

RİTODRİN HİDROKLORİD'İN KARACİĞER FONKSİYON  
TESTLERİ VE KARACİĞERİN HİSTOLOJİK YAPISI  
ÜZERİNE ETKİLERİ\*

Dr.Arif Kökçü\*\*

Dr.Bedri Kandemir\*\*\*

ÖZET

Çalışmamızda, ritodrin hidrokloridin, karaciğer fonksiyon testleri ve karaciğerin histolojik yapısı üzerindeki etkileri araştırıldı. Çalışma, kontrol (K) grubunda 9, birinci denek (D<sub>1</sub>) grubunda 9, ikinci denek (D<sub>2</sub>) grubunda 10 olmak üzere toplam 28 adet erişkin dişi sıçan üzerinde yapıldı. Ondört gün süre ile K grubundaki sıçanlara 1 cc SF, D<sub>1</sub> grubundaki sıçanlara 1 mg ritodrin, D<sub>2</sub> grubundaki ratlara 2 mg ritodrin İM yolla günde bir kez uygulandı. Son enjeksiyonun ertesi günü, sıçanlardan 2 cc intrakardiyak kan ve karaciğer biyopsisi alındı. K grubu ile karşılaştırıldığında, D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub> grubunun karaciğer fonksiyon testlerinde önemli artışlar saptandı. Karaciğer biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde, D<sub>1</sub> grubunda 3, D<sub>2</sub> grubunda 6 olguda reaktif hepatit, 1 olguda ise submasif hepatik nekroz görüldü.

SUMMARY

THE EFFECTS OF RITODRINE ON THE HISTOLOGIC STRUCTURE AND LİVER  
FUNCTION TESTS

The study was performed on 28 adult female rats, 9 were in K group, 9 were in D<sub>1</sub> group and 10 were in D<sub>2</sub> group. For 14 days, 1 cc SF to the rats in K group, 1 mg ritodrine to the rats in D<sub>1</sub> group and 2 mg ritodrine to the rats in D<sub>2</sub> group were injected intramuscularly once a day. The day after the

\* Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Patoloji Anabilim Dalı çalışmalarından.

\*\* Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti.

\*\*\* Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı Profesörü.

last injection, liver biopsies and 2 cc intracardiac blood samples were taken from the rats. In the liver function tests of D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> groups significant increases were found compared to the K group. In the histopatologic examinations of liver biopsies, reactive hepatitis was found in 3 cases of D<sub>1</sub> group and in 6 cases of D<sub>2</sub> group. Submassive hepatic necrosis was found in 1 case of D<sub>2</sub> group.

**Key words:** Ritodrine hydrochloride, Liver function tests, Histologic structure of liver.

**Anahtar kelimeler:** Ritodrin hidroklorid, Karaciğer fonksiyon testleri, Karaciğer histolojik yapısı.

Prematür doğum, perinatal morbidite ve mortaliteden sorumlu en önemli faktördür<sup>1</sup>. Prematür doğum eylemini durdurmak için çeşitli tokolitik ilaçlar kullanılmaktadır. Ritodrin hidroklorid, tokolitik etkisi 1980 yılında FDA (Food and Drug Administration) tarafından kanıtlanmış, günümüzde tokolitik amaçla en yaygın kullanılan, beta adrenerjik reseptör stimülanı bir ilaçtır. Beta mimetik ilaçların, uterustan başka, kalp, kan damarları, metabolizma üzerindeki etkileri bu ilaçların uygulamasında önemli problem oluşturmaktadır<sup>2-5</sup>. Ritodrin hidroklorid uygulaması esnasında karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar görülebildiği rapor edilmektedir<sup>6-8</sup>.

Çalışmamızda, erişkin dişi sıçanlara uygulanan ritodrin hidrokloridin, karaciğer fonksiyon testleri ve karaciğerin histolojik yapısı üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

## MATERYAL VE METOD

Çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezinde, 28 adet erişkin dişi sıçan üzerinde kontrollü olarak yapıldı. Rastgele yöntemle, 9 sıçan kontrol grubu (K grubu), 9 sıçan birinci denek grubu (D<sub>1</sub> grubu), 10 sıçan ikinci denek grubu (D<sub>2</sub> grubu) olarak seçildi.

