı, standart ve örnek tüplerinin absorpsiyonları okundu. Okuma tekrarlandı.

c. Sonucun değerlendirilmesi

$$\frac{A_{\text{Örnek}}}{A_{\text{Standart}}} \times 5 = \dots \text{mg/dl fosfor}$$

Formülüne göre hesaplanarak bulunan sonuçlar 10 ile çarpıldı.

3.2.8.2. Plazmada yapılan spektrofotometrik ölçümler

3.2.7. kısımda belirtildiği gibi elde edilen plazmalarda üre azotu, ürik asit, kalsiyum, fosfor düzeyleri idrarda kullanılan aynı yöntemlerle, kreatinin ise farklı bir yöntemle ölçüldü. Ancak dilue idrar yerine doğrudan serum pipetlendiği için çıkan sonuçlar 10 ile çarpılmadı. Bunlara ilaveten plazmada total protein ve total lipid ölçümleri yapıldı.

Kreatinin:

İdrarda olduğu gibi burada da kreatinin'in alkalik ortamda pikrik asidi pikramik aside çevirmesi sonucu oluşan turuncu rengin kolorimetrik olarak ölçümü esas alındı (121,178,179).

a. Çözeltiler

1-% 1.3 lük pikrik asit çözeltisi: 1.3 g pikrik asit distile su ile 100 ml ye tamamlandı, hafif ısıtılarak çözündürüldü, pH 3.8 e ayarlandı (o.i.d.).

2-2.5 N NaOH çözeltisi: 10 g NaOH distile su ile 100 ml ye tamamlandı (o.i.d.).

3-Kreatinin standart çözelti: 20 mg kreatinin distile su ile 1000 ml ye tamamlandı (dayanıklı değildir).

b. Spektrofotometrede okuma

1-Numaralandırılmış santrifüj tüplerine plazma örneklerinden 1 ml pipetlendi (miktarı az olan plazmalar serum fizyolojik ile 1/2 oranında dilue edildi). Üzerlerine 3 ml pikrik asit çözeltisi eklendi.

2-5000 rpm de 5 dak. santrifüj edildi.

3-Blank tüpüne 1.5 ml pikrik asit çözeltisi ve 0.5 ml distile su pipetlendi.

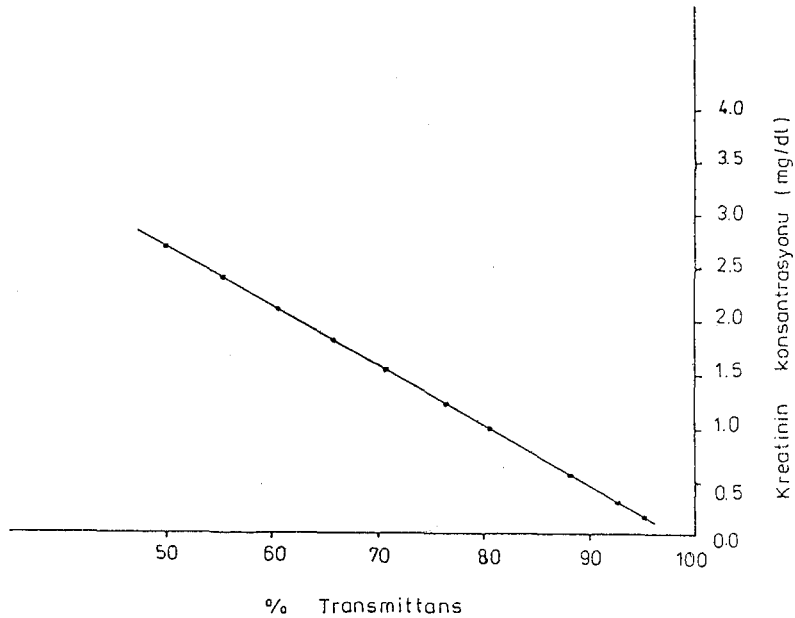
4-Örnek tüplerine santrifüj tüplerindeki supernatanlardan 2 ml pipetlendi.

5-Bütün tüplere sırayla 0.2 ml NaOH solüsyonu ilave edildi.

6-Tüpler whirlimixerde karıştırılıp oda ısısında 20 dak. inkübe edildi.

7-Spektrofotometre 520 nm dalga boyunda blank tüpü ile sıfırlandı, örnek tüplerinin transmittansları okundu. Okuma tekrarlandı.

8-Sonuçlar standartta göre çizilen kalibrasyon eğrisinden bulundu (Şekil 3.3.). Dilue edilen örneklerde çıkan sonuç 2 ile çarpıldı.



Şekil 3.3. Kreatinin standartına göre çizilen kalibrasyon eğrisi.

Total protein:

Biüret yöntemi ile peptid bağlarının alkali ortamda bakır iyonlarıyla oluşturduğu mor renkli kompleksin kolorimetrik olarak ölçümü esas alındı (10,121,179).

a. Çözeltiler

1-Biüret ayıracı: 1.5 g bakır sülfat ile 6 g sodyum potasyum tartarat, bir balonda 500 ml distile suda çözündürüldü. Sabit bir şekilde döndürerek 300 ml % 10 luk NaOH solüsyonu eklendi (o.i.d.).

2-% 22.6 lık sodyum sülfat çözeltisi: 22.6 g sodyum sülfat distile su ile 100 ml ye tamamlandı, 37°C

lik su banyosunda çözüldürüldü (o.i.d.).

3-% 09 luk NaCl çözültisi: 0.9 g NaCl distile su ile 100 ml ye tamamlandı (o.i.d.).

4-Total protein standart çözülti: % 6 lık kit çözültisi (b.s.).

b. Spektrofotometrede okuma

1-Numaralandırılmış santrifüj tüplerine 100 ug plazma ve 1900 ug sodyum sülfat çözültisi pipetlendi.

2-Tüplerin ağzı parafilme kapatılıp, çalkalamadan iki el arasında döndürerek karıştırıldı.

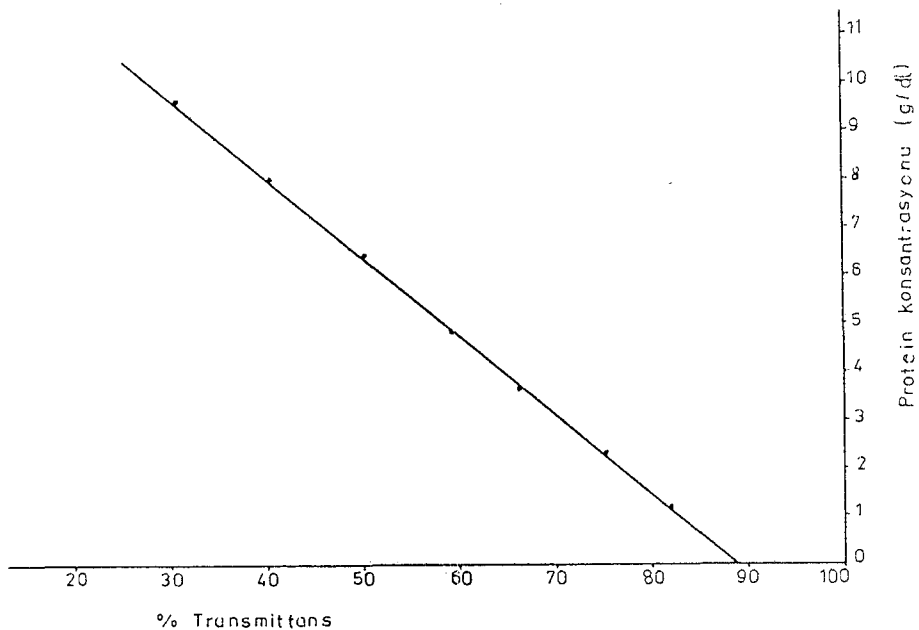
3-Blank tüpüne 400 ug sodyum sülfat çözültisi, örnek tüplerine ise santrifüj tüplerindeki karışımlardan sırayla 400 ug pipetlendi.

4-Bütün tüplere 1600 ug Biüret ayıracağı eklendi ve tüpler yine iki el arasında döndürerek karıştırıldı.

5-Tüpler oda ısısında 30 dak. inkübe edildi.

6-Spektrofotometre 540 nm dalga boyunda blank tüpü ile sıfırlandı, örnek tüplerinin transmittansları okundu. Okuma tekrarlandı.

7-Sonuçlar standarta göre çizilen kalibrasyon eğrisinden bulundu (Şekil 3.4.).



Şekil 3.4. T. protein standartına göre çizilen kalibrasyon eğrisi.

Total lipid:

Sulfofosfovanilin yöntemi ile lipidlerin sülfürik ve fosforik asitli sıcak ortamda vanilinle verdikleri pembe rengin kolorimetrik olarak ölçümüne göre yapıldı (178, 179,180).

a. Çözeltiler

1-% 0.6 lık vanilin çözeltisi: 600 mg vanilin distile su ile 100 ml ye tamamlandı (Renkli şişede 15 gün dayanır).

2-Derişik H_2SO_4

3-Orto fosforik asit

4-Total lipid standart çözeltisi: Etanolde 1000 mg/dl lik kit çözeltisi.(b.s.).

b. Spektrofotometrede okuma

1-Numaralandırılmış deney tüplerine plazma örneklerinden 0.1 ml pipetlendi, üzerlerine 2.4 ml H_2SO_4 eklendi.

2-Tüpler dikkatle karıştırıldıktan sonra ağızları pamukla kapatıldı, 10 dak. kaynar su banyosunda tutuldu. Çıkarılıp soğutuldu.

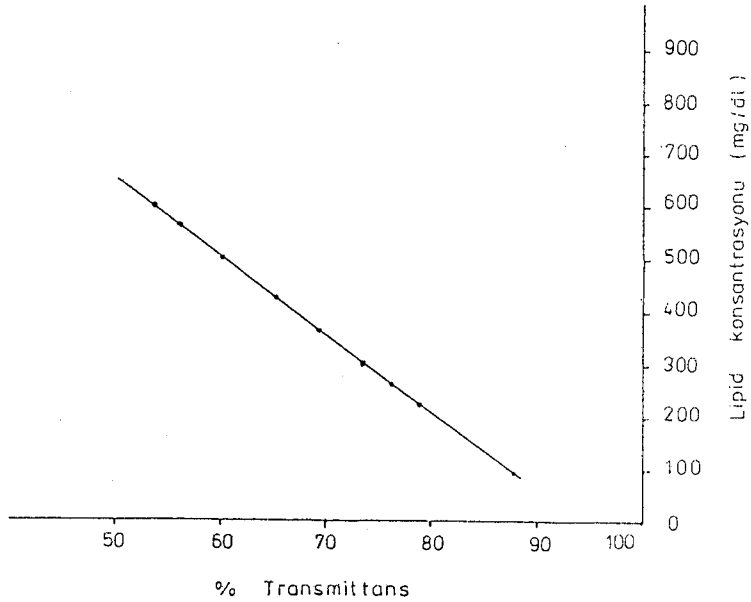
3-Örnek tüplerine deney tüplerindeki karışımlardan 0.2 ml pipetlendi.

4-Blank tüpüne 4 ml, örnek tüplerine 3.8 ml fosforik asit pipetlendi.

5-Tüplerin hepsine 1 ml vanilin çözeltisi eklendi, karıştırıldı, oda ısısında 15 dak. inkübe edildi.

6-Spektrofotometre 525 nm dalga boyunda blank tüpü ile sıfırlandı, örnek tüplerinin transmittansları okundu. Okuma tekrarlandı.

7-Sonuçlar standarta göre çizilen kalibrasyon eğrisinden bulundu (Şekil 3.5.).



Şekil 3.5. T. lipid standartına göre çizilen kalibrasyon eğrisi.

3.2.8.3. İdrar ve plazmada amino asit değerlerinin saptanması

4 aylık sürenin sonunda kontrol ve deney grubu sıçanlardan alınan idrar ve plazma örneklerinde sistin, alanin, prolin, tirozin, lösin-izolösin amino asitlerinin spektrofotometreyle miktarlarının belirlenebilmesi için önce kağıt kromatografisi yapıldı (19,152,171).

Örneklerin kromatografi kağıdına uygulanması:

1-Whatman 3 MM kromatografi kağıdı 46x28 cm boyutlarında kesildi. Alt kenardan 3 cm mesafeden kurşun kalemle hafifçe çizildi.

2-İdrar örneklerinden 20 μ l, plazma örneklerinden ise 10 μ l, 2.5 cm aralıklarla damlatıldı. Damlatma sırasında kurutma makinesi kullanıldı.

3-Kağıdın başına, ortasına ve sonuna olmak üzere üç noktasına 2.5, 5, 10 μ l amino asit standart karışım çözeltisi damlatıldı.

4-Örneklere ve standartlara ait spotların num-

raları ve miktarları çizginin altına kurşun kalemle yazıldı. Üst köşeye tarih atıldı.

Yürütme:

1-Rulo haline getirilen kağıt, içinde n-butanol/glacial asetik asit/su (600/150/250, V/V/V) solvent sistemi bulunan kromatografi tankına akşamdan yerleştirildi.

2-Sabah yürüme işleminin tamamlanmasıyla rulo kağıt tanktan çıkarıldı, kuruması için çeker ocağa kondu.

Boyama:

1-Kuruyan kağıt, asetonda % 0.2 lik ninhidrin çözeltisi ile boyanarak 110°C lik etüvde kurutuldu.

2-5 dak. sonra mavi-mor spotların belirmesiyle kağıt etüvden çıkarıldı.

Amino asitlerin spektrofotometrede ölçümleri:

1-Miktarları ölçülecek amino asit spotlarının çevreleri negatoskopta kurşun kalemle çizildi.

2-Spotlar kesildi, numaralandırılmış ağzı kapaklı cam tüplere tek tek konuldu.

3-Aynı şekilde kesilen standart spotlar da tüplere konuldu.

4-Bütün tüplere 4 ml metanol pipetlenip tüplerin ağızları kapatıldı.

5-Tüpler kaynar su banyosunda 2-3 dak. tutulup çıkarıldı.

6-Tüpler, arasına whirlimixerde karıştırarak, 15-20 dak. ekstrakte edildi, böylece spottaki amino asidin rengi metanole geçirilmiş oldu.

7-Kapaklı tüpteki renkli sıvı spektro tüpüne aktarılarak okumaya geçildi.

8-Spektrofotometre 504 nm dalga boyunda 4 ml metanol içeren blank tüpü ile sıfırlandı, örnek tüplerinin konsantrasyonları okundu. Okuma tekrarlandı.

3.2.9. Histopatolojik çalışmalar

3.2.9.1. Kesitlerin boyanmaya hazırlanması ve kullanılan çözeltiler

Histopatolojik çalışmalar 4 aşamada tamamlanmış olup, boyama işlemine kadar şu çözeltiler kullanıldı:

1-Tamponlu nötral formalin: 4 g NaHPO_4 ile 6.5 g Na_2HPO_4 900 ml distile suda çözündürüldü, 100 ml formaldehit eklendi.

2-Sıvı parafin: Katı blok haldeki parafin parçalandı, büyük bir beher içinde 56°C lik etüve konarak erimeleri sağlandı. Eriyen parafin yine etüv içinde filtre kağıdından süzüldü.

3-Parafin/ksilol: Sıvı parafin ile ksilol 50/50 (V/V) oranında karıştırıldı.

4-Albumin/gliserin: Yumurta akı ile gliserin 50/50 (V/V) oranında karıştırıldı, damlalıklı şişeye kondu, içine küçük bir timol kristali atıldı.

3.2.9.2. Parçaların formalinde tespiti

Deney ve kontrol grubu sıçanların böbrek ve karaciğerleri çıkarıldı. Küçük gazlı bezlere, bu organlardan uygun şekilde alınan parçalar ve ait oldukları sıçanın numarası yazılmış kağıt parçaları yerleştirilip katlandı, açılmaması için hafif düğüm atılarak % 10 luk nötral formalinde tespit edildi.

3.2.9.3. Alkol ve ksilol serilerinde takip

1-Bir kaç gün formalinde bekletilerek tespit edilen parçalar 3 saat kadar akan su altında yıkandı.

2-Parçalar etiketleriyle birlikte takip sepetlerine alınarak, arkada belirtilen alkol ve ksilol serilerinin bulunduğu şalelerden belli sürelerle geçirildi:

1.Şale80°alkol1 saat
2. "90°alkol "
3. "90°alkol "
4. "96°alkol "
5. "96°alkol "
6. "Absolü alkol	...1.5 saat
7. " "	... "
8. "Ksilol15 dakika
9. " " "

3-Alkol ve ksilol serilerinden geçirilerek suyu ve yağı alınan parçaların parafin inklüzyonları yapıldı: Parçalar parafin/ksilol karışımına atılarak 56°C lik etüvde 30 dak. bekletildi.

4-Bu karışımdan çıkarılan parçalar, içinde sıvı parafin bulunan behere alındı ve 56°C lik etüvde bir gece bekletildi.

3.2.9.4. Takibi yapılan parçalardan kesit alma

1-Ertesi sabah etüvden çıkarılan parçalar tek tek küçük kalıplara dik olarak yerleştirildi, üzerlerine etüvde ısıtılan sıvı parafin döküldü. Numaraların yazıldığı küçük kağıt parçaları da parafine yarıya kadar gömüldü.

