

Gebe Sıçanlara Uygulanan Nonsteroidal Antiinflatuar İlaçların Böbrek Glomerulus Sayısına Etkilerinin Araştırılması

Dr. Süleyman KAPLAN, Dr. Adnan KORKMAZ,
Dr. Murat Ç. RAĞBETLİ, Dr. Nusret ÇİFTÇİ, Dr. Sait BİLGİÇ,
Dr. Nurhan ERDİNÇ

O.M.Ü. Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji ve Anatomi Anabilim Dalı

✓ Bu çalışmada toplam 30 dişi albino sıçan kullanıldı. Gebelikleri esnasında diklofenak sodyum uygulanan sıçanların yavruları alınarak böbreklerinden histolojik preparat hazırlandı. Kontrol ve denek gruplarındaki sıçanların böbrek glomerulusları sayıldı. Denek grubu sıçanlarla kontrol grubu sıçanların mm^2 'ye düşen glomerulus sayıları karşılaştırıldığında aradaki farkın önemsiz olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Böbrek, glomerulus, diklofenak sodyum, gebelik, sıçan.

The Effects Of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs On The Number Of Glomeruli Of Kidney In The Pregnant Rats

✓ In this study, a total of 30 female Swiss albino rats were used. Offspring of diclofenac sodium applied rats and those of control group were taken and their kidney slide preparations were made. The number of glomeruli in the kidney was counted in the both groups (experiment and control groups). The number of glomeruli per mm^2 were calculated and these values were compared. The difference between the two groups was not statistically significant.

Key words: Kidney, glomerulus, diclofenac sodium, pregnancy, rat.

Günümüzde, nonsteroidal antiinflatuar (NSAİ) ilaçların sayısı gittikçe artmakta ve kullanımında farklılıklar bulunmaktadır⁽¹⁾. NSAİ ilaçlarla tedavinin yarar ve zararları hakkındaki son bilgiler dikkate alınır, bu ilaçların en uygun şekilde kullanılıp kullanılmadıklarının araştırılması önem kazanmaktadır. Bu tür ilaçların çok çeşitli hastalıklarda etkin tedavi edici rolü olmasına karşılık, aynı zamanda mide-barsak mukozasının zedelenmesine ve böbrek bozukluklarına sebep olduğu bilinmektedir. Buna ilaveten invitro çalışmalarla birçok NSAİ ilaçların kıkırdak sentezini inhibe ettiği ileri sürülmüştür⁽²⁾. NSAİ veya aspirin benzeri ilaçlar gebelikte de kullanılmaktadır. NSAİ türü ilaçlar siklooksigenaz enzimini inhibe ederek arakidonik asidin çeşitli prostaglandin bileşiklerine dönüşümünü baskırlar⁽³⁾. Diklo-

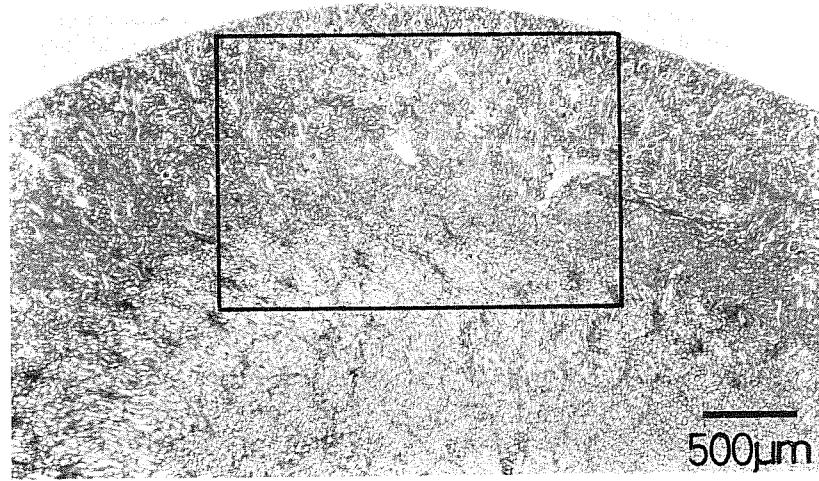
fenak sodyum da bu gruba giren bir prostaglandin sentez inhibitörüdür. Bu çalışmada adı geçen ilaçların intrauterin hayatta böbrek glomerulusu sayısına etkileri araştırıldı.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada, kullanılan sıçanlar Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Birimi'nden temin edilmiştir. Dişi sıçanlar erkekler ile bir gece çiftleşmeye bırakıldı. Gebe kalanlar çalışmaya alındı, diğerleri çalışma dışı bırakıldılar. Gebe sıçanlardan 15'i kontrol, 15'i ise denek olarak kullanıldı. Deneklere gebeliklerinin 5. gününden itibaren 15 gün süre ile 1 mg/kg diklofenak sodyum intramuskular (i.m) olarak enjekte edildi. Kontrol grubu olarak ayrılan gebe sıçanlara ise aynı süre içinde hergün 1 ml serum fizyolojik i.m. en-