Ondört gün süre ile, intramüsküler yolla günde bir kez, K grubundaki sıçanlara 1 cc serum fizyolojik (SF), D<sub>1</sub> grubundaki sıçanlara 1 mg ritodrin hidroklorid (Pre-par), D<sub>2</sub> grubundaki sıçanlara 2 mg ritodrin hidroklorid uygulandı. Son enjeksiyondan bir gün sonra, eter anestezi altında, sıçanlardan intrakardiyak yolla 2 cc kan alınarak tüpe konuldu. Aynı seansta sıçanlara laparotomi yapılarak karaciğer biyopsisi alındı ve formol'lü şişelere konuldu. Kan tüpleri ve biyopsi şişeleri her sıçan için ayrı ayrı numaralandırıldı.

Alınan kanların serumlarından, Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında, serum glutamik oksalasetik transaminaz (SGOT), serum glutamik

pirüvik transaminaz (SGPT), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transpeptidaz (GGTP), kreatinin fosfokinaz (CK) ve laktik dehidrojenaz (LD) ölçümleri yapıldı. SGOT, SGPT, ALP, LD ve CK ölçümleri Technicon RA-1000, GGTP ölçümü ise Abbott VP Oto Analizör ile yapıldı.

Karaciğer biyopsilerinden hazırlanan kesiler Hematoksilen ve Eozin (H+E) ile boyanarak, histopatolojik incelemeleri, Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında yapıldı.

K grubu, D<sub>1</sub> grubu ve D<sub>2</sub> grubu arasında, incelenen karaciğer fonksiyon testleri (KCFT)'nin ortalamaları ve karaciğer biyopsilerinin histopatolojik inceleme bulguları karşılaştırıldı.

İstatistiksel hesaplamalar, Student t testi ve Ki-Kare testi ile yapıldı.

## BULGULAR

Çalışma yapılan sıçanların ortalama ağırlıkları (Ortalama  $\pm$  SH), K grubunda  $354.4 \pm 12.9$ , D<sub>1</sub> grubunda  $368.9 \pm 13.1$ , D<sub>2</sub> grubunda  $337.0 \pm 10.4$  gr olarak bulundu. Üç grubun, ağırlık ortalamaları arasında önemli bir farklılık bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

K ve D<sub>1</sub> grubunun KCFT'lerinin ortalamaları karşılaştırıldığında, iki grubun SGOT, SGPT, ALP ve GGTP ortalamaları arasında önemli bir farklılık bulunmadı ( $p > 0.05$ ). LD ve CK ortalamaları arasındaki farklılık ise önemli ( $p < 0.01$ ) idi (Tablo I). LD ve CK ortalama değerleri D<sub>1</sub> grubunda daha yüksekti.

Tablo I: K ve D<sub>1</sub> Grubunun KCFT'lerinin Ortalamaları Arasındaki Farklılıklar (Ortalama  $\pm$  SH).

KCFT (IU/L)	K Grubu n:9	D <sub>1</sub> Grubu n:9	t	P
SGOT	52.2 $\pm$ 5.1	103.0 $\pm$ 27.9	1.79	>0.05
SGPT	33.9 $\pm$ 2.7	50.3 $\pm$ 7.4	2.08	>0.05
ALP	48.1 $\pm$ 7.3	79.3 $\pm$ 13.7	2.01	>0.05
GGTP	2.03 $\pm$ 0.3	3.4 $\pm$ 0.7	1.74	>0.05
LD	421.9 $\pm$ 33.6	746.6 $\pm$ 97.3	3.15	<0.01
CK	262.6 $\pm$ 35.3	457.7 $\pm$ 37.1	3.81	<0.01

D<sub>2</sub> grubunda, incelenen KCFT'lerinin hepsinin ortalama değerleri, K grubunun ortalama değerlerinden önemli derecede yüksek ( $p < 0.01$ )

bulundu (Tablo II).

Tablo II: K ve D<sub>2</sub> Grubunun KCFT'lerinin Ortalamaları Arasındaki Farklılıklar (Ortalama ±SH).