2-Parafinin katılaşmasından sonra bloklar kalıplardan çıkarıldı. Bloklardan mikrotomda 6 mikronluk kesitler alındı.

3-Mikrotom bıçağı üzerinden ince bir fırça ile alınan kesitler 40°C lik su banyosuna bırakıldı, düzleşmeleri sağlandı. Kesit alınan bloğun erimemesi için arada buz sürüldü.

4-Bir bloktan kesit alma işlemi bittikten sonra yine ince bir fırça ile su banyosu yüzeyindeki kesitler lamlara alındı. Lamlara önceden albumin/gliserin karışımı sürüldü, böylece kesitlerin düşmesi önlendi.

5-Bir bloğa ait lamlar bir mapeye yerleştirildi ve kurutmak üzere 60°C lik etüve kondu.

Çeşme suyunda yıkama ..	2 dakika
Amonyaklı su	1-2 kez daldırma
Çeşme suyunda yıkama ..	2 dakika
Eozin boyası	2-3 dakika
80° alkol	1 dakika
90° alkol	" "
96° alkol	" "
Absolü alkol	2 "
Ksilol	15 "

2-Boyanmış kesit üzerine entellan sürülüp lamel ile kapatıldı. Lamin kenarına etiket yapıştırılıp preparat haline getirildi.

3-Preparatlar ışık mikroskopunda incelendi ve elde edilen histopatolojik bulguların mikrofotografları çekildi.

3.2.10. Lökositlerin sayıca değerlendirilmesi

4 ayın sonunda, deney ve kontrol grubu sıçanların kuyruklarından alınan bir damla kan ile yayma preparatlar yapıldı, giemsa ile boyandı, lökositler sayıldı.

1-Lamlar bir gece alkol/eter (5/5, V/V) karışımında bekletildi.

2-Bu karışımdan çıkarılan lamlar temizlendi, kurulandı.

3-Lam üzerine bir damla kan konup diğer bir lam 45° lik açıyla kan damlasının bir kenarına değdirildi ve bir defada düzgünce çekildi.

4-Boyama tepsisine alınan preparatın 5 dak. havada kuruması sağlandı ve üzerine metanol gezdirerek tespit işlemi yapıldı.

5-Tespit işleminden sonra preparat, distile su ile yıkandı.

6-Giemsa stok boyadan 1 ml alınarak 1 ml distile su ile karıştırılan boya preparat üzerine dökülerek 30 dak. boyanması sağlandı.

7-Boyanan lam, çeşme suyu ile yıkanarak havada kurutuldu.

8-Mikroskopisi yapılarak değerlendirildi.

3.2.11. Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Histopatolojik bulgular dışındaki tüm tartım, ölçüm ve sayımlar, Student's t testi ile değerlendirildi. $P < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

Aritmetik ortalama $\bar{X} = \frac{\sum X}{n}$

Standart sapma $\sigma_{n-1} = \sqrt{\frac{\sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{n}}{n-1}}$

σ_{n-1} , σ_n : Standart sapma (standart deviation)

\bar{X} : Aritmetik ortalama

$\sum X^2$: Verilerin karelerinin toplamı

$n-1$: Serbestlik derecesi

t : Test istatistiği

t_{n-1} : $n-1$ serbestlik dereceli tablo değeri

4. B U L G U L A R

Gereç ve Yöntem bölümünde bahsedildiği gibi oral yoldan cimetidin verilen deney grubu ile cimetidin verilmeyen kontrol grubuna ait bulgular sırayla verilecektir.

4.1. Morfolojik Bulgular: Vücut Ağırlığı Tartım Sonuçları

Çalışmanın başlangıcında yaş grubu aynı olan tüm sıçanlardan kontrol grubunda olanların ortalama ağırlıkları 204.87 ± 4.83 g , deney grubundakilerin ise 210.27 ± 8.11 g olarak tespit edilmiş olup, deney grubuna ait vücut ağırlığı ortalamasının kontrole göre anlamlı olmadığı görüldü ($P > 0.05$) (Çizelge 4.1.).

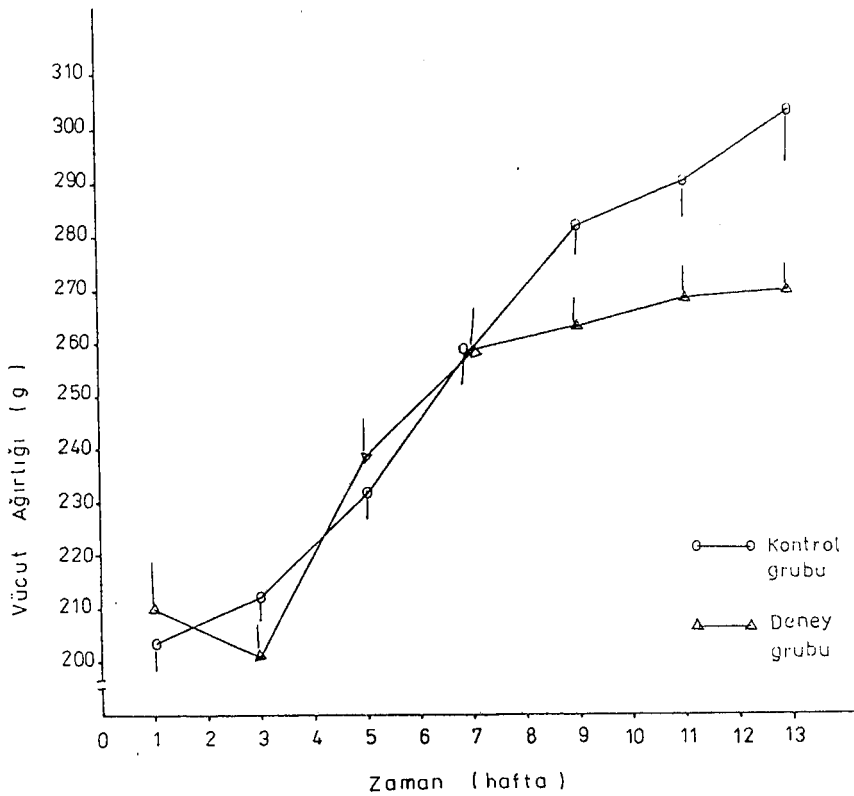
Çalışmanın başlangıcından itibaren 3., 5., 7., 9., 11., ve 13. haftalarında ise vücut ağırlığı ortalaması kontrol grubunda sırayla 212.00 ± 4.52 g , 231.40 ± 4.24 g , 259.00 ± 4.75 g , 282.60 ± 5.20 g , 289.33 ± 6.03 g , 304.53 ± 7.89 g olarak bulunurken deney grubunda sırasıyla 201.40 ± 6.38 g , 238.27 ± 5.85 g , 259.80 ± 6.85 g , 263.80 ± 5.43 g , 269.60 ± 5.20 g ve 270.33 ± 4.51 g olarak belirlendi.

Şekil 4.1. in incelenmesiyle de anlaşılacağı gibi, 9. haftaya kadar kontrol ve deney grubunda ağırlık artışının birbirine benzer olduğu, aralarında anlamlı bir farkın olmadığı saptandı ($P > 0.05$). 9. haftada ise deney grubunun vücut ağırlığı kontrole göre anlamlı şekilde azaldı ($P < 0.05$). Kontrol grubunun 11. ve 13. haftalardaki ağırlık artışı da deney grubuna göre anlamlı bulundu ($P < 0.01$). Deney grubundaki ağırlık artışı daha önceki haftalara göre biraz yavaşlamıştı.

Çizelge 4.1. Kontrol ve deney grubunun vücut ağırlıklarına ilişkin tartım sonuçları (g).

Tartım zamanı	Kontrol grubu Vüc. ağı. (g)	Deney grubu Vüc. ağı. (g)
Deney başlangıcı	204.87±4.83	210.27±8.11 İ
3. hafta başı	212.00±4.52	201.40±6.38 İ
5. hafta başı	231.40±4.24	238.27±5.85 İ
7. hafta başı	259.00±4.75	259.80±6.85 İ
9. hafta başı	282.60±5.20	263.80±5.43 X
11. hafta başı	289.33±6.03	269.60±5.20 XX
13. hafta başı	304.53±7.89	270.33±4.51 XX

İ : P>0.05= Anlamlı fark yok,
 X : P<0.05= Anlamlı fark var,
 XX : P<0.01= Önemli düzeyde anlamlı,



Şekil 4.1. Zamana bağlı olarak vücut ağırlığı değişimleri

4.2. Biyokimyasal Bulgular: İdrar ve plazmada Kreatinin, Üre Azotu, Ürik Asit, Kalsiyum, Fosfor; Plazmada Total Protein ile Total Lipidin Spektrofotometrik Ölçüm Sonuçları

Gereç ve Yöntem' de bahsedildiği gibi kontrol grubu ile oral yoldan cimetidın verilen deney grubundaki sıçanlardan belirli zamanlarda toplanan idrarlar ile 4. ayın sonunda alınan kanların plazmalarında spektrofotometrik olarak ölçümü yapılan kreatinin, üre azotu, ürik asit, kalsiyum, fosfor, t. protein, t. lipid bulguları sırayla verilecektir.

4.2.1. Kreatinin

İdrarda:

Çizelge 4.2. de verildiği gibi kreatinin atılımı kontrol grubunda 1. gün 6.53 ± 0.51 mg/gün, 2. gün 7.56 ± 0.49 mg/gün, 7. gün 6.45 ± 0.46 mg/gün, 28. gün 7.35 ± 0.53 mg/gün, 56. gün 7.40 ± 0.6 mg/gün, 78. gün 6.90 ± 0.55 mg/gün, 101. gün ise 7.34 ± 0.44 mg/gün olarak bulundu. Deney grubunda ise 1. gün 5.09 ± 0.58 mg/gün, 2. gün 3.00 ± 0.38 mg/gün, 7. gün 4.95 ± 0.61 mg/gün, 28. gün 6.63 ± 0.37 mg/gün, 56. gün 5.94 ± 0.35 mg/gün, 78. gün 5.17 ± 0.30 mg/gün, 101. gün ise 5.45 ± 0.42 mg/gün olarak belirlendi.

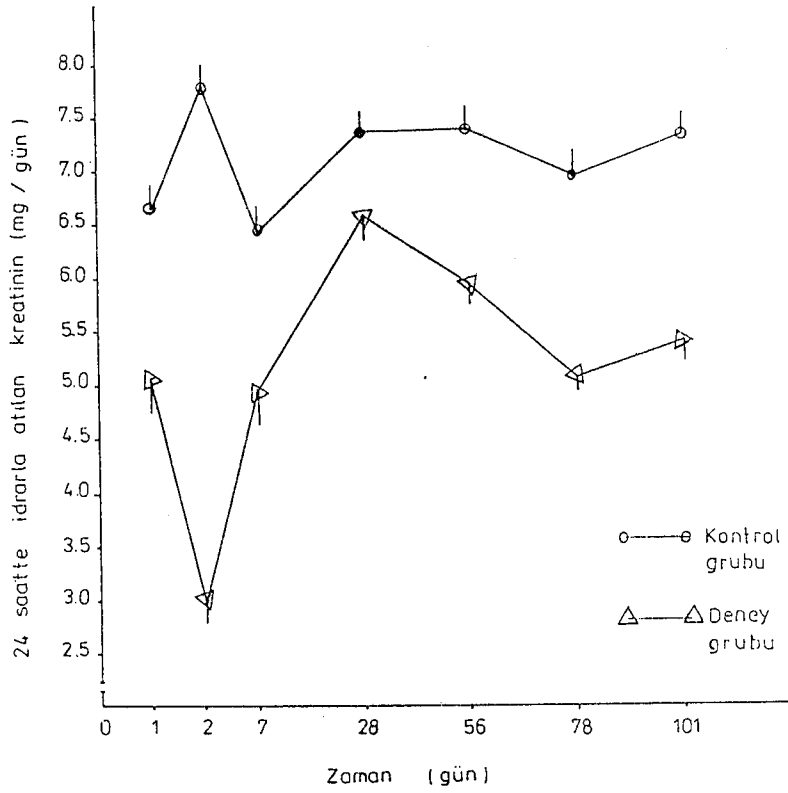
Kontrol ve deney grubuna ait kreatinin atılımı bulgularının istatistiksel değerlendirilmesinde, 1., 2. ve 7. günlerde deney grubunun kreatinin atılımında kontrole göre anlamlı şekilde azalma görülürken ($P < 0.05$), 28. ve 56. günlerde kontrol ve deney grupları arasında kreatinin atılımı yönünden anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P > 0.05$). Şekil 4.2. de de görüldüğü gibi 78. ve 101. günlerde deney grubunun kreatinin atılımında yine anlamlı şekilde azalma olduğu bulundu ($P < 0.05$) (Şekil 4.2.).

Çizelge 4.2. İdrarla atılan kreatinin, üre azotu, ürik asit, kalsiyum, fosfor düzeyleri (mg/gün).

İdrar toplanan günler	KREATİNİN (mg/gün)		ÜRE AZOTU (mg/gün)		ÜRİK ASİT (mg/gün)		KALSİYUM (mg/gün)		FOSFOR (mg/gün)	
	Kontrol grubu	Deney grubu	Kontrol grubu	Deney grubu	Kontrol grubu	Deney grubu	Kontrol grubu	Deney grubu	Kontrol grubu	Deney grubu
1.Gün	6.55±0.51	x 5.09±0.58	164.01±17.08	xxx 69.45±5.87	2.01±0.13	I 2.15±0.19	1.06±0.04	I 1.06±0.19	3.91±0.31	I 4.46±0.63
2.Gün	7.56±0.49	x 3.00±0.38	174.63±10.05	xxx 63.74±8.55	2.15±0.19	xx 1.38±0.16	1.13±0.20	xxx 0.55±0.10	3.78±0.26	* 1.77±0.25
7.Gün	6.45±0.46	x 4.95±0.61	171.82±14.20	I 137.14±11.75	1.94±0.23	I 2.06±0.11	0.92±0.09	x 1.67±0.27	3.93±0.31	I 3.24±0.47
28.Gün	7.35±0.53	I 6.63±0.37	184.08±9.72	I 140.81±15.43	2.01±0.17	x 2.94±0.24	1.05±0.14	xx 2.04±0.21	3.62±0.40	I 4.33±0.46
56.Gün	7.40±0.60	I 5.94±0.35	159.42±13.10	I 138.38±9.36	1.93±0.24	x 2.52±0.17	0.97±0.22	I 1.23±0.13	3.81±0.35	* 2.77±0.22
78.Gün	6.90±0.55	x 5.17±0.30	160.79±15.11	x 126.03±8.22	1.92±0.18	I 2.34±0.25	1.03±0.16	I 0.95±0.10	3.72±0.21	* 3.04±0.18
101.Gün	7.34±0.44	x 5.45±0.42	178.10±10.62	x 129.21±9.59	2.06±0.20	xxx 2.94±0.12	0.99±0.23	xx 1.92±0.24	3.79±0.41	x 3.11±0.10

I : P>0.05= Anlamlı fark yok, x : P<0.05= Anlamlı fark var,

xx : P<0.01= Önemli düzeyde anlamlı, xxx: P<0.001= İleri düzeyde anlamlı.



Şekil 4.2. Zamana bağlı olarak idrarla atılan kreatinin düzeyi (mg/gün).

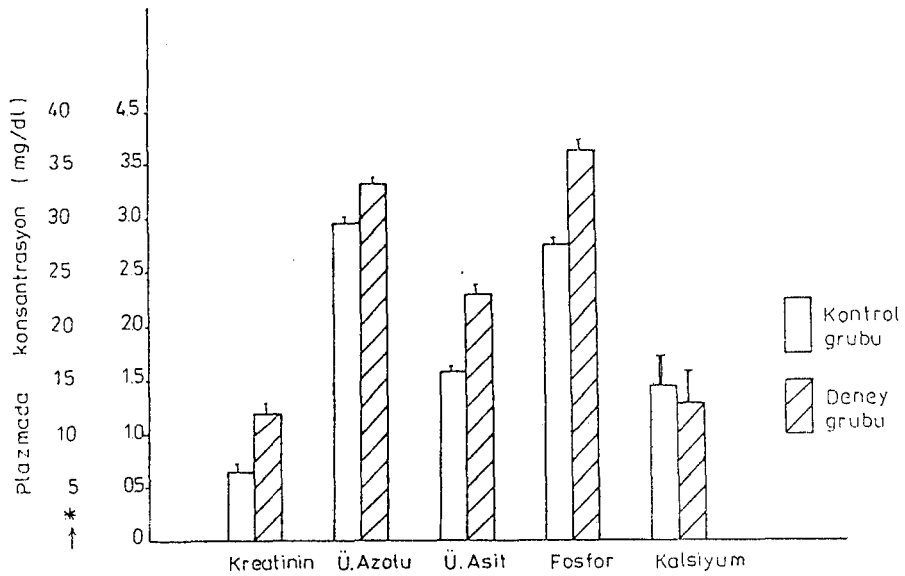
Plazmada:

Çizelge 4.3. te verildiği gibi plazma kreatinin düzeyi kontrol grubunda 0.65 ± 0.07 mg/dl, deney grubunda ise 1.22 ± 0.08 mg/dl olarak bulundu. Plazma kreatinin düzeyinin deney grubunda kontrole göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($P < 0.001$). Şekil 4.3. te de bu durum açıkça görülmektedir.

