

Parsiyel Hepatektomi Yapılan Ratlarda Omeprazolun Karaciğer Rejenerasyonu ve Mide Asiditesi Üzerine Etkileri

Dr. Musa AKOĞLU, Dr. Vedat KIRIMLIOĞLU, Dr. Uğur YILMAZ, Dr. Burhan ŞAHİN

Özet: Parsiyel hepatektomilerden sonra görülebilen akut üst gastrointestinal kanamaların önlenmesinde omeprazolun kullanılabilirliğini araştırmak için parsiyel hepatektomi yapılmış 60 rat üzerinde eksperimental bir çalışma yapıldı. Bütün ratlara %65-75 parsiyel hepatektomi yapıldıktan sonra otuz ratlık omeprazol grubuna ilave olarak çalışma süresince hergün iv 1 mg/rat omeprazol verildi, diğer otuz rat kontrol grubu olarak takip edildi. Ratlar ameliyattan sonra 24, 48 ve 72. saatlerde karşılıklı gruplar halinde sakrifiye edildiler. pH ölçümü ile mide asiditesi, mitotik indeks tesbiti ile karaciğer rejenerasyonu takip edildi. Omeprazol grupta mide asiditesinde anlamlı bir düşüş gözlemlendi. Mitotik indeks 24. saate omeprazol grupta anlamlı yüksekti, 48. ve 72. saatlerde ise kontrol grubunda daha yüksek mitotik indeks tesbit edildi. Her iki grubun genel ortalaması karşılaştırıldığında kontrol grubunda daha yüksek görülen mitotik indeks istatistiksel olarak anlamlı değildi. Maksimum mitoz 72. saate gözlemlendi. Sonuçlar parsiyel hepatektomiden sonra görülebilen akut üst gastrointestinal kanamaların önlenmesinde omeprazolun kullanılabileceğini düşündürdü.

Anahtar Kelimeler: Parsiyel karaciğer rezeksiyon, karaciğer rejenerasyonu, omeprazol.

Son yıllarda karaciğerin %80'ine varabilen büyüklükte başarılı karaciğer rezeksiyonları, gittikçe artan bir sıklıkla, klinik uygulamaya

Summary: THE EFFECT OF OMEPRAZOL ON THE LIVER REGENERATION AND THE GASTRIC ACIDITY OF THE PARTIALLY HEPATECTOMIZED RATS

An experimental study on 60 rats had been carried out to decide whether omeprazole is a reasonable drug for preventing acute upper gastrointestinal bleedings which can be seen after partial hepatectomy operation. The animals were divided into two groups of thirty rats: Omeprazol and controls. The two-thirds hepatectomy described by Higgins and Anderson was carried out in all animals and, omeprazol group animals were given omeprazol i.v. 1mg/rat. All animals were sacrificed at 24, 48 and 72 nd hours postoperatively and, gastric pH and liver mitotic index were detected for testing gastric acidity and liver regeneration. Gastric acidity was significantly lower in omeprazole group than control group. Mitotic index was significantly higher in omeprazole group at 24th hours, but control group had shown nonsignificant superiority at 48th and 72nd hours and in general. These results suggest that omeprazole can be used after partial hepatectomy operations to prevent acute upper gastrointestinal bleedings.

Key Word: Partial hepatectomy, hepatic regeneration, omeprazol.

girmiştir (1). Bu alanda büyük ilerlemeler olmasına rağmen rezeksiyon sonrası devrede bazı komplikasyonlar görülmektedir (2, 3). Parsiyel hepatektomi (PH) uygulanan hastalarda mide ve duodenumdaki stres ülserlerinden