jekte edildi. Doğumdan sonra denek ve kontrol sıçanların yavruları normal diyetle dört hafta beslendi. Dördüncü haftanın sonunda 10 adet 4 haftalık denek sıçan (eşit miktarda erkek ve dişi) ve 10 adet 4 haftalık kontrol sıçan (eşit miktarda erkek ve dişi) intrakardiyal yolla perfüze edildiler. Sıçanların sağ ve sol böbreklerinin her ikisi de frontal bir kesitle ikiye bölündü. Parçalar rutin işlemlerden geçirildikten sonra kesit yüzleri alta gelmek üzere parafine gömüldü. Böylece bir sıçanın her iki böbreğinden ön ve arka yüzleri olmak üzere dört

blok elde edildi. Her bloktan bütün böbrek yüzeyini içine alan 5 µm kalınlığında kesitler alınarak Mallory'nin modifiye edilmiş üçlü boyası ile boyandı. Her kesitte mikroskobun Obj.10xOk.3.2 büyültmesinde üç sayımın ortalaması alındı. Sayımda okülere yerleştirilmiş bir mikrometrik diskten yararlanıldı. Sayım yapılan alan mikroskobun belirtilen büyültmesinde 3.44 mm²'dir (Resim 1). Değerlendirmede mm²'ye düşen glomerulus sayısı hesaplanarak Mann Whitney-U testi ile denek ve kontrol grubu sıçanların glomerulus sayısının karşılaştırılması yapıldı (Tablo 1).



Resim-I: Denek grubu sıçan böbreğinde glomerulus sayım alanı.
Boya: Modifiye Mallory. Ob.10xOk.3.2.

Tablo-I : İntrauterin Hayatta Diklofenak Sodyuma Maruz Bırakılmış 4 Haftalık Denek ve Kontrol Grubu Sıçanlarda mm²'ye Düşen Glomerulus Sayıları

	Denek (n=10)	Kontrol (n=10)	U	p
Sağ böbrek	8.99	9.31	59	>0.05
Sol böbrek	8.92	9.22	59	>0.05
Genel (sağ+sol)	8.96	9.3	61.5	>0.05

BULGULAR

Mallory'nin modifiye üçlü boyası ile boyanan preparatlarda glomeruluslar sayıldı. Sayım işlemlerinde 3.44 mm²'lik, bir alan kullanıldı. Fötal yaşamı süresince diklofenak sodyuma maruz kalan dört haftalık denek sıçanların sağ böbreğinde mm²'ye 8.99 tane, sol böbreğinde ise 8.92 tane glomerulus düştüğü gözlemlendi. Bu hayvan grubunun kontrollerinin sağ böbreğinde 9.31 tane, solunda ise, 9.22 tane glomerulus olduğu tespit edildi (Tablo 1). Diklofenak sodyuma maruz kalan hayvanlarda kontrollere göre daha az sayıda glomerulus bulunmasına rağmen aradaki fark istatistiksel bakımdan anlamlı değildi (p>0.05). Belirtilen madde, denekte kullanılan dozda (1 mg/kg) glomerulus sayısını etkilememektedir.

TARTIŞMA

Arakidonat iki büyük enzimatik yol ile metabolize olur. Bu enzimler siklooksigenaz ile lipoksigenaz enzimleridir. Siklooksigenaz metabolik yolu ile prostaglandinler ve tromboksanlar ortaya çıkar. Birçok türün uterus, plasenta, desidua, amnion sıvısı ve göbek bağı kanında, diğer dokulara kıyasla yüksek düzeylerde prostaglandinler bulunmaktadır^(4,5,6,7).

Prostaglandinler, bazı hayvanların damar duvarındaki düz kasları kasarken, aynı prostaglandinler başka tür canlıların damar düz kaslarını gevşetebilirler. Prostaglandin ve tromboksanlar birçok böbrek fonksiyonunun düzenlenmesinde rol alırlar. Bu iki arakidonik asit metaboliti böbrek nefronunun değişik bölgelerinde lokal olarak sentez edilirler^(2,8).

Glomerulusta sentez edilen prostasiklin (PGI₂) ve prostaglandin E₂ (PGE₂), renin ve eritropoetin salınımını stimüle eder, böbrek damar direncini düşürür ve korteks kan akımını kontrol eder. Tromboksan (TXA₂) kuvvetli bir damar büzücüdür ve glomerular filtrasyon oranını düşürür. Böbrek medullasında, prostaglandin F₂ (PGF₂) ve PGE₂ interstisyel hücreler tarafından sentez edilirler. Bu prostaglandinler medullar kan akımını düzenlerler, sodyum ve klor

geri emilimini inhibe ederler ve vazopressin ile uyarılmış olan su geri emilimini azaltırlar^(7,8).