Çizelge 4.3. Plazmada kreatinin, üre azotu, ürik asit, kalsiyum, fosfor, total lipid (mg/dl) ve total protein (g/dl) düzeyleri.

	Kontrol grubu	Deney grubu
Kreatinin (mg/dl)	0.65±0.07	1.22±0.08 ***
Üre azotu (mg/dl)	29.92±1.00	33.36±0.93 *
Ürik asit (mg/dl)	1.57±0.19	2.37±0.23 *
Kalsiyum (mg/dl)	14.79±0.41	12.66±0.52 **
Fosfor (mg/dl)	2.77±0.08	3.65±0.14 ***
Total protein (g/dl)	5.42±0.20	4.64±0.15 **
Total lipid (mg/dl)	280.67±11.21	317.07±13.45 *

* : P<0.05= Anlamlı fark var,
 ** : P<0.01= Önemli düzeyde anlamlı
 ***:P<0.001=İleri düzeyde anlamlı



Şekil 4.3. Plazmada kreatinin, üre azotu, ürik asit, kalsiyum, fosfor düzeyleri (mg/dl), (*: Sadece üre azotu için).

4.2.2. Üre azotu

İdrarda:

Çizelge 4.2. de verildiği gibi, üre azotu atılımı kontrol grubunda 1. gün 164.01 ± 17.08 mg/gün, 2. gün 174.63 ± 10.05 mg/gün, 7. gün 171.82 ± 14.20 mg/gün, 28. gün 184.08 ± 9.72 mg/gün, 56. gün 159.42 ± 13.10 mg/gün, 78. gün 160.79 ± 15.11 mg/gün, 101. gün ise 178.10 ± 10.62 mg/gün olarak bulunurken, deney grubunda üre azotu atılımı 1. gün 69.45 ± 5.87 mg/gün, 2. gün 63.74 ± 8.55 mg/gün, 7. gün 137.14 ± 11.75 mg/gün, 28. gün 140.81 ± 15.43 mg/gün, 56. gün 138.38 ± 9.36 mg/gün, 78. gün 126.03 ± 8.22 mg/gün ve 101. gün 129.21 ± 9.59 mg/gün şeklinde saptandı.

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde, 1. ve 2. günlerde deney grubunun üre azotu atılımında kontrole göre anlamlı azalma bulunurken ($P < 0.001$), Şekil 4.4. te de görüldüğü gibi 7., 28. ve 56. günlerde iki grubun arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($P > 0.05$). 78. ve 101. günlerde deney grubu üre azotu atılımı ise kontrole göre anlamlı bir azalma gösterdi ($P < 0.05$).

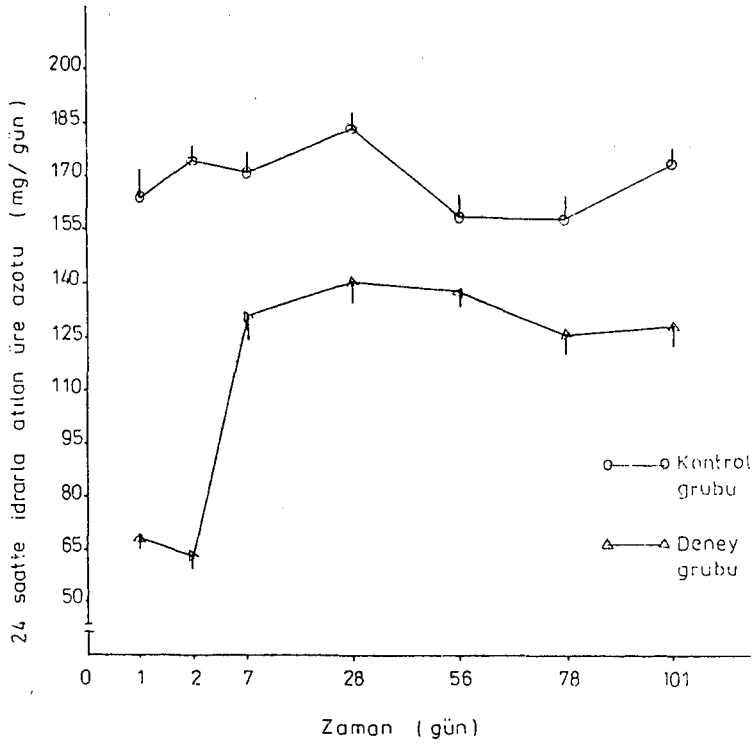
Plazmada:

Çizelge 4.3. ile Şekil 4.3. te de görüldüğü gibi, deney grubunun plazma üre azotu düzeyi 33.36 ± 0.93 mg/dl, kontrol grubunun ise 29.92 ± 1.00 mg/dl olarak bulundu. Deney grubu üre azotu düzeyi kontrole göre anlamlı olarak yüksektir ($P < 0.05$).

4.2.3. Ürik asit

İdrarda:

Çizelge 4.2. de verildiği gibi, ürik asit atılımı kontrol grubunda 1. gün 2.01 ± 0.13 mg/gün, 2. gün 2.15 ± 0.19 mg/gün, 7. gün 1.94 ± 0.23 mg/gün, 28. gün 2.01 ± 0.17 mg/gün, 56. gün 1.93 ± 0.24 mg/gün, 78. gün 1.99 ± 0.18 mg/gün, 101. gün 2.06 ± 0.20 mg/gün olarak bulundu. Deney grubunda ise 1. gün 2.15 ± 0.19 mg/gün, 2. gün 1.38 ± 0.16 mg/gün, 7.



Şekil 4.4. Zamana bağlı olarak idrarla atılan üre azotu düzeyi (mg/gün).

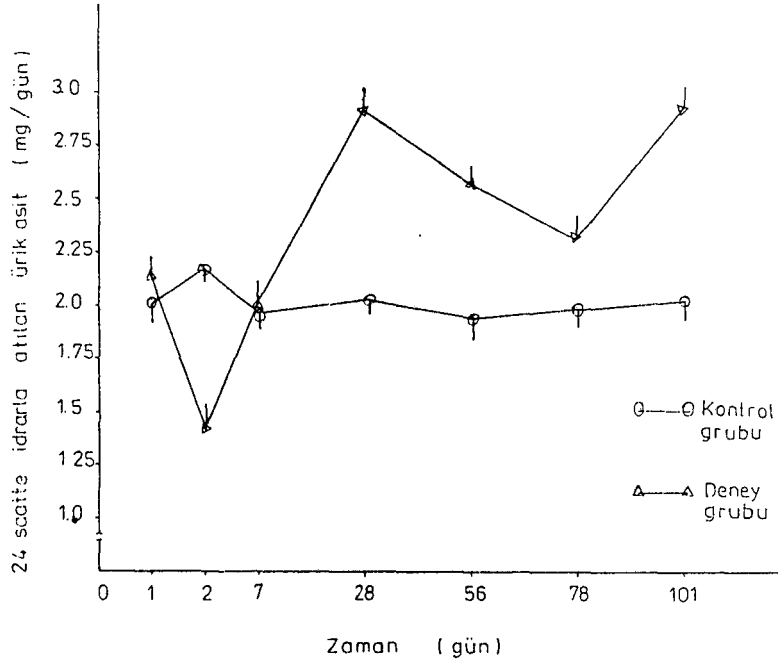
2.06±0.11 mg/gün, 28. gün 2.94±0.24 mg/gün, 56. gün 2.59±0.17 mg/gün, 78. gün 2.34±0.25 mg/gün ve 101. gün 2.94±0.12 mg/gün şeklinde belirlendi.

Şekil 4.5. te de görüldüğü gibi, 1. gün kontrol ve deney grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı ($P>0.05$), 2. gün ise deney grubunda kontrole göre anlamlı azalma olduğu bulundu ($P<0.01$). 7. gün iki grup arasında anlamlı bir fark görülmezken ($P>0.05$), 28. ve 56. günlerde deney grubunda yine kontrole göre anlamlı bir artış saptandı ($P<0.05$). 78. gün iki grup arasında bir farklılık bulunmadı ($P>0.05$), fakat 101. gün deney grubunda kontrole göre ürik asit atılımı önemli bir artış gösterdi ($P<0.001$).

Plazmada:

Çizelge 4.3. ve Şekil 4.3. te görüldüğü gibi, deney grubunda plazma ürik asit düzeyi $2.37±0.23$ mg/dl, kontrol grubunda ise $1.57±0.19$ mg/dl değerindedir. Deney grubu

plazmasındaki ürik asit düzeyi kontrole göre anlamlı olarak yüksektir ($P < 0.05$).



Şekil 4.5. Zamana bağlı olarak idrarla atılan ürik asit düzeyi (mg/gün).

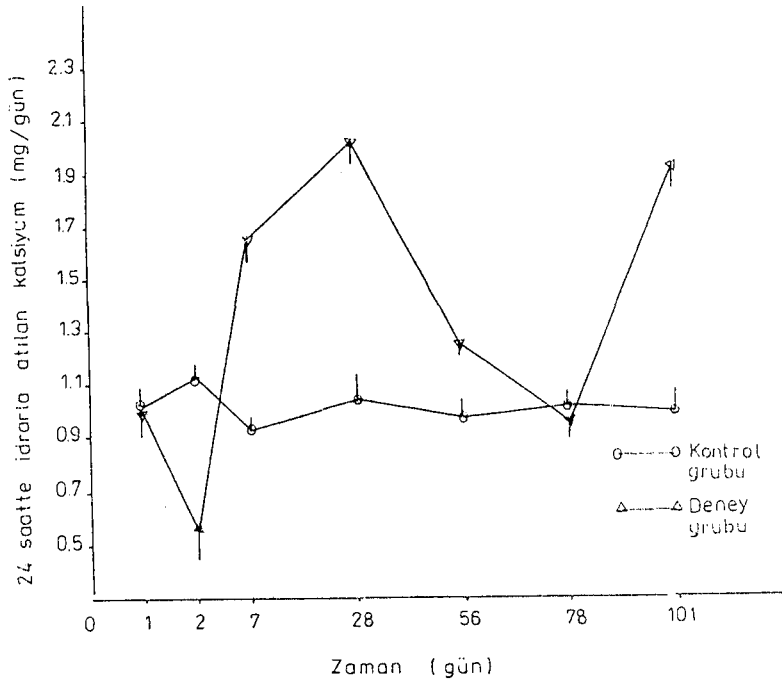
4.2.4. Kalsiyum

İdrarda:

Çizelge 4.2. de verildiği gibi, kalsiyumun idrarla atılımı kontrol grubunda 1. gün 1.06 ± 0.04 mg/gün, 2. gün 1.13 ± 0.20 mg/gün, 7. gün 0.92 ± 0.09 mg/gün, 28. gün 1.05 ± 0.14 mg/gün, 56. gün 0.97 ± 0.22 mg/gün, 78. gün 1.03 ± 0.16 mg/gün, 101. gün ise 0.99 ± 0.23 mg/gün şeklinde belirlenirken deney grubunda 1. gün 1.06 ± 0.19 mg/gün, 2. gün 0.55 ± 0.10 mg/gün, 7. gün 1.67 ± 0.27 mg/gün, 28. gün 2.04 ± 0.21 mg/gün, 56. gün 1.23 ± 0.13 mg/gün, 78. gün 0.95 ± 0.10 mg/gün, 101. gün 1.92 ± 0.24 mg/gün olarak bulundu.

Şekil 4.6. da da görüldüğü gibi 1. gün kontrol ve deney grupları arasında kalsiyum atılımı anlamlı bir fark göstermedi ($P > 0.05$). 2. gün deney grubunda kalsiyum atı-

lımı anlamlı şekilde azaldı ($P<0.001$). 7. gün deney grubunda kontrole göre anlamlı bir yükselme görüldü ($P<0.05$). Bu artış anlamlı olarak 28. güne kadar devam etti ($P<0.001$). Fakat 56. ve 78. günlerde bu atılım anlamlı şekilde düşerek, 78. günde kontrol grubuyla aynı düzeye ulaştı ($P>0.05$). 101. gün ise deney grubunda kalsiyum atılımı ani bir artış gösterdi ve bu artış kontrole göre anlamlı bulundu ($P<0.01$).



Şekil 4.6. Zamana bağlı olarak idrarla atılan kalsiyum düzeyi (mg/gün).

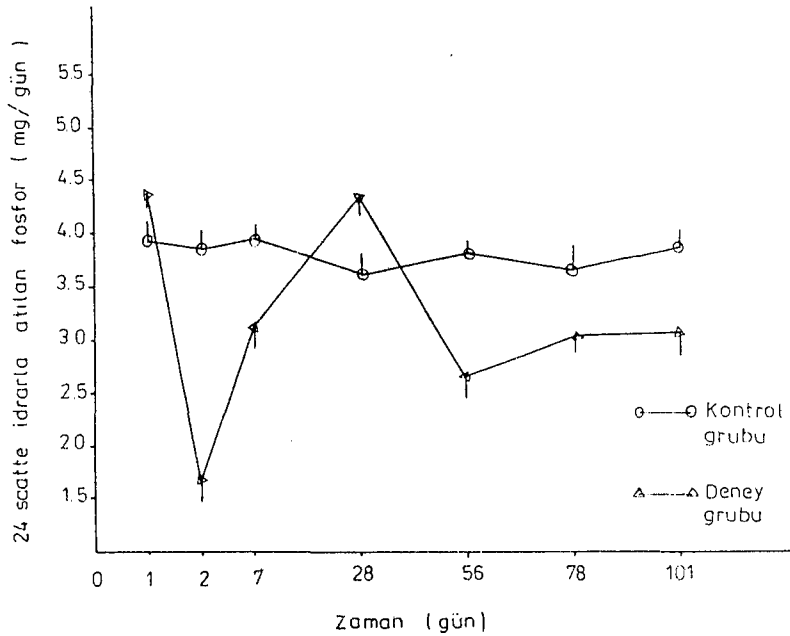
Plazmada:

Plazmada ölçülen kalsiyum düzeyi deney grubunda 12.66 ± 0.52 mg/dl olduğu halde bu değer kontrol grubunda daha yüksek olup 14.79 ± 0.41 mg/dl dir. Deney grubundaki düşüklük kontrole göre anlamlıdır ($P<0.01$) (Çizelge 4.3., Şekil 4.3.).

4.2.5. Fosfor

İdrarda:

Çizelge 4.2. de verildiği gibi, fosforun idrarla atılımı kontrol grubunda 1. gün 3.91 ± 0.31 mg/gün, 2. gün 3.78 ± 0.26 mg/gün, 7. gün 3.93 ± 0.31 mg/gün, 28. gün 3.62 ± 0.40 mg/gün, 56. gün 3.81 ± 0.35 mg/gün, 78. gün 3.72 ± 0.21 mg/gün ve 101. gün 3.79 ± 0.41 mg/gün olarak bulunurken, deney grubunda 1. gün 4.46 ± 0.63 mg/gün, 2. gün 1.77 ± 0.25 mg/gün, 7. gün 3.24 ± 0.47 mg/gün, 28. gün 4.33 ± 0.46 mg/gün, 56. gün 2.77 ± 0.22 mg/gün, 78. gün 3.04 ± 0.18 mg/gün, 101. gün ise 3.11 ± 0.10 mg/gün şeklinde saptandı.



Şekil 4.7. Zamana bağlı olarak idrarla atılan fosfor düzeyi (mg/gün).

Şekil 4.7. ve Çizelge 4.2. de görüldüğü gibi, 1. gün kontrol ve deney grupları arasında fosfor atılımı yönünden anlamlı bir fark görülmezken ($P > 0.05$), 2. gün deney grubunda anlamlı bir azalma saptandı ($P < 0.05$). 7. gün deney grubunda fosfor atılımı artmaya başladı ($P > 0.05$), 28. günde deney grubunun fosfor atılımı kontrol gruptan daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel yönden anlamlı

olmadığı görüldü ($P>0.05$). 56., 78., 101. günlerde ise deney grubunda fosfor atılımının anlamlı olarak azalmış olduğu saptandı ($P<0.05$). Özellikle Şekil 4.7. de görüldüğü gibi, 2., 7., 28. ve 56. günler arasında deney grubunda fosfor atılımı keskin çıkış ve inişler gösterirken aynı günlerde kontrol grubunda fosfor atılımı düzeyi pek değişmemiştir.

