

## SIÇANLARDA YÜKSEK DOZ NOBRIUM'UN KARACİĞER VE BÖBREKLER ÜZERİNE ETKİSİ (†)

A.Tunalı<sup>(x)</sup>, S.Ahmet<sup>(x)</sup>, Y.Yücel<sup>(x)</sup>  
E.Tekin<sup>(x)</sup>, S.Küçükkoğlu<sup>(xx)</sup>, A.Öbek<sup>(x)</sup>

### ÖZET

Bu çalışmada, son zamanlarda geniş bir kullanım sahası bulan Nobrium'un 100 mg/kg/24 saat'lik dozunun sıçanların karaciğer ve böbrekleri üzerindeki toksik tesiri araştırılmıştır. Bu amaçla ağırlıkları 170-230 gr. arasında değişen 60 adet wistar tipi beyaz sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar test ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılmış olup böbrekler için, histopatolojik muayene yanında maksimal renal konsantrasyon kapasitesi, glomerüler filtrasyon oranı ile serum kreatinin seviyesi ve karaciğerler için de yine histopatolojik muayene yanında serum total proteini, serum protein elektroforezi ve serum transaminazları kriter olarak kullanılmıştır.

Deneylerimizin sonuçlarına göre, sıçanlara 30 gün süreyle 100 mg/kg/24 saat Nobrium uygulanması bu hayvanların karaciğer ve böbreklerinde gerek morfolojik ve gerekse araştırılan fonksiyon testlerinde anlamlı bir değişikliğe sebep olmamıştır.

(†) Bu çalışma II. Int. Congress of C.I.A.N.S. 1975 Prague kongresinde tebliğ edilmiştir.

(x) Bursa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsüsü

( ) Bursa Tıp Fakültesi 5-6 Sömestr Öğrencisi

## SUMMARY

We searched the side effects of Nobrium (100 mg/kg/24<sup>h</sup>.) on kidneys and livers of rats. 60 white wistar rats weighing between 170-230 gr. were used for this research. Animals were divided in two groups where the first was the test group . The following parameters were used to evaluate the changes in kidneys and livers: Maximal renal concentrating ability, glomerular filtration rate, serum creatinin level, total blood proteins, serum protein electrophoresis, serum transaminases and histopathological examinations.

According to the results of our experiments 100 mg/kg/24<sup>h</sup> of Nobrium, for 30 days, has not any significant effect on livers and kidneys of rats in morphological examinations and functional tests.

Diğer birçok ülkelerde olduğu gibi yurdumuzda da benzodiazepin grubu ilaçlar geniş bir şekilde kullanılmaktadır. Yeni bir benzodiazepin türevidir olan Nobrium (medazepam: 5-chloro-2,3 -dihydro-1-methyl-5-phenyl-1 H-1,4-Benzodiazepine), hakkında bugüne kadar elimize geçen literatürlerde, organik bir lezyonu olmayan, psikiatrik vakalarda kullanıldığı zaman herhangi bir hepatotoksik veya nefrotoksik bir yan tesiri olmadığı belirtiliyordu (1,2,3,4). Fakat, karaciğer veya böbrek hastalarında trankeilizan bir ajan kullanmak gerektiği zaman ne tip ve ne dozda kullanmamızın doğru olacağına dair bilimsel bir çalışmaya rastlamadık.

Tedavi etmekte olduğumuz karaciğer ve böbrek hastalarının sekonder neuro-psişik semptomlarını gidermeye çalışırken yukarıda belirttiğimiz problemle karşı karşıya kalmaktayız. Bu arada sirozlu hastalarımızın fonksiyon te.

lerinde bariz bir değişiklik tesbit edemediğimiz halde, verdiğimiz trankilizan ajanı, yeterli doz ve sürede kullanmaktan kaçınmaktayız. Bundan dolayı bu konu hakkında bir taraftan klinik bir çalışmayı sürdürürken diğer taraftan deneysel bir çalışma yapmaya karar verdik.

Bu çalışmanın amacı, yüksek doz Nobrium'un sıçanların karaciğer ve böbrekleri üzerine olan etkisini araştırmaktır.

### MATERYEL VE METOD

Bu çalışmada ağırlıkları 170-230 gr. olan her iki seks grubundan beyaz wistar tipi 60 sıçan kullanılmıştır. Hayvanlara normal sıçan yemi ve çeşme suyu verilmiştir.

Hayvanlar iki gruba ayrılmıştır: I. grup (40 hayvan) test grubu ve II. grup (20 hayvan) kontrol grubu. Test grubundaki her hayvana 30 gün süre ile 100 mg/kg/24 saat hesabıyla ağız yolundan suspansiyon halinde Nobrium verilirken, kontrol grubundaki hayvanlara aynı süre içinde yine ağız (gavaj) yoluyla normal su verilmiştir.

Karaciğer ve böbreklerdeki muhtemel değişikliği araştırmak için aşağıdaki parametreler kullanılmıştır.