Damar büzücü hormonlar olan angiotensin II, vazopressin ve norepinefrin, PGE₂ ve PGI₂ salınımını uyarırlar. Bu vazodilatör prostaglandinler, vazokonstriktörlerin pre ve postglomerular arteriollere olan etkilerini azaltan bir negatif feedback oluştururlar. PGE₂ ve PGI₂ intraglomerular olarak da etki ederler ve glomerular filtrasyonu dengelerler. Vazokonstriktör/vazodilatör dengenin bir taraftan tromboksan, diğer taraftan prostaglandin E(PGE)/prostasiklin (PGI) tarafından sağlanmasının muhtemelen nedeni; Henle kulpuna belirli oranda sıvı sağlamak olduğu ve bu yolla belirli bir absorpsiyon/atılım dengesini, diğer ifade ile normal renal fonksiyonu sağlamak olduğu son hayvan deneylerinden anlaşılmaktadır⁽²⁾. NSAİ ilaçların böbrek kan akımını etkilemediğini ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır⁽⁹⁾.

Fötal ve plasental gelişmenin kanlanma ile ilgili olduğu bilinmektedir. Plasenta ağırlığı arttıkça, plasentadan fötüse transfer yüzeyi de artmakta ve fötal gelişim de buna bağlı olarak artmaktadır^(10,11). Yaptığımız bir çalışmada diklofenak sodyum uygulanan gebe sıçanların deney gruplarında, kontrol gruplarına göre fötal ve plasental ağırlıkları daha fazla idi⁽¹²⁾. Yine bilim dalımızda, NSAİ ilaç kullanılarak yapılan bir çalışmanın, denek grubunda, beyincikte kontrol grubuna göre Purkinje hücrelerinin sayısında istatistiksel bakımdan önemli derecede azalma gözlemlendi⁽¹³⁾.

Sonuç olarak bu çalışmada kontrol ile denek grupları arasında böbrek glomerulus sayısında istatistiksel açıdan bir fark gözlemlenmedi (Tablo 1).

Geliş Tarihi: 02.02.1993

Yayına Kabul Tarihi: 14.02.1994

KAYNAKLAR

1. Wright V. Redefining the role of nonsteroidal anti-inflammatory. European J Rheumatol and Inflammation 1993; 13(1):1-2

2. Shield MJ. Antiinflammatory drugs and their effects on cartilage synthesis and renal function. *European J Rheumatol and Inflammation* 1993; Vol (13 (1):7-16.
3. Wright V. Historical overview of NSAİDS. *European J Rheumatol and Inflammation*, 1993; 13(1):4-6.
4. Clark KE, Myatt L. Prostaglandins and the reproductive cycle. In: Siarra JJ, Speroff., and Simpson, JI, (Eds) *Gynecology and Obstetrics*, Philadelphia, JB Lippincott Company, 1991; Vol. 5, Chapter 42.
5. McLaughlin MK, Brennas SC, and Chez RA. Vasoconstrictive effects of prostaglandins in sheep placental circulations. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 408-413.
6. Pater JT, Espinoza MI. Fetal circulation. In: Sciarra JJ, Depp R, Eschenbach DA, (Eds.), *Gynecology and Obstetrics*, Philadelphia, JB Lippincott Company, 1991; Vol 3, Chapter 59.
7. Walsh SW. Prostaglandins in pregnancy. In: Sciarra JJ, Speroff and Simpson JL, (Eds.), *Gynecology and Obstetrics*, Philadelphia, JB Lippincott Company, 1989; Vol 5, Chapter 43.
8. Whelton A, Hamilton JW, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Effects on kidney function. *J Clin Pharmacol*, 1991; 31:588-598.
9. A Arnold-Aldea, Susan, Auslender RA, Parer JT. The effect of the inhibition prostaglandin synthesis on renal blood flow in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:185-190.
10. Arısan K. Doğum Bilgisi, Çeltüt Matbaacılık Sanayi ve Ticaret A.Ş. İstanbul, 1984, 779.
11. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Williams Obstetrics, 18th Edition, Appleton and Lange, 1989, 757.
12. Kökçü A, Rağbetli MÇ, Kaplan S, Çiftçi N, Bilgiç S. Gebe ratlara uygulanan diklofenak sodyum'un fetal ve plasental ağırlık üzerine etkisinin araştırılması. *Türk Fizyolojik Bil.Der. XVI. Ulusal Kongresi, Bildiri Özetleri*, 1990, s.59.
13. Korkmaz A, Gebe sıçanlara uygulanan antiinflatamatuvar ilaçların postnatal dönemde beyincikte Purkinje hücrelerinin sayısına olan etkileri (Yüksek Lisans Tezi). Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun, 1992.