Plazmada:

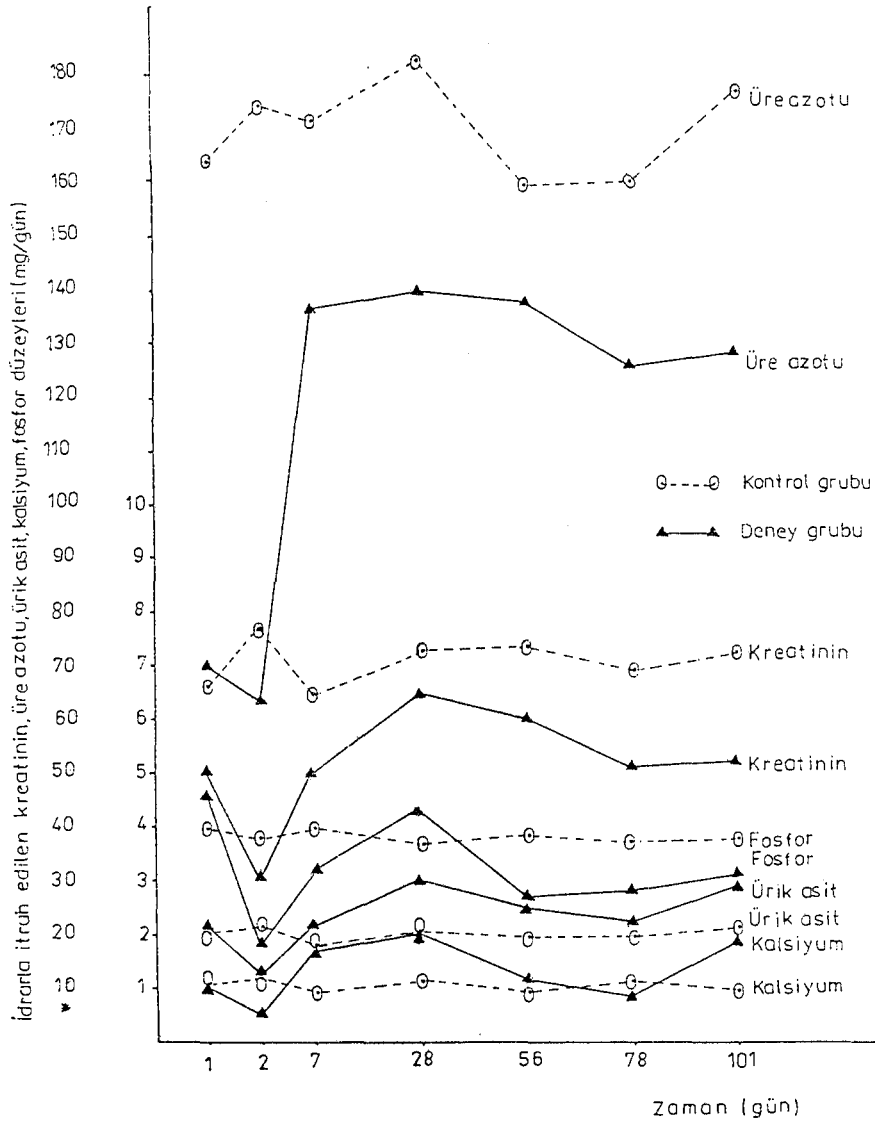
Plazmada fosfor düzeyi deney grubunda 3.65 ± 0.14 mg/dl, kontrol grubunda 2.77 ± 0.08 mg/dl olarak bulundu. Aradaki fark kontrole göre anlamlıdır ($P<0.001$) (Çizelge 4.3., Şekil 4.3.).

4.2.6. Plazmada total protein

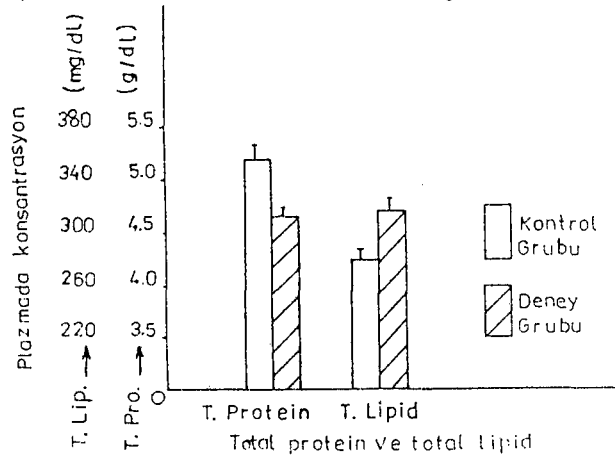
Çizelge 4.3. ve Şekil 4.9. da görüldüğü gibi, plazma total protein düzeyi deney grubunda 4.64 ± 0.15 g/dl, kontrol grubunda ise 5.43 ± 0.20 g/dl olarak bulundu. Total protein düzeyinin kontrole göre düşük değerde oluşu anlamlıdır ($P<0.01$).

4.2.7. Plazmada total lipid

Çizelge 4.3. ile Şekil 4.9. da görüldüğü gibi, plazma total lipid düzeyi deney grubunda 317.07 ± 13.45 mg/dl, kontrol grubunda ise 280.67 ± 11.21 mg/dl dir. Deney grubu t. lipid değerindeki yükseklik kontrole göre anlamlıdır ($P<0.05$).



Şekil 4.8. İdrarla atılan kreatinin, ü. azotu, ü. asit, kalsiyum, fosfor düzeylerinin zamanla değişiminin bir arada gösterilmesi (mg/gün), (*: Sadece üre azotu için).



Şekil 4.9. Plazmada t. protein (g/dl) ve t. lipid (mg/dl) düzeyleri.

4.3. İdrar ve Plazmada Spektrofotometrik Ölçümü Yapılan Amino Asit Düzeyi Bulguları

4 aylık sürenin sonunda, kontrol ve deney gruplarından alınan idrar ve plazmalarda ölçümü yapılan bazı amino asitlerin düzeyleri Çizelge 4.4. de görülmektedir.

4.3.1. Sistin

İdrarda:

Çizelge 4.4. ve Şekil 4.10. da da görüldüğü gibi, sistin atılımı deney grubunda 0.09 ± 0.0 mg/gün, kontrol grubunda ise 0.06 ± 0.0 mg/gün olarak bulundu. Deney grubunda idrarla sistin atılımındaki yüksekliğin kontrole göre anlamlı olduğu anlaşıldı ($P < 0.001$).

Plazmada:

Çizelge 4.4. ve Şekil 4.11 de görüldüğü gibi plazmada sistin düzeyi kontrol grubunda 0.03 ± 0.0 mg/dl, deney grubunda ise 0.08 ± 0.03 mg/dl olarak bulundu, ancak aralarında istatistiksel yönden anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($P > 0.05$).

4.3.2. Alanin

İdrarda:

Çizelge 4.4. ile Şekil 4.10 da görüldüğü gibi, alanin atılımı deney grubunda 0.11 ± 0.0 mg/gün, kontrol grubunda ise 0.14 ± 0.01 mg/gün olarak bulundu. Deney grubunda alanin düşüklüğü kontrole göre anlamlıdır ($P < 0.01$).

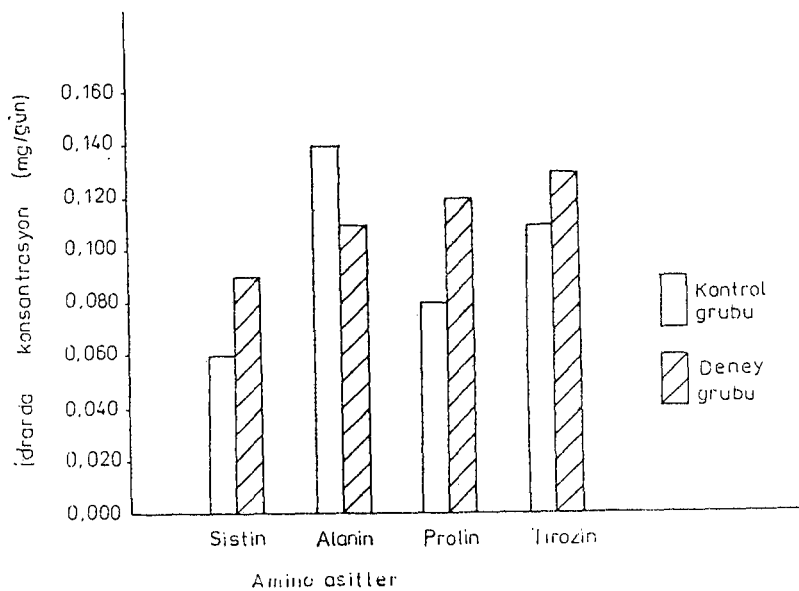
Plazmada:

Çizelge 4.4. ile Şekil 4.11. de bildirildiği gibi plazmada alanin düzeyi kontrol grubunda 0.08 ± 0.0 mg/dl, deney grubunda ise 0.07 ± 0.0 mg/dl olarak bulundu ve aralarında anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($P > 0.05$).

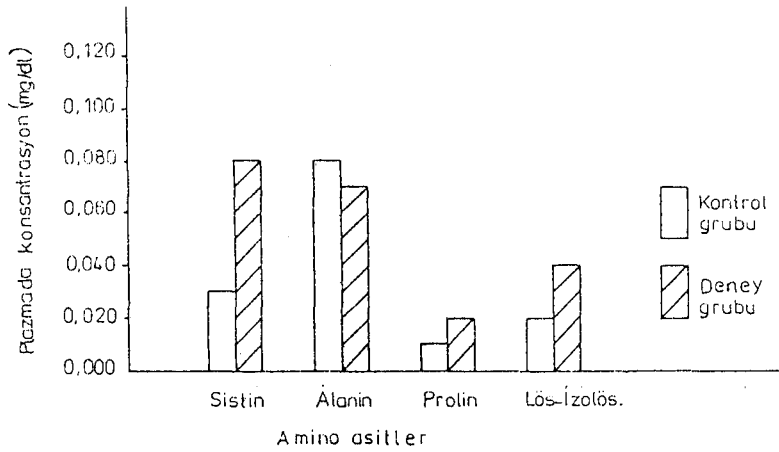
Çizelge 4.4. İdrarla atılan amino asitler (mg/gün) ile plazma amino asit düzeyleri (mg/dl).

Amino asitler	İdrar (mg/gün)		Plazma (mg/dl)	
	Kontrol grubu	Deney grubu	Kontrol grubu	Deney grubu
Sistin	0.06±0.0	0.09±0.0 ^{XXX}	0.03±0.0	0.08±0.03 [↓]
Alanin	0.14±0.01	0.11±0.0 ^{XX}	0.08±0.0	0.07±0.0 [↓]
Prolin	0.08±0.0	0.12±0.0 ^{XXX}	0.01±0.0	0.02±0.0 [↓]
Tirozin	0.11±0.01	0.13±0.01 ^{XXX}	-	-
Lösin-izolö.	-	-	0.02±0.0	0.04±0.0 ^{XXX}

↓ : P>0.05= Anlamlı fark yok
 X : P<0.05= Anlamlı fark var
 XX : P<0.01= Önemli düzeyde anlamlı
 XXX: P<0.001=İleri düzeyde anlamlı



Şekil 4.10. İdrarla atılan sistin, alanin, prolin, tirozin amino asit düzeyleri (mg/gün).



Şekil 4.11. Plazmada sistin, alanin, prolin, lös-izolösün amino asitlerinin düzeyleri (mg/dl).

4.3.3. Prolin

İdrarda:

Çizelge 4.4. ile Şekil 4.10 da görüldüğü gibi, prolin atılımı kontrol grubunda 0.08 ± 0.0 mg/gün, deney grubunda ise 0.12 ± 0.0 mg/gün olarak belirlenirken, deney grubunda prolin atılımının anlamlı ölçüde fazla olduğu saptandı ($P < 0.001$).

Plazmada:

Çizelge 4.4. ile Şekil 4.11. de verildiği gibi, plazmada prolin düzeyi kontrol grubunda 0.01 ± 0.0 mg/dl, deney grubunda ise 0.02 ± 0.0 mg/dl olarak bulundu, aralarında anlamlı bir fark olmadığı anlaşıldı ($P > 0.05$).

4.3.4. Tirozin

İdrarda:

Çizelge 4.4. ve Şekil 4.10 da verildiği gibi, tirozin atılımı kontrol grubunda 0.11 ± 0.01 mg/gün, deney grubunda ise 0.13 ± 0.01 mg/gün olarak bulundu. Deney grubunda tirozin yüksekliği kontrole göre anlamlıdır ($P < 0.01$).

Plazmada:

Kontrol ve deney grubunun her ikisinde de, plazmada tirozin düzeyinin ölçülemeyecek kadar düşük olduğu görüldü.

4.3.5. Lösin-izolösin

İdrarda:

İkisi birlikte ölçüme tabi tutulan lösin-izolösin amino asitlerinin atılımının, kontrol ve deney gruplarının her ikisinde de ölçülemeyecek kadar düşük olduğu görüldü.

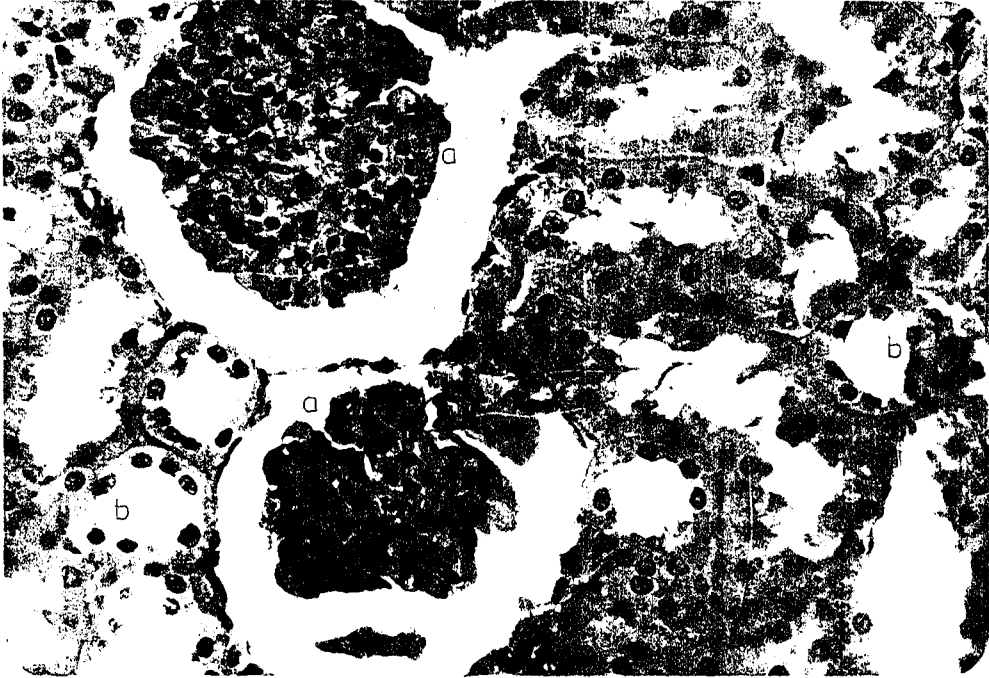
Plazmada:

Çizelge 4.4. ve Şekil 4.11. de görüldüğü gibi, kontrol grubu plazmasında lösin-izolösin düzeyi 0.02 ± 0.0 mg/dl, deney grubunda ise 0.04 ± 0.0 mg/dl olarak bulundu. Deney grubundaki yüksekliğin kontrole göre anlamlı olduğu belirlendi ($P < 0.001$).