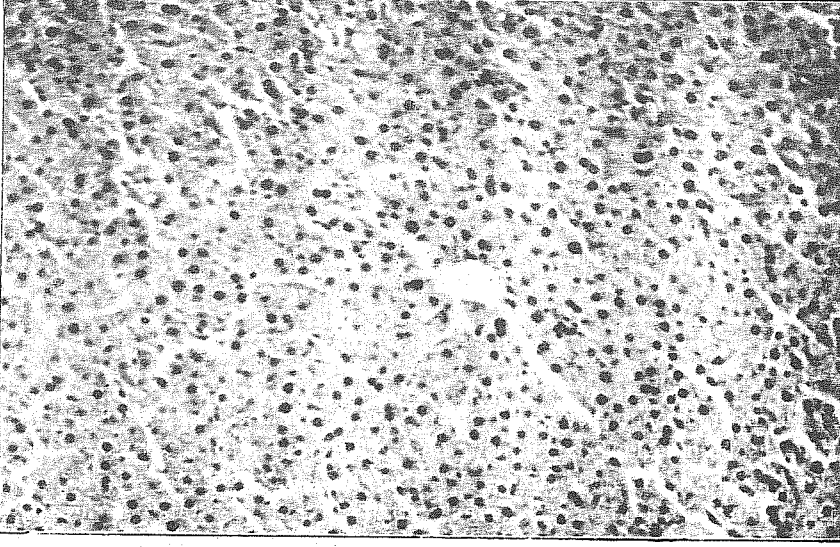
KCFT (IU/L)	K Grubu n:9	D <sub>1</sub> Grubu n:10	t	P
SGOT	52.2±5.1	191.1±36.6	3.75	<0.01
SGPT	33.9±2.7	83.1±16.9	2.89	<0.01
ALP	48.1±7.3	145.6±24.2	3.86	<0.01
GGTP	2.03±0.3	10.5±1.9	4.33	<0.001
LD	421.9±33.6	1316.9±240.9	3.68	<0.01
CK	262.6±35.3	800.2±93.8	5.36	<0.001

D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub> grubunun KCFT'lerinin ortalama değerleri karşılaştırıldığında, SGOT ve SGPT ortalamaları arasında farklılık önemli değildi (p >0.05). ALP, LD, GGTP, CK ortalamaları ise D<sub>2</sub> grubunda, D<sub>1</sub> grubununkinden önemli derecede daha yüksek bulundu (Tablo III).

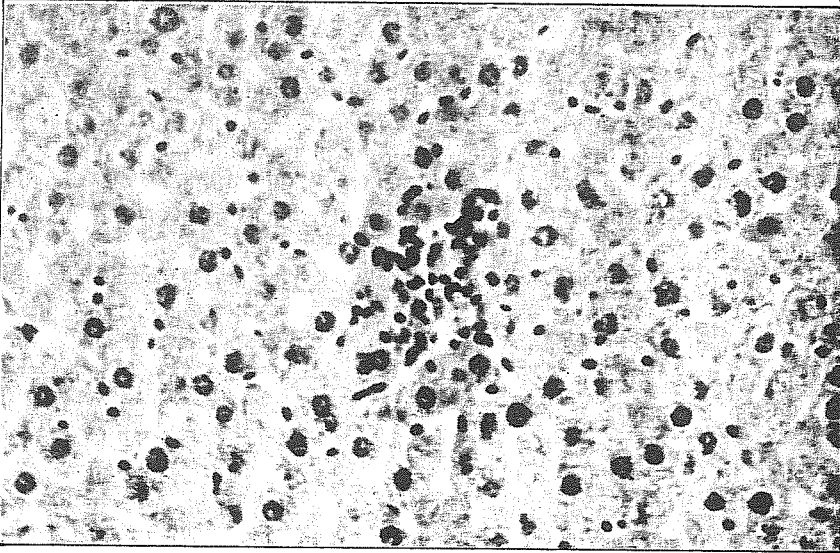
Tablo III: D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub> Grubunun KCFT'lerinin Ortalamaları Arasındaki Farklılıklar (Ortalama ± SH).

KCFT (IU/L)	D <sub>1</sub> Grubu n:9	D <sub>2</sub> Grubu n:10	t	p
SGOT	103.0±27.9	191.1±36.6	1.91	>0.05
SGPT	50.3±7.4	83.1±16.9	1.78	>0.05
ALP	79.3±13.7	145.6±24.2	2.38	<0.05
GGTP	3.4±0.7	10.5±1.9	3.44	<0.01
LD	746.6±97.3	1316.9±240.9	2.20	<0.05
CK	457.7±37.1	800.2±93.8	3.39	<0.05

Karaciğer biyopsilerinin histopatolojik incelemeleri yapıldığında, K grubunun karaciğerlerinden hazırlanan kesitlerde patolojik bulgu izlenmedi (Resim 1). K grubu ile karşılaştırıldığında, D<sub>1</sub> grubunda 3 (%33.3) olguda, D<sub>2</sub> grubunda 6 (%60) olguda, hepatositlerde bulanık Őiřmenin yanısıra, Kupfer hücresinde proliferasyon ve parankim iğerisinde lenfositlerle infiltrasyon olmuş hepatosit nekroz odakları izlendi (Resim 2). Görünüm reaktif hepatit (transient hepatit) olarak



Resim 1: Sıçanlarda Normal Karaciğer Histolojik Görünümü (H+Ex200).