veya akut mukozal lezyonlardan %7.7-27.8 gibi yüksek oranlarda kanamaların görüldüğü bildirilmiştir (4, 5). Bu hastalarda kanamalar pek çok problemin ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu durum PH yapılan hastalarda akut kanamaları önleyebilen fakat karaciğerin rejenerasyon süreci üzerinde olumsuz etkisi olmayan pozitif tedbirlerin alınmasını gerekli kılar. Experimental olarak 16,16 dimetil prostaglandin E2'nin bu amaçla kullanılabileceği gösterilmiş (6), ancak prostaglandinler ve sentetik analogları klinik kullanımda yaygınlık kazanamamıştır (7). Vagotomi ameliyatları, simetidin ve ranitidin gibi reseptör blokerlerinin kullanılması da hepatotoksik oluşları ve rejenerasyonu inhibe edici etkileri nedeniyle kabul görmemiştir (5,8,9). Yine experimental olarak, famotidinin karaciğer rejenerasyonunu inhibe etmediği gösterilmiş (10), fakat akut ülserler üzerindeki etkisi incelenmemiştir. Son yılların daha potent bir antiülser ilacı olan omeprazolün bu konulardaki etkileri ise henüz çalışılmamıştır. Bütün bu bilgiler PH ameliyatlarından sonra görülebilen akut üst gastrointestinal kanamaların önlenmesi probleminin devam ettiğini göstermektedir. Bu nedenle PH yapılan ratlarda omeprazolün karaciğer rejenerasyonu ve mide asiditesi üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla bir çalışma planlanmış ve yürütülmüştür. Bu yazının amacı bu çalışmanın sonuçlarını sunmaktır.

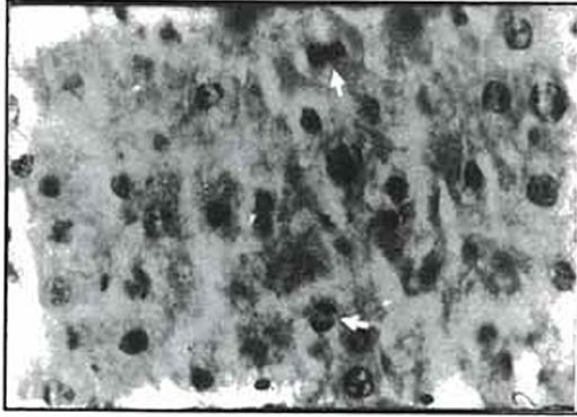
MATERYAL ve METOD

Çalışma projesi Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Bilim Kurulu tarafından onaylandı ve gerekli izin alınarak Hacettepe Tıp Fakültesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Çalışmada Hacettepe Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda üretilmiş ve yetiştirilmiş, ağırlıkları 160-290 gram arasında değişen 15-24 haftalık, 48 erkek-12 dişi 60 adet erişkin Wistar albino rat kullanıldı. Ratlar ortama adaptasyon amacıyla ameliyat öncesi devrede bir hafta süre ile alternan olarak 12 saat aydınlıkta (06.00-18.00)

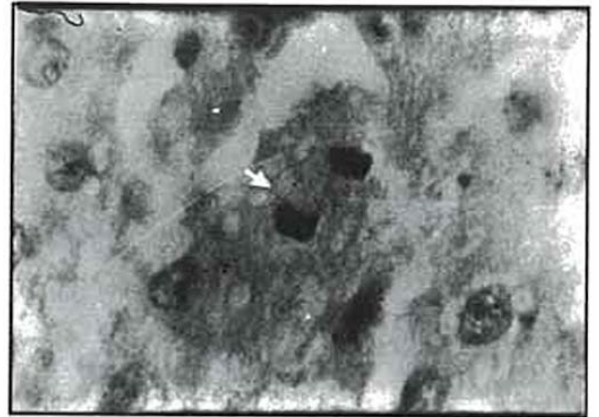
ve 12 saat karanlıkta(18.00-06.00), 20-22 C derecelik oda ısısında ve onlu gruplar halinde kafeslerde tutuldular. Otuzu "Omeprazol grup" ve otuzu da "Kontrol grup" olmak üzere iki ana gruba, bu gruplar da kendi aralarında onar ratlık üçer alt gruba ayrıldı. Gruplar ve subgrouplar arasında ratlar cins, yaş ve ağırlık açılarından karşılıklı eşit olarak dağıtıldılar. Bütün çalışma süresince serbest miktarda standart yem ve su ile beslenen ratlarda sadece sakrifiye edilecekleri gece yem kısıtlaması uygulandı. Çalışmada kullanılan omeprazol (Gastroloc i.v., Pharma-stern, Almanya) Almanya'dan temin edildi.