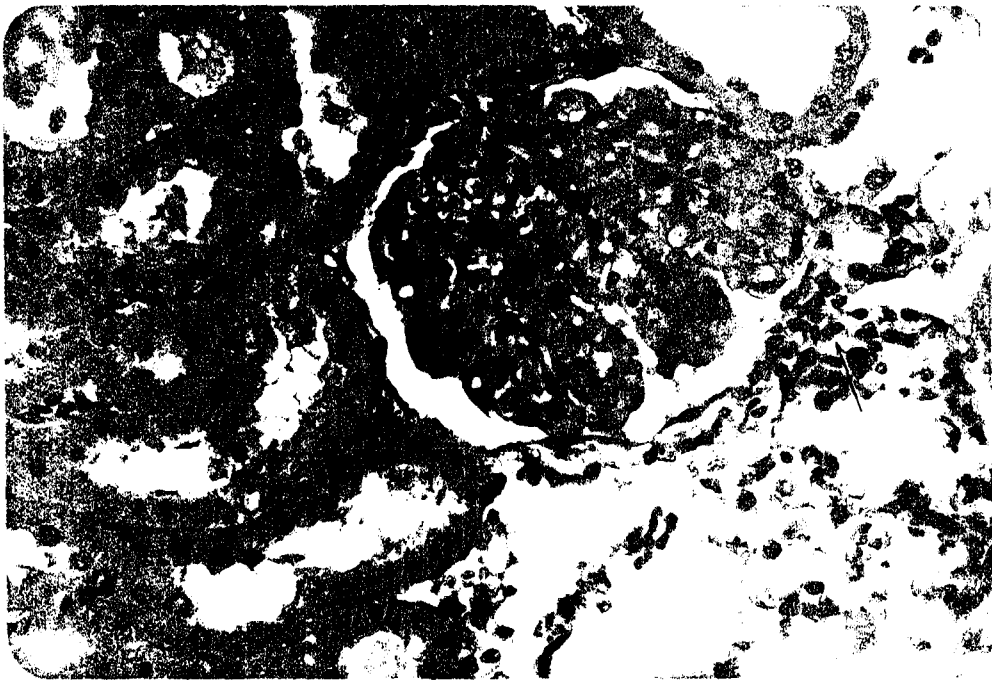
4.4. Histopatolojik Bulgular

4.4.1. Böbrekteki histopatolojik bulgular

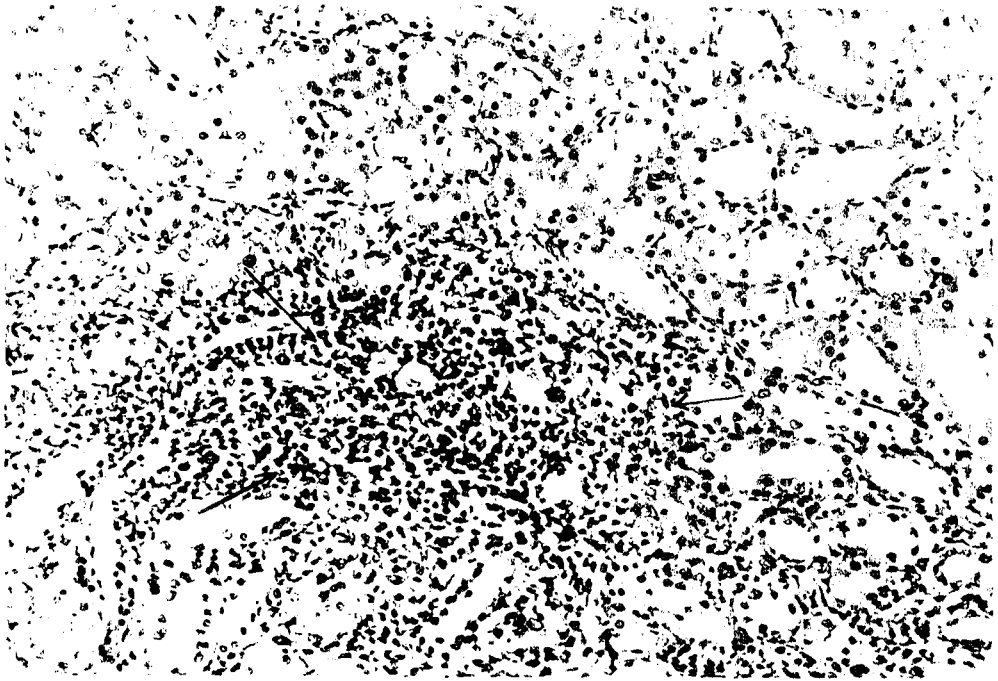
Kontrol grubu böbrek kesitlerinde normal histolojik yapı dışında başka bir bulguya rastlanmadı (Şekil 4.12). Deney grubunun böbrek kesitlerinde ise belirgin nefrit saptandı. Korteks ve medullada lenfositlerin çoğunlukta olduğu yoğun hücre infiltrasyonuna rastlandı (Şekil 4.13, 4.14, 4.15). Hücre infiltrasyonu yer yer glomerul çevrelerinde de vardı ve glomerul yumaklarından bazılarının atrofik olduğu, bunları telafi içinde bazı yumakların hiperplazik olduğu saptandı. Tübül epitel hücrelerinde bulanık şişme ve parankimatöz değişiklikler olduğu, tübül-lerde yer yer nekroz ve dökülmelerin olduğu görüldü (Şekil 4.16). Tübüllerin ve toplama kanallarının lümenlerinde epitel hücrelerinin dökülmeleri sonucu oluşan hyalin silindirlerin bulunduğu tespit edildi.



Şekil 4.12. Kontrol grubunda böbreğin normal histolojik yapısı (a: glomerulus, b: tübüllerin enine kesitleri) , H.E. x 128.



Şekil 4.13. Deney grubunda böbrek korteksinde hücre infiltrasyonu (→), H.E. x 128.



Şekil 4.14. Deney grubunda böbrek medullasında hücre infiltrasyonu (→), H.E. x 64.



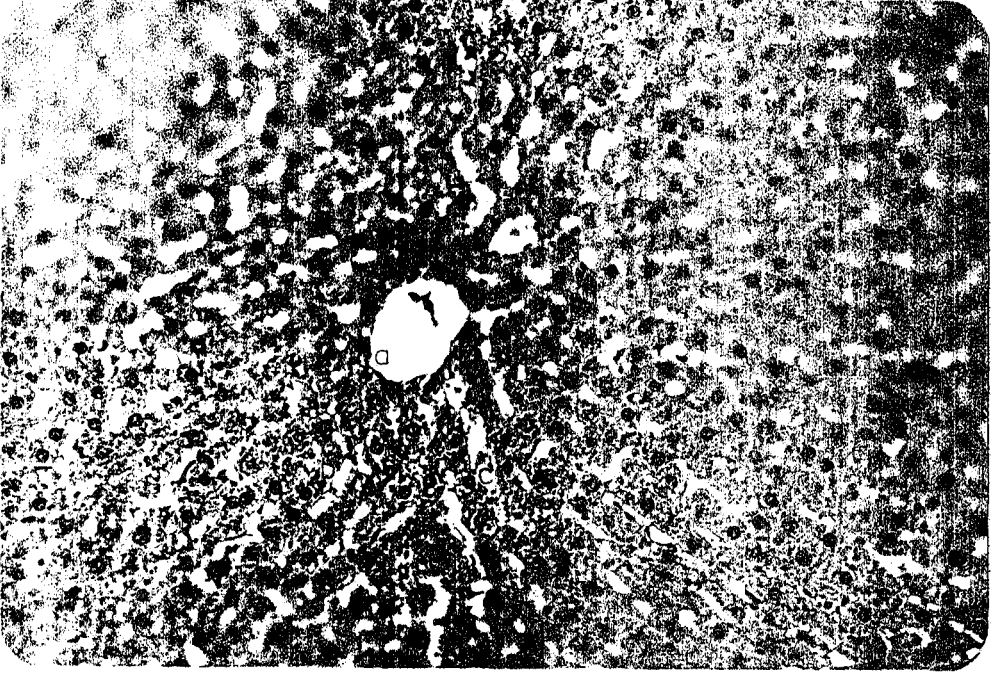
Şekil 4.15. Deney grubunda böbrek medullasında hücre infiltrasyonu (→), H.E. x 32.



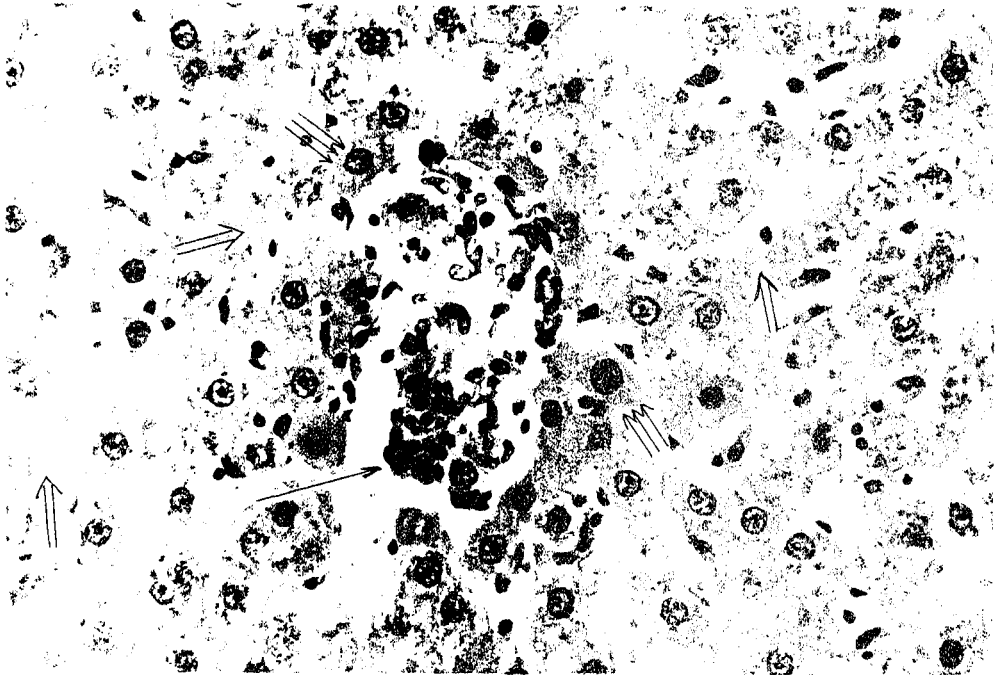
Şekil 4.16. Deney grubunda böbrek korteksinde, tübüllerde parankimal dejenerasyonlar (↔), H.E. x 64.

4.4.2. Karaciğerdeki histopatolojik bulgular

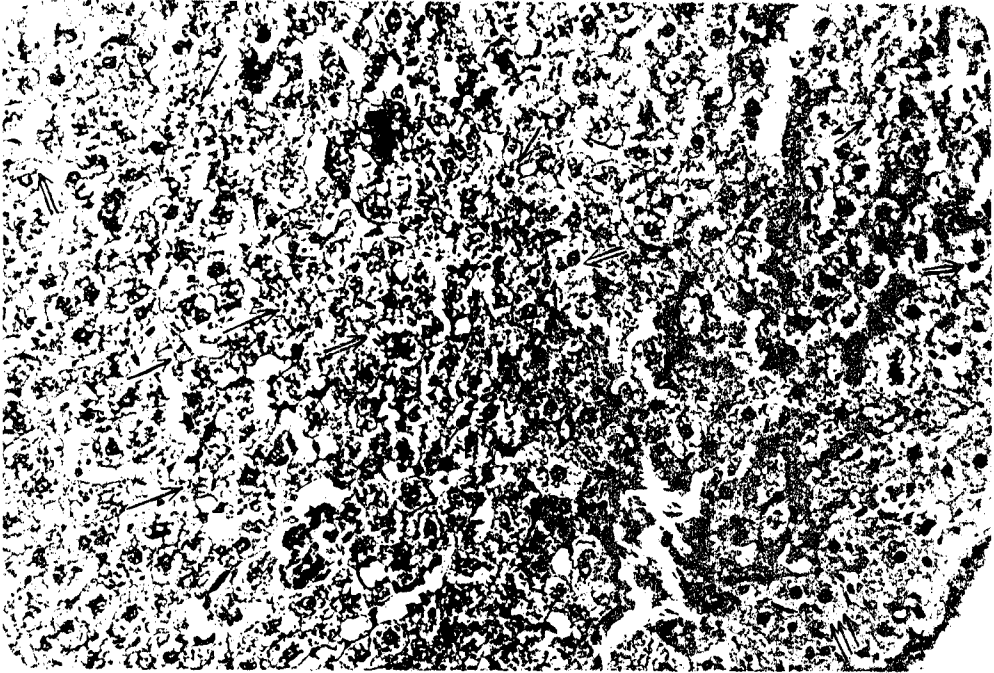
Kontrol grubu karaciğer kesitlerinde normal histolojik yapı dışında başka bir bulguya rastlanmazken (Şekil 4.17.), deney grubu karaciğer kesitlerinde bulanık şişme ve bulanık şişmeden nekroza giden değişikliklerin olduğu saptandı (Şekil 4.18.). Hücrelerde vakuolik de- jeresanslar şeklinde parankimatöz değişiklikler gözlemlendi (Şekil 4.19). Santral ve periferde nekrozlar görüldü. Lobüllerin orta hatlarında tek tek nekroze hücrelerin bulunduğu ve bunları telafi etmek için değişik bölgelerde rejenerere hücrelerin yer aldığı belirlendi. Bazı hücrelerin karyoreksiz durumunda olduğu görüldü (Şekil 4.20.) Özellikle periportal aralıklarda serpinti halinde lenfosit infiltrasyonuna rastlanıldı. Vena centralis ve sinusoidlerde genişlemeler saptandı (Şekil 4.21.).



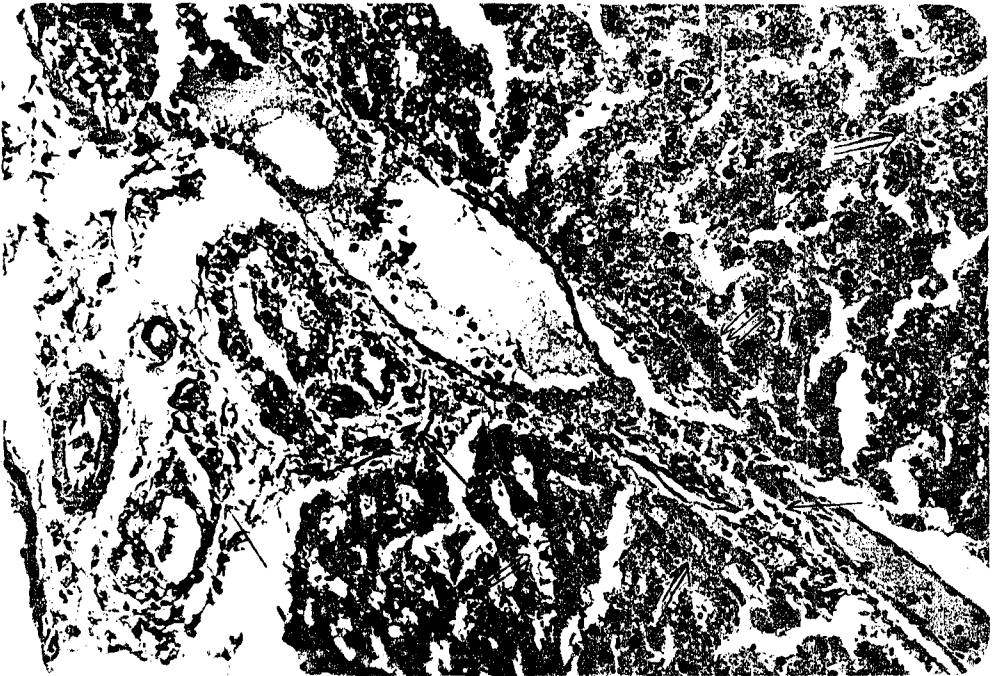
Şekil 4.17. Kontrol grubunda karaciğerde normal histolojik yapı (a: Vena centralis, b: Remark hücre kordonları, c: sinusoidler), H.E. x 64.



Şekil 4.18. Deney grubunda karaciğerde bulanık şişmeden nekroza giden değişimler: periportal alanda hücre infiltrasyonu (→), nekroze hücreler (⇒), rejenerere hücreler (≡), H.E. x 128.



Şekil 4.19. Deney grubunda karaciğerde nekrozlar (→), vakuolik dejeneresanslar (⇒), rejenerere hücreler (≡), H.E. x 64.



Şekil 4.20. Deney grubunda karaciğerde parankimatöz değişimler: birbirine yaklaşan periportal alanlarda hücre infiltrasyonu (→), nekroze hücreler (⇒), rejenerere hücreler (≡), H.E. x64.



Şekil 4.21. Deney grubunda karaciğerde parankimatöz değişiklikler; hücre infiltrasyonu (→), vena centralis ve sinusoidlerde genişlemeler (⇒), H.E. x 64.

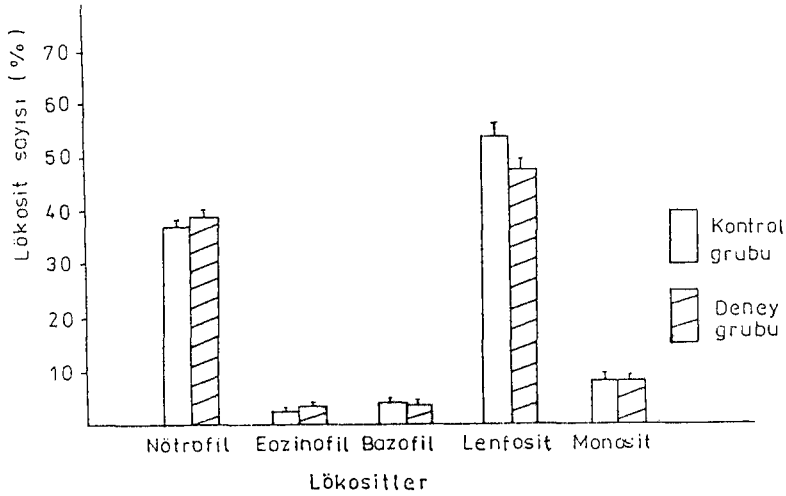
4.5. Lökositlerin Sayımı Bulguları

Gereç ve Yöntem bölümünde bahsedildiği gibi, 4 aylık sürenin sonunda kontrol grubundan ve cimetidın verilen deney grubundan alınan kanla hazırlanan yayma preparatlar incelendi, lökositler sayıldı. Nötrofiller kontrol grubunda % 36.80 ± 1.36 , deney grubunda % 38.20 ± 1.77 olarak, eozinofiller kontrol grupta % 2.40 ± 0.51 , deney grubunda % 3.00 ± 0.71 olarak, bazofiller kontrol grupta % 3.40 ± 0.51 deney grubunda % 3.60 ± 0.40 olarak bulundu, kontrol ve deney gruplarının arasında nötrofil, eozinofil, bazofil % si yönünden anlamlı bir farklılığın olmadığı saptandı ($P > 0.05$). Lenfositler kontrol grubunda % 54.20 ± 2.48 , deney grubunda ise % 47.80 ± 1.39 olarak bulundu. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P > 0.05$). Monosit sayıları her iki grupta da çok yakın olup, kontrol grubunda % 7.60 ± 0.81 ve deney grubunda % 7.60 ± 0.98 dir, (Çizelge 4.5., Şekil 4.22.).

Çizelge 4.5. Lökosit çeşitlerindeki durumu gösteren kan yayma sonuçları (%).

	Kontrol grubu lökosit sayısı (%)	Deney grubu lökosit sayısı (%)
Nötrofil	36.8±1.36	32.8±1.77 †
Eozinofil	2.4±0.51	3.0±0.71 †
Bazofil	3.4±0.51	3.6±0.40 †
Lenfosit	54.2±2.48	47.8±1.39 †
Monosit	7.6±0.81	7.6±0.98 †

† : P>0.05= Anlamlı fark yok



Şekil 4.22. Kanda lökosit çeşitlerinin % leri

5. T A R T I Ő M A

Bu bölümde, cimetidinin etkileri amaçta bildirilen sıraya göre tartışılacaktır.