Resim 2: Denek Grubunda Reaktif Hepatit (H+Ex400).

değerlendirildi. D<sub>2</sub> grubunda 1 (%10) olguda ise, reaktif hepatit bulgularına ilave olarak, hepatositlerin sadece sentrizonal alanda normal yapılarını koruyabildiği, midzonal ve periferel alanlarda ise

yaygın nekroza gittikleri izlendi (Resim 3). Görünüm submasif hepatik nekroz olarak değerlendirildi. D<sub>1</sub> grubunda 6 (%66.7), D<sub>2</sub> grubunda ise 3 (%30) olgunun karaciğer histolojik inceleme bulguları K grubununkinden farklılık göstermiyordu ve normal olarak değerlendirildi. Reaktif hepatit görülme oranı, gruplar arasında, istatistiksel olarak önemli ( $X^2$ : 10.73,  $p < 0.05$ ) bulundu (Tablo IV).



Resim 3: Denek Grubunda Submasif Hepatik Nekroz (H+Ex100).

Tablo IV: Çalışmaya Alınan Grupların Karaciğer Histopatolojik İnceleme Bulgularının Karşılaştırılması.

Gruplar	Karaciğer Histopatolojik İnceleme Bulguları		
	Normal	Reaktif Hepatit	Submasif Hepatik Nekroz
K (n:9)	9 (% 100)	-	-
D (n:9)	6 (% 66.7)	3 (%33.3)	-
D (n:10)	3 (% 30)	6 (% 60)	1 (% 10)

$X^2$ : 10.73,  $p < 0.05$

Denek grubunda (D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub> grubu), karaciğer histopatolojik inceleme-sinde reaktif hepatit saptanmış olan olgularda (RH Grubu), incelenen

tüm karaciğer fonksiyon testlerinin ortalama değerleri, denek grubunda karaciğer histolojik incelemesi normal olarak bulunmuş olan olguların (DN Grubu) ortalama değerlerinden istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksek bulundu (Tablo V).

Tablo V: DN ve RH Grubunun KCFT'lerinin Ortalamaları Arasındaki Farklılıklar (Ortalama  $\pm$ SH).

KCFT	DN Grubu* n:9	RH Grubu** n:9	t	p
SGOT	59.2 $\pm$ 4.4	214.7 $\pm$ 26.6	5.77	< 0.001
SGPT	39.8 $\pm$ 2.7	93.2 $\pm$ 17.0	3.10	< 0.01
ALP	62.0 $\pm$ 3.8	162.8 $\pm$ 21.9	4.27	< 0.001
GGTP	3.17 $\pm$ 0.6	9.7 $\pm$ 1.8	3.48	< 0.01
LD	605.4 $\pm$ 48.1	1408.1 $\pm$ 230.7	3.41	< 0.01
CK	503.9 $\pm$ 61.3	770.8 $\pm$ 109.0	2.13	< 0.05

\* Denek grubunda karaciğer histolojik incelemesi normal olan olgular.

\*\* Reaktif hepatit saptanmış olan olgular.

## TARTIŞMA

Beta semptomimetik ilaçların kardiovasküler ve metabolik etkileri konusunda, literatürde oldukça fazla sayıda çalışma olmasına karşın, karaciğer fonksiyonları üzerine etkisini inceleyen çalışma sayısı azdır<sup>2-5</sup>. Karaciğerin histolojik yapısı üzerine beta semptomimetiklerin etkisini inceleyen bir çalışmaya ise rastlamadık. 1986 yılına kadar, literatürde, 3 adet raporda, beta semptomimetik kullanımı esnasında karaciğer fonksiyon bozukluğu ortaya çıktığı bildirilmiştir<sup>6</sup>.

1982 yılında, Alcena<sup>6</sup>, prematür doğum eylemini inhibe etmek için, 36 saat içinde, oral yolla toplam 160 mg ritodrin hidroklorid uygulanan bir gebede, uygulamadan 72 saat sonra, SGOT, SGPT, ALP ve LD düzeylerinde yükselme görüldüğünü, akut hemolitik reaksiyon bulguları, hipokalemi ve asidoz ortaya çıktığını rapor etmiştir.

1985 yılında, Suzuki ve arkadaşları<sup>7</sup>, prematür eylemin inhibisyonu için, uzun süreli ve yüksek doz terbutalin uygulanan bir gebede, serum transaminaz düzeylerinde önemli artış görüldüğünü, ilacı kestikten sonraki günlerde, transaminaz düzeylerinin normale döndüğünü bildirmişlerdir.