Omeprazol grubu ratlara ameliyattan 24 saat önce kuyruk venası yoluyla 1 mg/rat omeprazol i.v. başlandı ve bu doz, ameliyat günü ve sakrifiye edilme günü dahil, hergün tekrarlandı. İntramüsküler yolla, ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve "xylazin hydroclorur" (Rompun, Bayer, Türkiye) ile uyutulduktan sonra omeprazol ve kontrol gruba dahil bütün ratlara Higgins ve Anderson modeline göre (11), karaciğerin median ve sol lateral lobları rezeke edilerek %65-75 PH yapıldı.

PH ameliyatından sonra 24., 48. ve 72. saatlerde her iki ana gruptan karşılıklı birer subgroup uyutulduktan sonra enjektörle kalplerinden kan alınarak sakrifiye edildiler. Karınları tekrar açılarak mide ve karaciğerleri eksise edildi. Karaciğer dokusu tartıldı ve formol içine konarak tesbit edildi. Mide büyük kurvatur boyunca açıldı test kağıdı (Toyo pH roll-Toyo Roshi Co., Ltd., Japonya) ile mide asiditesi ölçüldü. Mukoza gözden geçirilerek kanama odağı ve ülserler tespit edildi. Sirkadyen varyasyonların karaciğer rejenerasyonu üzerindeki etkilerini önleyebilmek amacıyla bütün bu işlemler (i.v. ilaç verilmesi, ameliyatlar ve sakrifiye edilme) sabah 9.00-12.00 arasında ve karşılıklı subgrouplarda benzer zamanlarda ve eşit aralıklarla yapıldı. Karaciğerden hazırlanan parafin bloklardan 5 mikronluk kesitler yapılarak (Hematoxylin-eosin)



Resim 1: Rat karaciğerinde mitotik aktivite (OK işaretli) gösteren hepatositler. (Hematoxylen-eozin x40).



Resim 2: Rat karaciğerinde mitotik aktivite (OK işaretli) gösteren hepatositler. (Hematoxylen-eozin x 100).

ile boyandı. Her karaciğerden hazırlanan preparatlardan en az 3.000 hücre sayılarak içlerinde mitotik aktivite gösterenler tespit edildi, "binde mitoz" olarak mitotik indeks hesaplandı ve hepatosit morfolojileri gözden geçirildi (Resim 1,2). Mitotik indeksi çalışan araştırmacı preparatları hangi grup ve subgruptan olduğu hakkında bilgi sahibi olmadan inceledi. Elde edilen veriler "Student's t test" kullanılarak karşılaştırıldı, 0.05'den küçük olan p değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

PH işlemleri 7-15 dakika arası bir süre (ortalama 9.4 dk.) içinde tamamlandı. Bütün ratlar ameliyatı rahatlıkla tolere ettiler ve anestezi-den uyandılar. Postoperatif 1. günün sabahı omeprazol grubundan 2(%6.6) ve kontrol grubundan 3(%10) rat kafeslerinde ölü olarak bulundular. Ölen ratların laparotomi kesileri ve karın içi organlarından bazıları kafesteki diğer ratlar tarafından açılmış olduğu için otopsi çalışması yapılamadı ve ölüm sebebi araştırılmadı. Bu değerler karşılaştırıldığında omeprazolun PH ameliyatının mortalitesini artırıcı veya azaltıcı bir etkisi gözlenmedi.