Cimetidinin kısa ya da uzun sürede ortaya çıkan bir çok toksik etkisi bulunmaktadır. Biz ilk parametre olarak cimetidinin vücut ağırlığı üzerine olan etkisini inceledik. Çalışmanın ilk haftalarında deney grubunda ağırlık kaybı, süre uzadıkça da ağırlık artışında duraklama olduğunu saptadık. Bizim bulgumuz Anderson et al. (1985) ile ters düşmektedir, çünkü onlar cimetidin verdikleri farelerin vücut ağırlıklarında bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Bunun yanında, bu ilacın kullanımı sonucu ortaya çıkan böbrek bozukluğunun da kilo kaybına neden olduğu üç ayrı olgu raporunda açıklanmıştır (39,64, 142), bu da bizim bulgularımıza uymaktadır.

Bilindiği gibi kreatin, karaciğer ve pankreasta arginin, glisin ve metionin'den sentezlenerek kas sistemine taşınır ve orada bir kısmı fosforilizasyon sonucu kreatin fosfata dönüşür. Normal olarak kreatin ile kreatin fosfatın bir kısmı, metabolizma olayları sonucu kreatinin'e dönüşerek geri emilim olmaksızın böbreklerle atılır. Bu nedenle kreatinin ölçümü böbrek bozukluklarında iyi bir gösterge olup, plazmada kreatinin artışı üzerinde durulması gerekir (90,163). Cimetidinin plazmada kreatinin düzeyini artırdığı bir çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (29,30,40,42,91,107,112,132,139,170). Bizim bulgularımız da buna uymaktadır, çünkü biz de deney grubunda plazma kreatinin düzeyinde kontrole göre anlamlı bir artış saptadık. Cimetidinin idrarla kreatinin atılımı üzerine etkilerini, kreatinin klirens ölçümünün yapıldığı çalışmalardan elde ettik; bu çalışmalara göre, cimetidin nedeniyle kreatinin idrarla atılamayıp plazmada yükselmek-

tedir (28,41,95,96,106,108,119). Biz çalışmamızda kreatinin klirens ölçümü yapmadık fakat bizim bulgumuza göre de, deney grubunda kreatinin'in idrarla atılımı azalmış, plazmada ise yükselmiştir. Elde ettiğimiz sonuç literatüre uygunluk göstermektedir.

Plazma üre azotunun (BUN) belirlenmesi de böbrek fonksiyonları için iyi bir göstergedir. Karaciğerde amino asitlerin deaminasyonu sonucu açığa çıkan amonyaktan sentezlenen üre, böbrek bozukluklarında plazmada artar. Üre genellikle üre azotu değeri şeklinde verilmektedir (7,163). Bazı olgularda cimetidin plazma üre azotu düzeyini yükselttiği bildirilmiştir (39,64,85,86,123,125,142,161). Biz de deney grubu plazmasında üre azotu düzeyinin kontrole göre yükseldiğini saptadık, bu sonuç literatüre uymaktadır. Diğer yandan deney grubunda idrarla üre azotu atılımının kontrole göre daha az olduğunu saptadık. Fakat bu sonucumuzu karşılaştıracak bir literatüre rastlamadık.

Pürin metabolizmasının son ürünü olan ürik asit, pürinlerin türevi ksantin ile glisinin birleşmesinden oluşur ve böbrekle atılırken önemli kısmı da tübüllerden reabsorbe edilir. Plazma ürik asit düzeyi, böbreğin fonksiyonel durumuna göre değişebilir (53,163,166). Kimberly et al. (1980) ve Larsson (1981), cimetidin nedeniyle plazmada ürik asitin arttığını açıklamışlardır. Rennick et al. (1984) da ürik asit atılımının cimetidin tarafından engelleneceğini bildirmişlerdir. Biz de ölçümlerimiz sonucu, deney grubunda plazma ürik asit düzeyinin kontrole göre arttığını bulduk. Bulgularımıza göre ürik asit atılımı kontrol grubunda % 53.5 iken, deney grubunda % 34.8 dir. O halde deney grubunda idrarla ürik asit atılımı azalırken, buna karşılık plazmada yükselmektedir.

Plazmada kalsiyumun düşüp fosfor düzeyinin artması, böbrek yetersizliği ve karaciğer hastalıklarında görül-

mektedir (7,149,163,166). Cimetidinin plazma kalsiyum düzeyine olan etkisini inceleyen çalışmaların bir kısmında, bir etkisinin olmadığı sonucu alınmıştır (35,58,102,103). Bir kısmında ise cimetidinin plazmada kalsiyum düzeyini düşürdüğü anlaşılmıştır (34,43,93,94), biz de deney grubunda kontrole göre cimetidinin plazma kalsiyum düzeyini düşürdüğünü saptadık. Cimetidinin, idrarla kalsiyum atılımına etkisini veren bir çalışmaya rastlamamakla birlikte biz deney grubunda kalsiyum atılımının kontrole göre arttığını saptadık.

Jacob et al. (1980, 1981), cimetidinin plazma fosfor düzeyine belirli bir etkisinin olmadığını, Larsson (1981) ise plazmada fosforu artırabileceğini bildirmişlerdir. Ölçümlerimiz sonucu deney grubunda plazmada fosfor düzeyinin kontrole göre arttığını bulduk. Bulgumuz Larsson (1981) ile uygunluk gösterirken, Jacob et al. (1980, 1981) ile farklılık göstermektedir. Yine literatürlerde cimetidinin idrarla fosfor atılımına etkisine ait bir bulguya rastlamadık. Bizim bulgumuza göre, deney grubunda fosfor atılımı kontrole göre azalmıştır, plazmada fosfor düzeyi buna bağlı olarak yükselmiş olabilir.

Genel Bilgiler'de bahsedildiği gibi, kalıtsal enzim defektlerinin yanısıra böbrek bozukluklarında da amino asitlerin geri emiliminde aksaklıklar olmakta ve "renal aminoasidüri" meydana gelmektedir. Çünkü idrarla amino asitlerin atılımındaki artış iki mekanizma ile meydana gelir: Ya amino asitler plazmada yükselir, buna bağlı olarak ta idrarla atılımları artar; ya da idrarla atılımları yüksek olduğu halde plazmadaki düzeyleri normal kalabilir (90,122,163). Cimetidinin böyle bir etki yapıp yapmayacağını, seçtiğimiz bazı amino asitlerin plazma ve idrarda kantitatif analizlerini yaparak araştırdık. Sonuçta lösin-izolösin düzeyi deney grubu plazmasında kontrole göre yüksek bulundu. İdrarla atılım ise her iki grupta da ölçülemeyecek kadar azdı.

Sistin, prolin ve tirozin düzeyleri her iki grubun plazmasında aynı oranda bulunurken, idrarla atılımları deney grubunda kontrole göre daha yüksek olarak bulundu. Amino asitlerle ilgili böyle bir araştırmaya rastlayamadığımız için sonuçları karşılaştıramadık.

Deney grubunda, plazmada kreatinin, üre azotu, ürik asit, fosfor düzeylerinin artıp, kalsiyum düzeyinin azalması; ayrıca sistin ve prolin atılımının artması, cimeti-
dinin böbreklerde patolojik bir etkisi olduğu sonucunu vermektedir. Bu noktadan hareket ederek yaptığımız his-
topatolojik çalışmalar sonucu; deney grubu böbrek prepa-
ratlarında nefrit tanısı koyabileceğimiz belirgin deği-
şikliklere rastladık. Olgu raporlarında, cimeti-
dinin nefrit oluşan kişilerin böbreklerinde hücre in-
filtrasyonu en önemli bulgudur (85,113,123,125,142).
Biz de deney grubu böbrek kesitlerinde bunu belirgin ola-
rak gördüğümüz için bulgularımız literatürle uygunluk
göstermektedir.

Bir görevi de protein metabolizmasını düzenlemek olan karaciğerin, herhangi bir patolojik durum karşısında bu görevi aksamaktadır. Bu nedenle karaciğer bozukluk-
larında total protein düzeyi genellikle düşmektedir (53,
63,68,163). Bu bağıntıdan yola çıkarak biz de deney gru-
bunda ve kontrol grubunda plazmada total protein düzeyini
ölçtüğümüzde, deney grubunda total protein düzeyinin an-
lamlı şekilde düşük olduğunu saptadık. Bu durum cimeti-
dinin karaciğere toksik etki yaptığını düşündürmektedir.
Ruiz Del Arbol et al..(1980) da bir olgu raporunda cime-
tidin tedavisi nedeniyle karaciğer bozukluğu görüldüğünü
ve plazma total protein düzeyinin düştüğünü bildirmiş-
lerdir. Bu da bizim sonuçlarımızı desteklemektedir.

Karaciğer lipid metabolizmasında da majör rol oynar,
kan ile safra arasında gerekli lipid materyali taşınımını
ayarlar; yağ asitleri, safra asitleri, kolesterol ve li-

poproteinlerin sentezinde görev yapar. Karaciğer ve böbrek bozukluklarında plazma total lipid düzeyi yükselir (7,68,163). Cimetidin'in total lipid düzeyine etkisini incelediğimizde, deney grubunda plazma total lipid düzeyinin kontrole göre arttığını saptadık. Deney grubunda total protein düzeyinin düşüp total lipid düzeyinin artması karaciğerde kısmen fonksiyonel bozukluk meydana geldiğini göstermektedir. Total lipid yönünden elde ettiğimiz sonucu karşılaştırabileceğimiz böyle bir cimetidin çalışmasına rastlamadık ancak; cimetidinle lipid fraksiyonları üzerinde yapılan çalışmaların sonuçları, lipidlerin bir fraksiyonu olan kolesterole ait bazı alt fraksiyonları dolayısıyla total lipid düzeyini artırdığını göstermektedir (51,72,120,160,172).

Karaciğer fonksiyonunda meydana gelen bu metabolik aksaklıklara patolojik bir etkinin neden olduğu, karaciğer için histopatolojik olarak yaptığımız çalışma sonucu ile de desteklenmiştir. Çünkü deney grubuna ait preparatlarda bulanık şişme, rejenere hücreler, nekrozlar ve vakuolitik dejeneresanslar şeklindeki parankimatöz değişikliklere rastladık. Olgu raporlarının biyopsi incelemelerinde de sentrolobüler nekrozların özellikle dikkat çektiği bildirilmektedir (105,143,164). Ancak bu raporlarda bizim gördüğümüz rejenere hücrelerin varlığından söz edilmemiştir, rejenere hücreler nekroze hücrelerin yerlerini alabilirler fakat düzenli sıralanmadıklarından fonksiyonel değildirler.

Cimetidin'in lökosit çeşitlerinin % sayılarına olan etkilerini incelemek için lökosit sayımı yaptık. Nötrofil, bazofil, eozinofil, monositlerin % sayılarının deney ve kontrol gruplarında yaklaşık aynı değerlerde olduğunu saptadık. Lenfosit % sayısı deney grubunda kontrole göre biraz yüksek olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Bu sonuçlar bize cimetidin'in lökosit çeşitlerinin % sayılarına bir etkisinin olmadığını

nı göstermektedir. Pitone et al. (1982) tarafından sunulan olgu raporunda ise, cimetidinin kanda eozinofillerin artmasına neden olduğu bildirilmiştir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Uzun süreli cimetidin kullanımı, daha önce de belirtildiği gibi, ülser nüksünü önlemek için uygulanmaktadır fakat sistemik absorbe edildiği için potansiyel yan etkilere sahip bulunan cimetidin idame tedavisi için güvenli olduğu konusunda şüpheler mevcut olup, kar/zarar değerlendirilmesi yapılmasını gerekli gören araştırmacılar vardır (52,82,88,169,181). Kruss and Littman'a (1978) göre cimetidin iki ayı aşmayan süreyle ve gözetim altında kullanılmalıdır. Cimetidin tedavisi sırasında bazı olgularda, cimetidin kullanımı ile ilişki kurulamayan yan etkiler de ortaya çıkmaktadır, bunun nedeni histamin H₂ reseptörlerinin vücuttaki dağılımının henüz tamamiyle anlaşılammış olmasıdır (52,84). Dolayısıyla cimetidin muhtemel bazı etkileri bilinmiyor olabilir. Kesin olarak açıklanmayan ancak varsayım halinde ileri sürülen bir görüş de cimetidin ile mide kanseri arasındaki ilişkidir (45,46,65,87,129,140,159). Cimetidin asit sekresyonunu inhibe ettiği için mide pH sınırın yükselmesine yol açmakta (14,154), bunun sonucunda da midede nitrat redükleyen bakteri sayısı artmaktadır. Bunların faaliyeti sonucu oluşan nitritlerin varlığında cimetidin nitrozasyona uğramakta ve nitrozocimetidin meydana gelmektedir (13,36,47,70,116,117,130,131,141,157). Çeşitli deneyler sonucu nitrozocimetidin kanserojen ve mutajen etki gösterdiği anlaşılmıştır (8,37,59,60,67,76,80,81,126,146). Ayrıca cimetidin organizmada mevcut tümörü büyütücü etkisinin de bulunduğu bildirilmiştir (9,31). Bu nedenle uzun süreli cimetidin kullanımı yararlarıyla birlikte zararlarını da beraberinde getirmektedir. Kanser oluşumu çok uzun süreleri gerektirdiğinden cimetidin ile mide kanseri arasındaki ilişkiye tam bir açıklık getirilememektedir, bizim histopatolojik incelemelerimiz sonucu böbrek ve karaciğerde gözlediğimiz değişiklikler de, daha

uzun süreli cimetidın kullanımında dikkatli olunması gereğini ortaya sermektedir. Üstelik bazı deneysel çalışmalarında cimetidının mide lezyonlarını iyileştirmede başarısız kaldığını gösteren sonuçlar da bulunmaktadır (92, 110).

Biz de çalışmamızı bütünüyle ele alarak sonuç ve önerilerimizi şöyle sıralayabiliriz:

1. Uzun süreli cimetidın kullanımı vücut ağırlığında değişime yol açmaktadır. Büyümede duraklama yaptığı için özellikle büyüme çağındakilerde dikkatli kullanılmalıdır.

2. Cimetidın plazmada kreatinin, üre azotu, ürik asit, fosfor düzeylerinde artışa, kalsiyum düzeyinde ise azalmaya neden olmaktadır. Bunların idrarla atılımlarını bozmaktadır. Ayrıca sistin, prolin, tirozin amino asitlerinin geri emilimini aksatmaktadır. Bu bulgulara ilaveten böbrek preparatlarında tübüllerde nekrozların ve diğer dejenerasyonların görülmesi, cimetidın nefrite yol açtığını göstermektedir. Bu nedenle cimetidın tedavisi sırasında sık sık böbrek fonksiyon testleri yapılmalıdır. Bu durum önceden böbrek yetersizliği olan kişiler için daha önemli olup, bu kişilerde cimetidın kullanımı gözetim altında yapılmalıdır.

3. Cimetidının böbreğe olduğu kadar karaciğere de toksik etkisi bulunmaktadır. Plazma total protein düzeyini düşürüp, total lipid düzeyini, ayrıca lösin-izolösin düzeyini artırmaktadır. Karaciğer preparatlarında da parankimatöz değişimler ile nekrozların görülmesi bu bulguları doğrulamaktadır. Cimetidın tedavisi sırasında karaciğer yönünden de gerekli kontroller yapılmalıdır. Önceden karaciğer hastalığı bulunan kişilerde cimetidın çok dikkatli kullanılmalıdır.