1986 yılında, Lothering ve arkadaşları<sup>8</sup>, prematür eylem tedavisi

için ritodrin hidroklorid uygulanan iki gebede, karaciğer fonksiyon testlerinde önemli artışlar saptadıklarını rapor etmişlerdir. Gebelerden birine, oral yolla 80 mg/gün ritodrin hidroklorid verilmeye başlanıldığı, uygulamanın 2. haftasının sonunda, gebede şiddetli kaşıntı ortaya çıktığı, SGOT, SGPT ve safra asitleri düzeylerinde progressif artış izlendiği, CP, GGTP ve LD düzeylerinin ise normal sınırlarda seyrettiği, ilacın kesilmesinden sonra transaminaz düzeylerinin normale döndüğü belirtilmiştir. Diğer gebeye, prematür eylem tedavisi için, İV yolla 0.25 mg/dakika dozda devamlı olarak ritodrin hidroklorid uygulandığı, uygulamanın 3. haftasının sonunda, SGOT, SGPT ve LD düzeylerinde progressif artış görüldüğü, gebede şiddetli kaşıntı ortaya çıktığı, diğer karaciğer enzimlerinin normal düzeylerde seyrettiği bildirilmiştir. Yazarlar, bu gebede prematür eylem durmadığı için, ilacın dozunu 0.45 mg/dakika'ya yükselterek tedaviye 4 hafta daha devam edildiği halde, transaminaz düzeylerinde daha fazla artış olmadığını, uygulamanın son iki haftası içinde değerlerin düşmeye başladığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda da ritodrin hidroklorid'in, SGOT, SGPT, ALP, GGTP, LD ve CK düzeylerinde önemli artışlar oluşturabildiği saptanmıştır.

Çalıştığımız gruplar arasında, karaciğer enzim düzeylerinde ve reaktif hepatit görülme oranlarında, uygulanan ritodrin hidrokloridin dozuna bağımlı olarak artış olduğu görülmüştür. D<sub>2</sub> grubunda 1 olguda saptanmış olduğumuz submasif hepatik nekrozun, ritodrin hidroklorid'in toksik etkisine bağlı olduğunu söyleyebilmek için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak, yüksek dozlarda uygulanan ritodrin hidroklorid, karaciğerde reaktif hipatit oluşturabilmekte ve bununla uyumlu olarak karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar meydana getirmektedir. Klinik uygulamada nadir görüldüğü halde, çalışmamızda bu durumun yüksek oranlarda görülmesinin, ilacın bir defada yüksek dozda uygulanması sonucu, yüksek konsantrasyonlarda karaciğeri etkilemesine bağlı olduğunu düşünüyoruz. Ritodrin hidroklorid uygulanan gebelerde, ilacın uygulandığı sürece, karaciğer enzim düzeylerinin periyodik olarak kontrol edilmesinin gerekli olduğu kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

1. Rush RW, Davey DA, Seagall ML. The effect of preterm delivery on perinatal mortality. *Br J Obstet Gynaecol* 85: 806-8, 1978.
2. Spellacy WN, Cruz AC, Buhi WC, et al. The acute effects of ritodrine infusion on maternal metabolism: Measurements of levels of glucose, insulin, glucagon, triglycerioes, cholesterol, placental lactogen, and chorionic gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol* 131(6): 637-42, 1978.



3. Caritis SN, Lin LS, Toig G, et al. Pharmacodynamics of ritodrine in pregnant women during preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 147: 752-59, 1983.
4. Philipsen T, Friksen PS, Lynggard F. Pulmonary Edema Following Ritodrine-Saline Infusion in Premature Labor. *Obstet Gynecol* 58(3): 304-7, 1981.
5. Schilthuis MS, Aarnoudse JG. Fetal death associated with severe ritodrine-induced ketoacidosis. *Lancet* 1: 1145, 1980.
6. Alcena V. Severe hemolytic anemia, leukomoid reaction, acidosis, hypokalemia, and transient hepatitis associated with the administration of ritodrine hydrochloride (Yutopar). *Am J Obstet Gynecol*, 144: 852-4, 1982.
7. Suzuki M, Inagaki K, Kihira M, et al. Maternal liver impairment associated with prolonged high-dose administration of terbutaline for premature labor. *Obstet Gynecol* 66 (suppl): 14-5, 1985.
8. Lotgering FK, Lind J, Huikeshoven FJM, et al. Elevated serum transaminase levels during ritodrine administration. *Am J Obstet Gynecol* 155: 390-2, 1986.