Mide asiditesinde ilk 24 saatte omeprazol grupta görülen anlamlı düşme 48 ve 72. saatlerde de devam etti, ancak bu düşüşler istatistiksel olarak önemlilik göstermiyordu. Ana (Omeprazol ve kontrol) grupların karşılaştırıl-

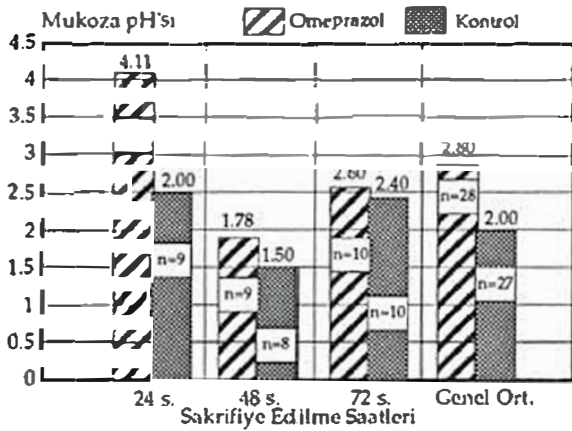
masında da omeprazol lehine anlamlı bir mide asiditesi düşüşü olduğu görüldü (Şekil 1). Akut ülserlerin "chi-square" testi ile karşılaştırılmasında ise ilk 24 saatte omeprazol subgrubu lehine anlamlı bir azalma saptanırken diğer subgruplar ve ana gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Buna karşın her üç subgrup ve ana gruplarda ülser sayıları omeprazol grubunda kontrol grubuna göre daha azdı.

Histopatolojik incelemede her iki ana grubun ilk 24 saatlik subgrubunda hepatositlerde bulanık dejenerasyon, mikrovakualizasyon, sinüzoidlerde genişleme ve genişlemiş sinüzoidler içinde eritrositler görüldü. Bu patolojik değişikliklere 48 ve 72 saatlik subgruplarda rastlanmadı.

Mitotik indeks verilerinin karşılaştırılmasında 24 saatlik omeprazol subgrupta anlamlı bir yükseklik vardı. Bu yüksekliğin 48 ve 72. saatlerde kontrol grubuna geçtiği gözlemlendi. Her iki ana grubun ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında ise kontrol grubunda tesbit edilen yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca her iki ana grupta da maksimum rejenerasyonun 72. saatte olduğu gözlemlendi (Şekil 2).

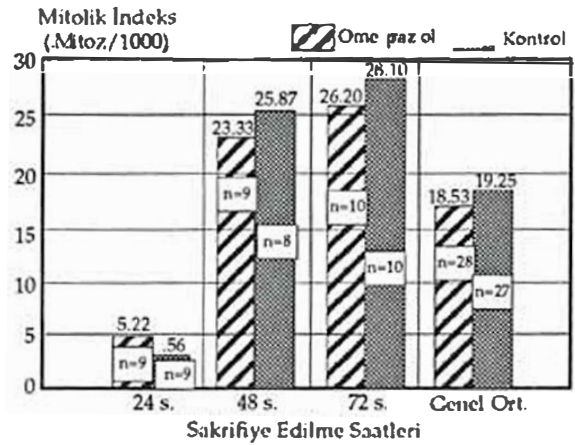
TARTIŞMA

Karaciğer erişkin boyutlara ulaştığında büyü-



Şekil 1: Omeprazol ve Kontrol Gruplarda Mide Asiditesi Ölçümleri

mesi durur. Normal bir karaciğerin herhangi bir zamanda yapılan kesitlerde hepatosit popülasyonunun çok seyrek (10.000-20.000 de bir) mitoz göstermesi bu durgunluğun bir ifadesidir (12). Bununla beraber karaciğerde doku kaybı ile sonuçlanan yaralanmalar, hastalıklar (viral hepatit, siroz ve toksik olaylar) veya karaciğerin cerrahi olarak bir kısmının çıkartılması (PH) gibi olaylardan sonra hızla kompensatuar bir büyüme görülür ve bu büyüme karaciğer erişkin boyutlarına ulaşınca yine durur. Bu durumlarda karaciğerde büyümeyi başlatan ve orijinal boyutuna ulaşınca da tekrar durduran faktörler pekçok araştırmaya konu olmuştur ve olmaktadır. Hormonlar, "growth" faktörler, mono ve divalen katyonlar bu konu ile ilgili bulunan bazı örneklerdir (12). Bu kompensatuar büyüme sağlam hepatositlerde mitoz faaliyetlerinin aktive olması ile sağlanır ve karaciğer rejenerasyonu (KR) olarak adlandırılır. İnsanlardan seri doku örnekleri almak pratik ve "ethical" olmadığı için (13), KR ile ilgili çalışmalar çoğunlukla Higgins ve Anderson'un tarif ettiği şekilde % 65-75 PH yapılan rat modelleri üzerinde yapılmaktadır. Çok sayıda temin edilebilmesi nedeniyle geniş çalışmalar planlanmasına ve yapılmasına imkan vermeleri, cerrahi uygulamalara dayanıklı olmaları, enfeksiyonlara karşı natürel bir dirence sahip olmaları ve postoperatif mortalitelerinin genellikle