4. Cimetidın sulfoksit gibi metabolitlerinin de toksik etkilerinin olup olmadığı araştırılmalıdır.

Fakat bütün bunlara rağmen cimetidinin önemi, bu gibi ilaçların kullanıma sunulmadan önce yeterli şekilde denenmesi ve ülser tedavisinde çok daha zararsız ilaçların araştırılmasına insanları sevk etmesi açısından ileri gelmektedir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Adedoyin, A., Aarons, L., Houston, J.B.: Dose-dependent pharmacokinetics of cimetidine in the rat. *Xenobiotica*, 17: 595-604, 1987.
2. Al-Kawas, F.H., Lenes, B.A., Sacher, R.A.: Cimetidine and agranulocytosis. *Ann. Intern. Med.*, 90: 992-993, 1979.
3. Anderson, L.M., Giner-Scrolla, A., Høller, I.M., Budinger, J.M.: Effects of cimetidine, nitrite, cimetidine plus nitrite and nitrosocimetidine on tumors in mice following transplacental plus chronic lifetime exposure. *Cancer Res.*, 45: 3561-3566, 1985.
4. Annio, J.S.: Clinical chemistry principles and procedures. J.A. Churchill Ltd., London, 1964.
5. Anonymous: Cimetidine and ulcers. *Br. Med. J.*, 277: 1275-1276, 1976.
6. Anonymous: Does cimetidine cause gastric cancer? *Br. Med. J.*, 282: 1178-1179, 1981.
7. Aras, K.: Klinik biyokimya, method teşhis ve klinik anlam. Üçüncü baskı, Ankara Üniv. Tıp Fak. Yayını, No. 126, Yeni Desen Matbaası, Ankara, 1964.
8. Athanasiou, K. and Kyrtopoulos, S.A.: Induction of sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in cultured mammalian cells by N-nitrosocimetidine. *Cancer Lett.*, 14: 71-75, 1981.
9. Barna, B.P., Haines, R., Edinger, M., Chiang, T.: Tumor enhancing effects of cimetidine. *Oncology*, 40: 43-45, 1983.
10. Başaran, A.: Eypreocnemis plorans (Charpentier) 1825 türünün çeşitli gelişim evrelerinde haemolymph proteinleri üzerine elektroforetik araştırmalar. Doçentlik tezi. Diyarbakır, 1979.
11. Başaran, A.: Tıbbi biyoloji ders kitabı. Anadolu Üniv. ESBAY Yayını, No. 22, Anadolu Üniv. Basımevi, Eskişehir, 1985.
12. Batzri, S., Harmon, J.W., Toles, R.: Comparison of cimetidine with new H₂-antagonists in rabbit and guinea pig gastric cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 94: 1-8, 1983.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

13. Bavin, P.M.G., Durant, G.J., Miles, P.D., Mitchell, R.C., Pepper, E.S.: Nitrosation of cimetidine. *J. Chem. Res. (S)*: 212-213, 1980.
14. Berberoğlu, U.: Stres ülserinin önlenmesinde H₂ reseptör antagonistlerinin etkisi. Uzmanlık tezi, Eskişehir, 1981.
15. Berry, H.K. and Guest, G.M.: The effect of salicylate intoxication on amino acid excretions in rats. *Metabolism*, 12: 760-771, 1963.
16. Binder, H.J., Cocco, A., Crossley, R.J., Finkelstein, W., Font, R., Friedman, G., Groerke, J., Hughes, W., Johnson, A.F., Mcguigen, J.E., Summers, R., Vlahcevic, R., Wilson, E.C., Winship, D.H.: Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer. *Gastroenterol.*, 74: 380-388, 1978.
17. Binder, H.J. and Donaldson, R.M.: Effect of cimetidine on intrinsic factor and pepsin secretion in man. *Gastroenterol.*, 74: 371-375, 1978.
18. Black, J.W., Duncan, W.A.M., Durant, C.J., Ganellin, C.R., Parsons, E.M.: Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. *Nature*, 236: 385-390, 1972.
19. Block, R.J., Durrum, E.L., Zweig, G.: Paper chromatography and paper electrophoresis. Second Edition, Academic Press Inc. Publishers, New York, 1958.
20. Blom, H.: Cimetidine and parietal cell regeneration in experimental wounds in rat gastric mucosa. *Scand. J. Gastroenterol.*, 18: 853-857, 1983.
21. Blum, A.L.: Therapeutic approach to ulcer healing. *Am. J. Med.*, 79: 8-14 (Suppl. 2C), 1985.
22. Bodemar, G., Norlander, B., Welan, A.: Pharmacokinetics of cimetidine after single doses and during continuous treatment. *Clin. Pharmacokinet.*, 6: 306-315, 1981.
23. Bourgoigne, J.J., Jacob, A.I., Gavelles, G., Canterbury, J.: Effects of cimetidine on parathyroid hormone in chronic uremia. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 128: 505-514, 1980.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

24. Bourgoigne, J.J.: Hyperparathyroidism: How and when to treat? *Controversions in Nephrol.*, 4: 402-418, 1982.
25. Bowman, W.C. and Rand, M.J.: *Textbook of pharmacology. Second Edition*, Blackwell Scientific Publications, Washington, 1980.
26. Brimblecombe, R.W., Duncan, W.A.M., Durant, G.J., Emmett, J.C., Ganellin, C.R., Leslie, G.B., Parsons, M.E.: Characterization and development of cimetidine as a histamine H₂-receptor antagonist. *Gastroenterol.*, 74: 339-347, 1978.
27. Brimblecombe, R.W., Leslie, G.B., Walker, T.F.: Toxicology of cimetidine. *Human Toxicol.*, 4: 13-25, 1985.
28. Burgess, E., Blair, A., Krichman, K., Cutler, R.E.: Inhibition of renal creatinine secretion by cimetidine in humans. *Renal Physiol.*, 5: 27-30, 1982.
29. Burland, W.L.: Evidence for the safety of cimetidine in the treatment of peptic ulcer disease. In *Cimetidine: Proceedings of an international symposium on cimetidine*. W. Creutzfeldt (Ed.), *Excerpta Medica*, Goettingen, 1977, pp. 238-258.
30. Burland, W.L., Gleadle, R.I., Mills, J.G., Sharpe, F.C., Wells, A.L.: The effect of cimetidine on renal function. In *Cimetidine: Proceedings of the second international symposium on histamine H₂-receptor antagonists*. W.L. Burland, M.A. Simkins (Eds.), *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1977, pp. 67-73.
31. Caignard, A., Martin, M., Reisser, D., Thomas, B., Martin, F.: Effects of cimetidine and indomethacin on the growth of dimethylhydrazine-induced or transplanted intestinal cancers in the rat. *Br. J. Cancer*, 50: 661-665, 1984.
32. Canda, Ş. ve Canda, T.: *Temel patoloji*. 9 Eylül Univ. Yayını, No. A 11, İzmir, 1982.
33. Carmichael, H.A., Nelson, L.M., Russell, R.I.: Cimetidine and prostaglandin: Evidence for different modes of action on the rat gastric mucosa. *Gastroenterol.*, 74: 1229-1232, 1978.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

34. Caron, Ph., Gaillard, J., Barousse, C., Bouissou, H., Louvet, J.P., Boulard, Cl.: The treatment of primary hyperparathyroidism with cimetidine. *Ann.Med. Interne.*, 135: 12-15, 1984.
35. Cunningham, J., Segre, G.V., Slatopolsky, E., Avioli, L.V.: Effect of histamine H₂-receptor blockade on parathyroid status in normal and uraemic man. *Nephron*, 38: 17-21, 1984.
36. Deane, S., Youngs, D., Poxon, V., Keighley, M.R.B., Alexander-Williams, J., Burdon, D.W.: Cimetidine and gastric microflora. *Br. J. Surg.*, 67: 371, 1980
37. DeFlora, S. and Picciotto, A.: Mutagenicity of cimetidine in nitrite-enriched human gastric juice. *Carcinogenesis*, 1: 925-930, 1980.
38. Delpre, G., Kadish, U., Livni, E.: Hepatitis following cimetidine administration. *Am. J. Med. Sci.*, 283: 153-156, 1982,
39. Detterbeck, F., Langenbach, R., Smith, J., Roxe, D.M.: Recurrent fever of unknown origin with cimetidine induced interstitial nephritis. *J. Infect. Dis.*, 148: 1132, 1983.
40. Dubb, J.W., Stote, R.M., Familiar, R.G., Lee, K., Alexander, F.: Effect of cimetidine on renal function in normal man. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 24: 76-83, 1978.
41. Dutt, M., Moody, P., Northfield, T.C.: Effect of cimetidine on renal function in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 12: 47-50, 1981.
42. Dutt, M., Sanderson, P., Northfield, T.C.: Effect of cimetidine on renal function in man. *Gut*, 19: A 441, 1978.
43. Edwards, H., Zinberg, J., King, T.C.: Effect of cimetidine on serum calcium levels in an elderly patient. *Arch. Surg.*, 116: 1088-1089, 1981.
44. Einarson, T.R., Turchet, E.N., Goldstein, J.E., MacNay, K.R.: Gout-like arthritis following cimetidine and ranitidine. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 19: 201-202, 1985.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

45. Elder, J.B., Ganguli, P.C., Gillespie, I.E.: Cimetidine and gastric cancer. *Lancet*, 1: 1005-1006, 1979.
46. Elder, J.B., Ganguli, P.C., Gillespie, I.E.: Gastric cancer in patients who have taken cimetidine. *Lancet*, 2: 245, 1979.
47. Elder, J.B., Ganguli, P.C., Koffman, C.G., Wells, S., Williams, G.: Possible role of cimetidine and its nitrosation products in human stomach cancer. *Banbury Rep.*, 12: 335-349, 1982.
48. Emmanouilidis, A., Nicolopoulou-Stamati, P., Manousos, O.: Effects of therapeutic doses of cimetidine and oxmetidine on the parietal cell population, gastric mucosal glycoproteins and surface gastric epithelium in duodenal ulcer patients. *J. Int. Med. Res.*, 10: 113-117, 1982.
49. Erençin, Z.: Özel histoloji (Mikroskopik anatomi). İkinci baskı, Ankara Üniv. Vet. Fak. Yayını, No. 268, Ankara Üniv. Basımevi, Ankara, 1971.
50. Erkoçak, A.: Özel histoloji. Ankara Üniv. Tıp Fak. Yayını, No. 389, Ankara Üniv. Basımevi, Ankara, 1980.
51. Franceschini, G., Montanari, G., Cittella, C., Colombo, L., Sirtori, C.R.: Cimetidine increases HDL-cholesterol, particularly in the HDL₃ subfraction. *Metabolism*, 34: 597-599, 1985.
52. Freston, J.W.: Cimetidine I. developments, pharmacology and efficiency. *Ann. Intern. Med.*, 97: 573-580, 1982.
53. Ganong, W.F.: Tıbbi Fizyoloji (Çev. S.O. Andaç, E. Erinç, N. Kandemir, B. Özen, Ü. Tan). Hacettepe Üniv. Yayını, No. 21, Hacettepe Üniv. Basımevi, Ankara, 1977.
54. Gardner, J.D., Jackson, M.J., Batzri, S., Jensen, R.T.: Potential mechanisms of interaction among secretagogues. *Gastroenterol.*, 74: 348-354, 1978.
55. Gillies, R.R., Archambault, A., Kinnear, D.G., Lacerte, M.: Controlled comparison of two dosage regimens of cimetidine in duodenal ulcer. *Gastroenterol.*, 74: 396, 1978.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

56. Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W., Murad, F.: The pharmacological basis of therapeutics. 7th: Edition, MacMillan Publishing Company, New York, 1985.
57. Glade, G., Saccar, C.L., Pereira, G.R.: Cimetidine in pregnancy: Apparent transient liver impairment in the newborn. *Am. J. Dis. Child.*, 134: 87-88, 1980.
58. Glaser, B., Kraiem, Z., Rotem, M., Gonda, M., Bernheim, J., Sheinfeld, M.: Effect of acute cimetidine administration on indices of parathyroid hormone action in healthy subjects and patients with primary and secondary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 59: 993-997, 1984.
59. Gombar, C.T., Jensen, D.E., Magee, P.N.: Methylation of DNA in vivo by the nitroso-derivate of cimetidine. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 22: 81, 1981.
60. Gombar, C.T. and Magee, P.N.: DNA methylation by nitrosocimetidine and N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine in the intact rat. *Chem. Biol. Interact.*, 40: 149-157, 1982.
61. Gråhnen, A.: Cimetidine bioavailability and variable renal clearance. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 27: 623-624, 1984.
62. Græve, W., Nædorp, J.H.S.M., Rutten, J.J.M.H.: Cimetidine and renal failure. *Lancet*, 2: 720, 1977.
63. Guyton, A.C.: Fizyoloji (Çev. A. Kazancıgil). Güven Kitabevi Yayını, Sanem Matbaası, Ankara, 1978.
64. Henda, S.P.: Interstitial nephritis induced by cimetidine. *Can. Med. Assoc. J.*, 125: 699, 1981.
65. Hawker, P.C., Muscroft, T.J., Keighley, M.R.B: Gastric cancer after cimetidine in patients with two negative pre-treatment biopsies. *Lancet*, 1: 709-710, 1980.
66. Henderson, E.E. and Basilio, M.: Evidence for in vivo damage of DNA by nitrosocimetidine. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 21: 85, 1980.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

67. Henderson, E.E., Basilio, M., Davis, R.M.: Cellular DNA damage by nitrosocimetidine. Chem. Biol. Interact., 38: 87-98, 1981.
68. Hepler, O.E.: Manual of clinical laboratory methods. 4th Edition, Charles C. Thomas Publisher, Illinois, 1977.
69. Hetzel, D.J., Hansky, J., Shearman, D.J.C., Korman, M.G., Hecker, R., Taggart, G.J., Jackson, R., Gabb, B.W.: Cimetidine treatment of duodenal ulceration. Gastroenterol., 74: 389-392, 1978.
70. Hill, M.J., Hawksworth, G., Tattersall, G.: Bacteria, nitrosamines and cancer of the stomach. Br. J. Cancer, 28: 562-567, 1973.
71. Holden, R.J., Weetch, M., Arachmandntis, N., Hearn, J., Crean, G.P.: Dose response of acid and pepsin secretion to pentagastrin infusion during treatment with cimetidine. Gut, 19: A 441, 1978.
72. Hoogwerf, B.J., Grund, V.R., Hunninghake, D.B.: Effect of cimetidine on plasma lipids and lipoproteins. Clin. Pharmacol. Ther., 36: 217-220, 1984.
73. Hoste, P., Ingels, J., Elewaut, A., Barbier, F.: Duodenal perforation after cimetidine. Lancet, 1: 666, 1978.
74. Howden, C.W., Fletcher, C.D., Farish, E., Reid, J.L.: Effects of ranitidine and cimetidine on plasma lipoproteins in healthy subjects. J. Clin. Pharmacol., 26: 97-99, 1986.
75. Iber, F.L., Rosen, H., Levenson, S.M., Chalmers, T.C.: The plasma amino acids in patients with liver failure. J. Lab. Clin. Med., 50: 417-425, 1957.
76. Ichinotsubo, D., MacKinnon, E.A., Liu, C., Rice, S., Mower, H.F.: Mutagenicity of nitrosated cimetidines. Carcinogenesis, 2: 261-264, 1981.
77. Jacob, A.I., Canterbury, J.M., Gavelas, G., Bourgoigne, J.J.: Effect of cimetidine on calcium and phosphate homeostasis in normal and uremic dogs. Clin. Res., 28: 450 A, 1980.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

78. Jacob, A.I., Gavellas, G., Canterbury, J.M., Lambert, P.W., Bourgoigne, J.J.: Phosphate homeostasis in cimetidine treated uremic dogs. *Mineral Electr. Metab.*, 6: 244-253, 1981.
79. Jacob, A.I., Lanier, D., Canterbury, J.M., Bourgoigne, J.J.: Reduction by cimetidine of serum parathyroid hormone levels in uremic patients. *N. Engl. J. Med.*, 302: 671-674, 1980.
80. Jensen, D.E.: DNA methylation in human cells exposed to nitrosocimetidine. *Biochem. Pharmacol.*, 30: 2864-2867, 1981.
81. Jensen, D.E. and Magee, P.N.: Methylation of DNA by nitrosocimetidine in vitro. *Cancer Res.*, 41: 230-236, 1981.
82. Jensen, D.M.: Economic and health aspects of peptic ulcer disease and H₂-receptor antagonists. *Am. J. Med.*, 81: 42-48, 1986.
83. Jonxis, J.H.P. and Huisman, T.H.J.: The renal element in rachitic amino aciduria. *Lancet*, 2: 513-516, 1954.
84. Kayalp, S.O.: Tıbbi farmakoloji. Üçüncü baskı, Ulucan Matbaası, Ankara, 1986.
85. Kaye, W.A., Passero, M.A., Solomon, R.J., Johnson, L.A.: Cimetidine-induced interstitial nephritis with response to prednisone therapy. *Arch. Intern. Med.*, 143: 811-812, 1983.
86. Kimberly, R.P., Weinberg, H., Rudd, E.: Great reduction in renal function associated with cimetidine. *Arthritis. Rheum.*, 23: 614-615, 1980.
87. Kjaergaard, J., Stadil, F., Wulff, H.R.: Cimetidin (Tagamet) og ventrikeltumor. *Ugeskr. Læger.*, 142: 2059-2060, 1980.
88. Koch-Weser, J., Finkelstein, W., Isselbacher, K.J.: Cimetidine. *N. Engl. J. Med.*, 299: 992-996, 1978.
89. Koffman, C.G., Berry, J., Elder, J.B.: Comparison of cimetidine and epidermal growth factor in the healing of experimental gastric ulcers. *Gut*, 19: A 441, 1978.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

90. Kolmer, J.A.; Clinical diagnosis by laboratory examinations. 3th Edition, Appleton-Century Crofts Inc., New York, 1961.
91. Kruss, D.M. and Littman, A.: Safety of cimetidine. Gastroenterol., 74: 478-483, 1978.
92. Lacy, E.R.: Effects of absolute ethanol, misoprostol, cimetidine and phosphate buffer on the morphology of rat gastric mucosae. Dig. Dis. Sci., 31: 101S-107S, (Suppl. 2), 1986.
93. Lanier, D., Favre, H., Jacob, A.I., Bourgoigne, J.J.: Cimetidine therapy for severe hypercalcemia in two chronic hemodialysis patients. Ann. Intern. Med., 93: 573-574, 1980.
94. Larsson, R.: Pharmacokinetics of cimetidine in renal failure and its effects on renal function. Linköping Univ. Medical Dissertations, No. 115, Linköping, 1981.
95. Larsson, R., Bodemar, G., Kagedal, B.: The effect of cimetidine, a new histamine H₂-receptor antagonist, on renal function. Acta Med. Scand., 205: 87-89, 1979.
96. Larsson, R., Bodemar, G., Kagedal, B., Wälän, A.: The effect of cimetidine (Tagamet) on renal function in patients with renal failure. Acta Med. Scand., 208: 27-31, 1980.
97. Leslie, G.B., Noakes, D.N., Pollitt, F.D., Roe, F.J.C., Walker, T.F.: A two-year study with cimetidine in the rat: Assessment for chronic toxicity and carcinogenicity. Toxicol. Appl. Pharmacol., 61: 119-137, 1981.
98. Leslie, G.B. and Walker, T.F.: A toxicological profile of cimetidine. In Cimetidine: Proceedings of the second international symposium on histamine H₂-receptor antagonists. W.L. Burland, M.A. Simkins (Eds.), Excerpta Medica, Amsterdam, 1977, pp.24-33.
99. Levine, M.L.: Cimetidine-induced coma in cirrhosis of the liver. JAMA, 240: 1238, 1978.
100. Lewis, J.H.: Summary of the 30th meeting of the FDA Gastrointestinal Drugs Advisory Committee, Jan.16-17, 1986. Am. J. Gastroenterol., 81: 495-498, 1986.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

