

Oral Nicardipine Uygulamasının Albino Karaciğerindeki Histopatolojik Sonuçları

Dr. Ömer L. ERHAN , Dr. S. Ateş ÖNAL , Dr. Emir DÖNDER ,
Dr. Reşat ÖZERCAN, Dr. Bahadır OYSUL

Özet: İskemik kalp hastalığı ve antihipertansif tedavide güncel ve yaygın kullanımı olan kalsiyum kanal blokörlerinden nicardipine dihidropiridin grubundandır. 20 albinoda nicardipine'in oral (içme suyuna 0,3 g/L) olarak 21 gün süreyle verilmesinden sonra karaciğerlerinin histopatolojik incelenmesi yapıldı. 3 albinoda fokal nekroz, konjesyon ve vakuolizasyon bulundu. Nicardipine'in uzun süreli uygulanması sonucu karaciğerde histopatolojik bozukluklar görülmektedir.

Summary: THE RESULTS OF ORAL NICARDIPINE APPLICATIONS ON ALBINO LIVER

Nicardipine which is commonly and updateely used in ischemic heart diseases and antihypertensive therapy, is a calcium channel blocker and from the dihydropiridine group. Nicardipine was given orally in dose of 0,3 gr/L in drinking water to albino mice for 21 days and then histopathological examinations of livers of mice were done. Focal necrosis, congestion and vacuolization in liver were seen in 3 albino mice. Nicardipine caused histopathological damages in liver when it was used in long period.

Anahtar Kelimeler: Nicardipine, Fokal nekroz, Vakuolizasyon

Key Words: Nicardipine , Focal necrosis, Vacuolization.

İskemik kalp hastalığı ve hipertansiyonlu olgularda yaygın kullanımı olan nicardipine kalsiyum kanal blokörlerinin (KKB) dihidropiridin grubunun üyesidir. Kalsiyumun hücre içine girişini azaltarak etki eden bu ajan (1,2) oral olarak uygulandığında hızlı absorbe olmakta ve karaciğerde metabolize edilmektedir. Eliminasyonu da hızla olan metabolitlerin % 60'ı idrarla konjuge alkol metaboliti şeklinde atılmaktadır (3). KKB'nin yüksek dozda ve kronik kullanımıyla hepatik patolojik değişmelerin (fokal hücresel değişmeler, yağlı vakuolizasyon) olabildiği bildirilmiştir (2,4). Bu çalışma nicardipine'in albino hepatositlerindeki etkisini belirlemek amacıyla planlanıp yapıldı.

MATERYAL ve METOD

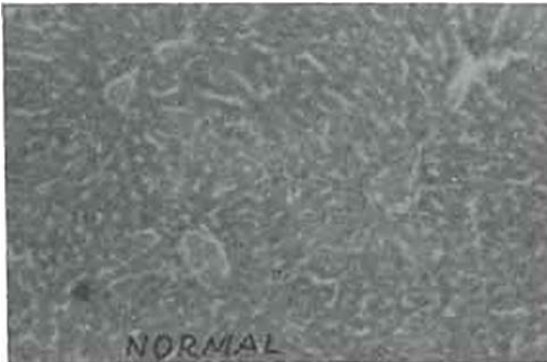
Ortalama ağırlıkları 20±5 gram ve yaşları 12±1 aylık 20 albino cinsi fare çalışma grubumuzun deneklerini oluşturdu. 5 albino ise kontrol grubunu oluşturdu. Denekler standart fare yemi ile beslenirken çalışma grubundakilerin içme sularına 0,3 gr/L olarak nicardipine kondu. Yöntemimiz Buser ve arkadaşlarının verapamil ile yapmış oldukları çalışmadaki doz ve metoda uygun olarak uygulandı (5). Su kısıtlanması getirilmeksizin 21 gün bu uygulama devam edildi. Uygulama sonunda denekler dekapite edilerek karaciğerleri çıkartıldı. Hepatositlerdeki patolojileri en iyi gösterecek değişik boyama teknikleri (van Kossa, van Giesson, Mason-Trichrom, retikulum boyası.. gibi) uygulandı.