Şekil 2: Omeprazol ve Kontrol Gruplarda Mitotik İndeks

düşük oluşu gibi nedenler ratların bu konuda yaygın olarak kullanılmalarına yol açmıştır (11). Ratlarda 24 saatte görülen maksimum rejenerasyon farelerde 48, domuzlarda ve köpeklerde ise 72 saatte görülmektedir (13). Ratlarda PH'den sonra geride kalan karaciğer dokusu 48 saatte iki katına çıkar ve 7-10 gün içinde de orijinal ağırlığına ulaşır(11,14). Karaciğerdeki rejenerasyonun ölçümünde kullanılan yaygın olarak kabul görmüş dört kantitatif metod vardır: Mitoz gösteren hepatositlerin sayısı, timidinin hepatik DNA içine inkorporasyonu, DNA sentezi indikatörü olarak hepatik timidin kinaz aktivitesi ve poliamin metabolizmasının indeksi olarak ornitin dekarboksilaz aktivitesi (13). Bizim çalışmamızda bu metodlardan birincisi (Mitotik aktivite) seçildi ve kullanıldı.

Yeni bir antiülser ilaç olan omeprazol spesifik olarak hidrojen-potasyum enzim sistemini (proton pompası) bloke ederek insanlarda ve deney hayvanlarında mide asit sekresyonunu kuvvetle inhibe eden bir benzimidazol derivsidir. Bu kuvvetli etki gücü nedeniyle H₂ reseptör blokerlerine rezistan ülserler, Zollinger-Ellison sendromu ve eroziv reflüks özofajitler gibi geniş bir kullanım spektrumuna sahiptir. Karaciğerde okside olarak sulfon yapısına dönüşür, bu da sülfid haline indirgenir (15).

Son yıllarda bazı ilaçların ve toksik maddelerin oksidatif katabolizmasında rol oynayan hepatik sitokrom P-450 enzim sisteminde önemli inhibisyona yol açtığı gösterilmiştir (16). Bu nedenle PH ameliyatlarından sonra kullanılabilirliği KR üzerindeki etkilerini de araştırmayı gerek tirmektedir.

Omeprazol ile en yüksek tedavi edici etki intraduodenal veya i.v. yolla elde edildiğinden, sunulan çalışmada i.v. yol kullanılmıştır. Melzer ve ark. nın çalışması literatürde i.v. omeprazol kullanılarak yapılmış karaciğer ile ilgili experimental tek çalışmadır (15). Yüksek i.v. doz omeprazolun tekrarlayan oral dozlarla eşdeğerli oluşu (17,18) nedeniyle çalışmamızda, Melzer ve ark. nın ratlarda hepatik kan akımı-

nı düşürmediğini gösterdikleri dozdan (0.7 mg/rat) biraz daha yüksek fakat toksik olmayan dozda (1 mg/rat) omeprazol (19) kullanıldı.