101. Lilly, J.R., Hitch, D.C., Javitt, N.B.: Cimetidine cholestatic jaundice in children. *J. Surg. Res.*, 24: 384-387, 1978.
102. Line, D., Sebert, J.L., Gregoire, I., Guerin, J., Pruna, A., Bourdeau, A., Herve, M.A., Hardin, J.M., Fournier, A.: Cimetidine in primary hyperparathyroidism: Lack of clinically significant effect on plasma concentrations of calcium and parathyroid hormone. *Presse Med.*, 13: 727-730, 1984.
103. Ljunghall, S., Akerström, G., Rudberg, C., Selking, Ö., Johansson, H., Wide, L.: Treatment with cimetidine in patients with primary hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol.*, 99: 546-550, 1982.
104. Longstreth, G.F., Go, V.L.W., Malagelada, J.R.: Postprandial gastric, pancreatic, and biliary response to histamine H₂-receptor antagonists in active duodenal ulcer. *Gastroenterol.*, 72: 9-13, 1977.
105. Lorenzini, I., Jezequel, A.M., Orlandi, F.: Cimetidine induced hepatitis. Electron microscopic observations and clinical pattern of liver injury. *Dig. Dis. Sci.*, 26: 275-280, 1981.
106. Luk, G.D., Luk, W.J., Hendrix, T.R.: Cimetidine and impaired renal function. *Ann. Intern. Med.*, 90: 991-992, 1979.
107. Ma, K.W.: Cimetidine and the kidney. *Intern. J. Artif. Org.*, 9: 69-70, 1986.
108. Ma, K.W., Brown, D.C., Masler, D.S., Silvis, S.E.: Effects of renal failure on blood levels of cimetidine. *Gastroenterol.*, 74: 473-477, 1978.
109. Martelli, A., Cavanna, M., Gambino, V., Robbiano, L., Brambilla, G.: Genotoxicity of cimetidine in primary cultures of rat hepatocytes. *Mutat. Res.*, 120: 133-137, 1983.
110. Marti-Bonmati, E., Alino, S.F., Lloris, J.M., Espluques, J.: Effects of cimetidine, atropine and prostaglandin-E₂ on rat mucosal erosions produced by intragastric distension. *Eur. J. Pharmacol.*, 68: 49-53, 1980.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

111. McCarthy, D.M.: Report on the United States experience with cimetidine in Zollinger-Ellison syndrome and other hypersecretory states. *Gastroenterol.*, 74: 453-458, 1978.
112. McElligot, M.: Impaired creatinine clearance after cimetidine. *Lancet*, 1: 99, 1978.
113. McGowan, W.R. and Vermillion, S.E.: Acute interstitial nephritis related to cimetidine therapy. *Gastroenterol.*, 79: 746-749, 1980.
114. Menteş, N.K.: Klinik gastroenteroloji. Dördüncü baskı, Ege Üniv. Tıp Fak. Yayını, İzmir, 1982.
115. Miller, T.A.: Mechanisms of stress-related mucosal damage. *Am. J. Med.*, 83: 8-14 (Suppl. 6A), 1987.
116. Mortensen, N.J. McC. and Eltringham, W.K.: Cimetidine, nitrosation and cancer. *Lancet*, 2: 984, 1981.
117. Muscroft, T.J., Youngs, D., Poxon, V., Burdon, D.W., Keighley, M.R.B., Bavin, P.M.G., Darkin, D., Viney, N., Moore, P., Graham, M.: Hypochlorhydria, bacteria, nitrite and nitrosamines in gastric juice. *Br. J. Surg.*, 67: 817, 1980.
118. Nazario, M.: The hepatic and renal mechanisms of drug interactions with cimetidine. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 20: 342-348, 1986.
119. Ochs, H.R., Gugler, R., Guthoff, T., Greenblatt, D.J.: Effect of cimetidine on digoxin kinetics and creatinine clearance. *Am. Heart J.*, 107: 170-172, 1984.
120. Ooi, T.C., Peden, N.R., Champion, M.C., Simo, E.I.: The effect of cimetidine and ranitidine on serum high density lipoprotein subfractions. *Atherosclerosis*, 57: 159-162, 1985.
121. Özkan, K. ve Türkvan, M.: Klinik biyokimya laboratuvar elkitabı. Bursa Üniv. Tıp Fak. Yayını, No. 2, Seyhan Matbaası, Bursa, 1977.
122. Pasternak, C.A.: İnsan biyokimyasına giriş (Çev. G. Ciliv, K. Emerk, A. Karan). Hacettepe Üniv. Yayını, No. A 40, Ankara, 1980.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

123. Payne, C.R., Ackrill, P., Ralston, A.J.; Acute renal failure and rise in alkaline phosphatase activity caused by cimetidine. Br. Med. J., 285: 100, 1982.
124. Pillay, C.V., Moshal, M.G., Booyens, J.: The effect of long-term use of cimetidine on the ultrastructure of gastric parietal cells in man. S. Afr. Med. J., 55: 992-993, 1979.
125. Pitone, J.M., Santoro, J.J., Biondi, R.J., Chiesa, J.C., Pecora, A.A.: Cimetidine-induced acute interstitial nephritis. Am. J. Gastroenterol., 77: 169-171, 1982.
126. Pool, B.L., Eisenbrand, G., Schmall, D.: Biological activity of nitrosated cimetidine. Toxicology, 15: 69-72, 1979.
127. Porter, J.B., Jick, H., Perera, D.R., Ylvisaker, J.T., Hunter, J.R.: Long-term follow-up study of cimetidine. Pharmacotherapy, 4: 381-384, 1984.
128. Porter, P.H. and Westby, R.G.: Interstitial nephritis after cimetidine but not ranitidine. JAMA, 249: 351, 1983.
129. Reed, P.I., Cassell, P.G., Walters, C.L.: Gastric cancer in patients who have taken cimetidine. Lancet, 1: 1234, 1979.
130. Reed, P.I., Haines, K., Walters, C.L., Smith, S.L.R., House, F.R.: Cimetidine, nitrosation and carcinogenicity. Lancet, 2: 1281-1282, 1981.
131. Reed, P.I., Smith, P.L.R., Haines, K., House, F.R., Walters, C.L.: Effect of cimetidine on gastric juice N-nitrosamine concentrations. Lancet, 2: 553-555, 1981.
132. Rennick, B., Ziemniak, J., Smith, I., Taylor, M., Acara, M.: Tubular transport and metabolism of cimetidine in chicken kidneys. J.Pharmacol. Exp. Ther., 228: 387-392, 1983.
133. Richardson, C.T.: Effect of H₂-receptor antagonists on gastric acid secretion and serum gastrin concentration. Gastroenterol., 74: 336-370, 1978.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

134. Richardson, C.T.: Pathogenic factors in peptic ulcer disease. *Am. J. Med.*, 79: 1-7 (Suppl. 2C), 1985.
135. Robinson, M.F., Hayles, A.B., Heath, H.: Failure of cimetidine to affect calcium homeostasis in familial primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51: 912-914, 1980.
136. Rocci, M.L., Vlases, P.H., Ferguson, R.K.: Creatinine serum concentrations and H₂-receptor antagonists. *Lancet*, 1: 214-215, 1984.
137. Rosen, H.M., Yoshimura, N., Hodgman, J.M., Fischer, J.E.: Plasma amino acid patterns in hepatic encephalopathy of differing etiology. *Gastroenterol.*, 72: 483-487, 1977.
138. Ross, M.H. and Reith, E.J.: *Histology, a text and atlas*. Harper and Row Publishers, J.B. Lippincott Comp., New York, 1985.
139. Rowley-Jones, D. and Flind, A.C.: Cimetidine-induced renal failure. *Br. Med. J.*, 285: 1422-1423, 1982.
140. Ruddell, W.S.J.: Gastric cancer in patients who have taken cimetidine. *Lancet*, 1: 1234, 1979.
141. Ruddell, W.S.J., Blendis, L.M., Walters, C.L.: Nitrite and thiocyanate in the fasting and secreting stomach and in saliva. *Gut*, 18: 73-77, 1977.
142. Rudnick, M.R., Bastl, C.P., Elfenbein, I.B., Sirota, R.A., Yudis, M., Narins, R.G.: Cimetidine-induced acute renal failure. *Ann. Intern. Med.*, 96: 180-182, 1982.
143. Ruiz Del Arbol, L., Moreira, V., Moreno, A., Ranz, F.H., Cano, A., Plaza, A.G.: Bridging hepatic necrosis associated with cimetidine. *Am. J. Gastroenterol.*, 74: 267-269, 1980.
144. Santoro, J.J., Pitone, J.M., Biondi, R.J., Chiesa, J.C., Pecora, A.A.: Cimetidine-induced acute renal failure. *Br. Med. J.*, 285: 975, 1982.
145. Sawyer, D., Conner, C.S., Scalley, R.: Cimetidine, adverse reactions and acute toxicity. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 38: 188-197, 1981.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

146. Schwarz, M., Hummel, J., Eisenbrand, G.: Induction of DNA strand breaks by nitrosocimetidine. *Cancer Lett.*, 10: 223-228, 1980.
147. Scriver, C.R.: Use of human genetic variation to study membrane transport of amino acids in kidney. *Am. J. Dis. Child.*, 117: 4-12, 1969.
148. Sencer, E.: Endokrin ve metabolik hastalıklar. İstanbul Univ. Tıp Fak. Klinik Ders Kitapları, Sermet Matbaası, İstanbul, 1976, s. 271-280.
149. Sencer, E.: Beslenme ve diyet. İstanbul Univ. Tıp Fak. Vakfı, BAYDA Yayını, No. 4, İstanbul, 1983.
150. Sewing, K.F., Hagie, L., Ippoliti, A.F., Isenberg, J.I., Samloff, I.M., Sturdevant, R.A.L.: Effect of one-month treatment with cimetidine on gastric secretion and serum gastrin and pepsinogen levels. *Gastroenterol.*, 74: 376-379, 1978.
151. Sherwood, J.K., Ackroyd, F.W., Garcia, M., Willis, I.H., Minervini, D., Seiden, E.F.: The preoperative use of cimetidine as a means of preventing symptomatic hypocalcemia following a parathyroid operation. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 157: 557-568, 1983.
152. Shih, V.E.: Laboratory techniques for the detection of hereditary metabolic disorders. CRC Press, New York, 1973.
153. Solangi, K.B., Lutton, J.D., Svogun, J.A., Ibrahim, N.G., Goodman, A.I., Levere, R.D.: Pharmacologic toxicity of cimetidine on hepatic and renal drug metabolism. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 45: 19-35, 1984.
154. Stoelting, R.K.: Gastric fluid pH in patients receiving cimetidine. *Anesth. Analg.*, 57: 675-677, 1978.
155. Tabata, K. and Okabe, S.: Gastric secretory conditions and plasma gastrin levels in rats after prolonged treatment with cimetidine. *Dig. Dis. Sci.*, 29: 40-45, 1984.
156. Tanay, S.: Genel patoloji. Ankara Univ. Tıp Fak. Yayını, No. 171, Ankara, 1967.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

157. Tannenbaum, S.R., Fett, D., Young, V.R., Land, P.D., Bruce, W.R.: Nitrite and nitrate are formed by endogenous synthesis in the human intestine. *Science*, 200: 1487-1488, 1978.
158. Taylor, D.C., Cresswell, P.R., Bartlett, D.C.: The metabolism and elimination of cimetidine, a histamine H₂-receptor antagonist, in the rat, dog and man. *Drug Metab. Dispos.*, 6: 21-30, 1978.
159. Taylor, T.V., Lee, D., Howatson, A.G., Anderson, J., Macleod, I.B.: Gastric cancer and cimetidine. *J. R. Coll. Surg. Edinb.*, 26: 34-35, 1981.
160. Terruzzi, V., Minoli, G., Tadeo, G., Nespoli, M., Rossini, A.: The influence of cimetidine and ranitidine on plasma lipid pattern. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 19: 846-848, 1985.
161. Teruel, J.L., Garcia-Cosmes, P., Marcen, R., Ortuno, J.: Renal failure with cimetidine. *Ann. Intern. Med.*, 94: 545, 1981.
162. Thier, S.O. and Alpers, D.H.: Disorders of intestinal transport of amino acids. *Am. J. Dis. Child.*, 117: 13-45, 1969.
163. Tietz, N.W.: *Fundamentals of clinical chemistry*. Second Edition, W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1976.
164. Van Steenberghe, W., Vanstapel, M.J., Desmet, V., Van Kerckvoorde, L., DeKeyser, R., Brijs, R., Fevery, J., DeGrootte, J.: Cimetidine-induced liver injury. Report of three cases. *J. Hepatol.*, 1: 359-368, 1985.
165. Varley, G.: *Practical clinical biochemistry*. 5th Edition, Heinemann, 1980.
166. Vural, S., Çetin, E.T., Tuzhacı, U., Tağ, T.: Klinik teşhiste laboratuvar 1986. Nurettin Uycan Basımevi, İstanbul, 1986.
167. Wagner, P.K., Krause, U., Scharfe, Th., Beyer, J., Rothmund, M.: Effect of cimetidine on basal and histamine-induced secretion of parathyroid hormone in vitro. *Nephron*, 36: 89-93, 1984.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

168. Walkenstein, S.S., Dubb, J.W., Randolph, W.C., Westlake, W.J., Stote, R.M., Intoccia, A.P.: Bio-availability of cimetidine in man. *Gastroenterol.*, 74: 360-365, 1978.
169. Webster, J., Petrie, J.C., Mowat, N.A.G.: Erosive gastritis and duodenitis during continuous cimetidine treatment. *Br. Med. J.*, 1: 20-21, 1978.
170. Weiner, I.M., and Roth, L.: Renal excretion of cimetidine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 216: 516-520, 1981.
171. Whitehead, R.G.: Rapid determination of some plasma amino acids in subclinical kwashiorkor. *Lancet*, 1: 250-252, 1964.
172. Wilson, J.A. and Craig, I.F.: Effects of cimetidine and ranitidine on high density lipoprotein cholesterol concentrations. *Br. Med. J.*, 290: 807-808, 1985.
173. Winship, D.H.: Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer. *Gastroenterol.*, 74: 402-406, 1978.
174. Wiske, P.S., Epstein, S., Norton, J.A., Bell, N.H., Johnston, C.C.: The effects of intravenous and oral cimetidine in primary hyperparathyroidism. *Horm. Metab. Res.*, 15: 245-248, 1983.
175. Wormsley, K.G.: Testing anti-ulcer drugs. *Lancet*, 1: 719, 1977.
176. Yalçındağ, Ş.: Çocukta metabolizma hastalıkları. İstanbul Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak. Yayını, No. 131, Temel Matbaacılık, İstanbul, 1983.
177. Yazıcı, Y.: Gastrointestinal sistem cerrahi hastalıklarında tanı. Gülhane Askeri Tıp Akad. Yayını, No. 6, Yargıçoğlu Matbaası, Ankara, 1983, s. 50-80, 1
178. Yenson, M.: Tıpsal ve klinik kimya laboratuvar çalışmaları. Sulhi Garan Matbaası Varisleri Koll. Şt., İstanbul, 1971.
179. Yenson, M.: Klinik biyokimya laboratuvar çalışmaları. Beşinci baskı, İstanbul Üniv. Tıp Fak. Yayını, No. 139, Sanal Matbaacılık, İstanbul, 1982.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

180. Zöllner, N. and Kirsch, K.: Clinical biochemistry. Ges. Exp. Med., 135: 545, 1962.
181. Zuckerman, G.R. and Shuman, R.: Therapeutic goals and treatment options for prevention of stress ulcer syndrome. Am. J. Med., 83: 29-35 (Suppl. 6A), 1987.
182. Züchner, H.: Cholestatische hepatose unter cimetidin. Dtsch. Med. Wochenschr., 102: 1788-1789, 1977.

ÖZGEÇMİŞ

T.C. vatandaşı Solmaz ERDEM, 14.1.1957 de Çankırı'da doğdu. Ankara'da ilköğretimini 1968 de, ortaöğretimini 1974 te tamamladı. 1974 te başladığı Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nden 1979 yılında mezun oldu. 1980 de H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsünde master eğitime başlarken aynı yıl Abidinpaşa Lisesi'ne biyoloji öğretmenliğine atandı. 1982 de bilim uzmanlığını aldıktan sonra, 1983 te Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'na araştırma görevlisi olarak girdi ve doktora eğitimine başladı.