Resim 1: Vakulizasyon ve piecemeal nekroz



Resim 2: Fokal nekroz



Resim 3: Normal karaciğer görünümü

Tablo : Hepatik mikroskopik patolojiler

Mikroskopik patoloji	Denek Sayısı
V. santraliste konjesyon	1
Parankimda vakuolizasyon	1
Fokal nekroz	1

BULGULAR

Çalışma grubundaki 20 ve kontrol grubundaki 5 deneğin işlem sonunda histopatolojik incelemeleri yapıldı. Elde edilen sonuçlar tabloda görülmektedir.

Kontrol grubunda herhangi bir patoloji görülmemiştir. Görülen patolojilerin mikroskopilerinin örnek görünimleri resimlerde görüntülenmiştir.

TARTIŞMA

Lefer ve Ray'in yapmış olduğu iki ayrı çalışma normoksik karaciğerde nicardipine'in gözlenilebilen patolojik etkisinin olmadığını bildirirken, hipoksik ve iskemik karaciğerde nicardipine'in koruyucu etkisinden bahsetmektedir (6,7). Baky ise nicardipine'in uzun süreli kullanımında hepatositlerde yağlı değişiklikler ve alkalen fosfatazda artış görüldüğünü bildirmiştir (3). Waner ve arkadaşları ise KKB'nin uygulanmasıyla hepatik patolojik değişiklikler bildirmiştir. Bu değişiklikler fokal hücrel değişiklikler, yağlı vakuolizasyon ve hepatotoksik hasara karşı KKB'nin koruyucu olarak kullanımının önemini bildirmişlerdir (8). Çalışmamızda üç hafta süreyle uygulanan oral nicardipine ile oluşan değişiklikler Baky ve Waner'in uyguladığı patolojilere uygun olarak görülmüştür.

Sonuç olarak: Çalışmamızda nicardipine'den dolayı hepatositlerde literatüre uyan hücrel değişikliklerin var olduğu saptandı.

KAYNAKLAR

1. Katz AM, Hager WD, Messineo FC, Pappano AJ : Cellular Actions and Pharmacology of the Calcium Channel Blocking Drugs. *Ame. J. Medicine.* 79 (Suppl. 4A) : 2-4, 1985.
2. Baký SH : Nicardipine Hydrochloride. *New Drugs Annual : Cardiovascular Drugs.* 3: 153-172, 1985.
3. Graham DJM, Dow RJ, Hall DJ, Alexander OF, Mrosczak EJ : The Metabolism and Pharmacokinetics of Nicardipine Hydrochloride in Man. *B. J. Clin. Pharmacol.* 20: 239-269, 1985.
4. Waner T, Nyska A, Bogin E, Levy R, Galiona A : Drug-Induced Decrease of Serum Alanine and Aspartate Aminotransferase Activity in the Rat, as a Result of Treatment with Oxodipine, a New Calcium Channel Blocker. *WJ. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 28:25-30, 1990.
5. Buser PT, Wagner S, Tu ST, Derugin N- et al: Verapamil Preserves Myocardial Performance and Energy Metabolism in Left Ventricular Hypertrophy Following Ischemia and Reperfusion. *Circulation.* 80: 1837-1845, 1989.
6. Lefer AM, Stahl GL : Mechanisms of the Hepatoprotective Effect of Nitrendipine in the Isolated Perfused rat Liver. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 90(Suppl. 4) : 66-70, 1987.
7. Ray RC, Beckett GJ, Hayes JD and Drummond GB : Effect of Nicardipine Infusion on the Release of Glutathione S-Transferase Following Halothane Anaesthesia. *BR. J. Anaesth.* 62 553-559, 1989.
8. Thurman RG, King JN, Lemasters J J : Nitrendipine Protects the Liver Against Hypoxia-Induced Damage at Submicromolar Concentrations in the Perfused Rat Liver. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 9(Suppl. 4) : 71-76, 1987.