Çalışmamızda % 66-75 PH yapılan ratlarda 1mg/rat i.v. omeprazol ile mide asiditesi düşmesinde ve akut ülserlerin önlenmesinde efektif bir sonuç elde edilmiştir. Bu etki elde edilirken mitotik indeks ile takip edilen karaciğer rejenerasyonu ilk 24 saatte omeprazol lehine iken sonraları kontrol grubu öne geçmiş, ancak bu durum ve otuzar ratlık her iki ana grubun genel ortalamalarının karşılaştırılması omeprazol aleyhine bir anlamlılık kazanmamıştır. Bu sonuçlarla çalışmamız, PH'lerden sonra görülebilen üst gastrointestinal sistem kanamalarının önlenmesinde omeprazolün kullanılabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Schwartz SI. Liver. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Eds. Principles of Surgery. Singapore: McGraw-Hill Book Co., 1988:1327-379.
2. Foster JH, Lawler MR, Welborn MB, Holthorn GW, Sawyers JL. Recent experience with major hepatic resection. Ann Surg 1968;167:651-668.
3. Pinkerton JA, Sawyers JL, Foster JH. A study of the postoperative course after hepatic lobectomy. Ann Surg 1971;173:800-811.
4. Nagasue N, Yukawa H, Ogawa Y, Sasaki Y, Hirose S. Prophylaxis of upper gastrointestinal bleeding with cimetidine in patients undergoing partial hepatectomy. Ann Chir Gynaecol 1984;73(1): 6-10.
5. Urakawa T, Nagahata Y, Azumi Y, Hashimoto Y, et al. Experimental study of vagotomy for prevention stress ulcer after hepatectomy of cirrhotic livers. Scand J Gastroenterol 1988;23:705-711.
6. Urakawa T, Azumi Y, Nagahata Y, Matsui S, et al. Study of 16,16 Dimethyl prostaglandin E2 for prevention liver and its influence on hepatic regeneration. Scan J Gastroenterol 1990; 25: 647-655.
7. Katz KD, Hollander D. Practical pharmacology and cost-effective management of peptic ulcer disease. Am J Surg; 1992, 163: 349-359.
8. Kanashima R, Naofumi N, Furusawa M, Inokuchi K. I. Inhibitory effect of cimetidine on liver regeneration after two-thirds hepatectomy in rats. Am J Surg 1983; 146: 293-298.
9. Kanashima R, Nagosue N, Sakoto K. Raitidine as an inhibitor of liver regeneration. Am J Surg 1985; 146:223-227.
10. Kanashima R, Kobayashi M. Famotidine does not inhibit liver regeneration. Eur Surg Res 1989; 21: 190-195.
11. Higgins GM, Anderson RM. Experimental pathology of the liver. Arch Path 1931;12:186-202.
12. Ethier C, Kestekian R, Christine B, Dubé C et al. Vitamin D depletion retards the normal regeneration process after partial hepatectomy in the rat. Endocrinology 1990;126:2947-2959.
13. Francavilla A, Panella C, Polineno L, Giangaspero A, et al. Hormonal and enzymatic parameters of hepatic regeneration in patients undergoing major liver resections. Hepatology, 1990;12: 1134-1138.
14. Gruppiso P, Mead JE, Fausta N. Transforming growth factor receptors in liver regeneration following partial hepatectomy in the rat. Cancer Res 1990;50: 1464-1469.
15. Melzer E, Zipora K, Bruck R, Bar-Meir S. Lack of effect of omeprazole on rat hepatic blood flow. Israel J Med Sci 1989;25:722-723.
16. Diaz D, Fabre, Daujat M, Saint AB, et al. Omeprazole is an aryl hydrocarbon-like inducer of human hepatic cytochrome P450. Gastroenterology 1990; 99: 737-747.
17. Jansen JBMJ, Greve J, Ströver K, Lamers CBHW. Intravenous omeprazole is more potent than oral omeprazole in inhibiting pentagastrin stimulated gastric acid secretion. Dig Dis Sci. 1986;31(Suppl): 15S(Abtract 49).
18. Rihss K, Jansen J, Greve J et al. Effect of single dose and repeated dosing of intravenous and oral omeprazole on gastric acid secretion in healthy subjects. Acta Pharmacol Toxicol 1986;59(suppl 5): 203 (Abstract 601).
19. Ekman I, Hanson E, Havu N, Carlson E, Lundberg C. Toxicological studies on omeprazole. Scand J Gastroenterol 1985;20(Suppl 108): 53-69.