Böbrekler: 1) Laboratuar muayeneleri :

- i) Renal konsantrasyon kabiliyeti (Max.U.osm.),
- ii) Glomerüler filtrasyon oranı (GFR.),
- iii) Kreatinin Klirensi (Ccr)

2) Histopatolojik muayene:

Karaciğer: Laboratuar muayeneleri :

- i) Total protein,

- ii) Serum protein elektroforezi,
  - iii) Serum tansaminazları (SGOT ve SGPT).
- 2) Histopatolojik muayene.

Bütün sıçanlar çalışmanın başında ve sonunda tartıldılar. Max.Renal konsantrasyon kabiliyeti, çalışmanın başında ve sonunda, hayvanlar 24 saat susuz bırakıldıktan sonra toplanan 8 saatlik idrarın osmolalitesine göre hesaplandı. Son Nobrium gevajından sonra bütün hayvanların 24 saatlik idrarı toplanarak kreatinin tayini yapıldı. Bundan sonra hayvanlar i.p.Pentobarbital Sodyum enjeksiyonu ile uyutulup abdomino-thoracal bir insizyonla, direkt olarak kalbden kan alındıktan ve histopatolojik inceleme için karaciğer ve böbrekler çıkarıldıktan sonra plevra boşluğuna kanatılarak öldürüldüler. Glomerüler filtrasyon oranı, 24 saatlik kreatinin klirensine göre hesaplanmıştır. İdrar ve serum kreatinin seviyeleri Bonsnes ve Taussky metodu ile tayin edilmiş olup<sup>(5)</sup> creatinin klirensi aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.  $Ccr = \frac{U}{P} \cdot V$  ( U = idrarda kreatinin (% mg); P = Plazmada kreatinin (% mg.); V = dakikadaki idrar miktarı (cc.) . 'Elektroforez için sellüloz asetat kullanılmış olup, fraksiyonların değerlendirilmesi dansitometrik metodla yapılmıştır.

## SONUÇLAR

Çalışma sonunda test grubundaki hayvanların ortalama kilo artışı 35 gr. iken kontrol grubundaki hayvanlarda bu değer 50 gr. idi.

Böbreklerin histopatolojik incelenmesinde sadece 6 vakada hiperemi ve 4 vakada interstisyumda hafif mononükle-

leer hücre infiltrasyonu vardı. Geriye kalan 30 hayvanın böbrekleri tamamen normal bir strükture sahipti. Böbrek konstantrasyon kabiliyetinde hiçbir değişiklik görülmedi (2900-2950 U.Osm/kg.). Kontrol grubundaki hayvanların glomerüler filtrasyon oranı 400 ml/100 gr./24 saat iken test grubunda bu oran 350 ml/100 gr./24 saat olmuştur. Plazma kreatinin seviyesi kontrol grubunda % 1 mg. iken test grubunda % 1.6 mg. a yükselmiştir.

Test grubundaki hayvanların karaciğerlerinin histopatolojik incelenmesinde 15 vakada portal aralıklarda küçük miktarda plazma hücre infiltrasyonu vardı. Kontrol grubunda da 5 vakada aynı tablo mevcuttu. Kontrol grubu ile test grubundaki hayvanların serum total protein ve serum transaminazları (SGOT ve SGPT) seviyelerinde anlamlı bir fark görülmedi. Serum protein elektroforezinde kontrol grubundakilere kıyasla test grubundaki hayvanların serum globulin seviyesinde hafif artma ve albuminlerde hafif azalma görülmüştür. Kontrol grubunda Alb./Glob. oranı 33/67 iken bu oran test grubunda ancak 31/69 şeklinde değişmiştir.

### TARTIŞMA

Yukarda da belirtildiği gibi önemli bir tubuler fonksiyon testi olan böbrek konsantrasyon kabiliyetinde, test grubundaki hayvanlarda hiçbir değişiklik olmamıştır. Serum kreatinin seviyesinde hafif bir yükselme ve kreatinin klirensinde anlamlı olmayan bir düşme görülmüştür. Bir taraftan böbrek fonksiyonlarında anlamlı değişiklik olmaması, diğer taraftan böbrek morfolojisinde önemli, belirli ve tek yönlü patolojik bir bulguya rastlanmaması; bizde Nobriumun

kullanılan dozlarda sıçanlarda nefrotoksik bir etkisi olmadığı kanısını uyandırmıştır. Test grubundaki hayvanların glomerül filtrasyonlarındaki hafif düşüklüğü, yüksek doz Nobrium'un sıçanlarda oluşturduğu sedasyon nedeni ile az su içmeleri ve düşük diürezleri ile izah etmek mümkündür.

Randall ve ark. da<sup>(3)</sup> sıçanlarda 10,100 ve 1000 mg/kg. Nobrium'u akut ve kronik olarak (6,9 ve 47 hafta) kullandıkları zaman karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında, kan tablosu ve genel durumda, organların makroskopik ve mikroskopik incelemesinde anlamlı bir değişiklik bulmadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamız bu araştırmacılarınkine ile aynı yönlü sonuçlar vermiştir. Bunun dışında da bu konu ile ilgili bir literatüre rastlamadık.

Karaciğerlerin morforojik ve fonksiyonel incelemesi sonucu elde edilen verilerde de anlamlı bir değişiklik olmadığını sonuçlar kısmında bildirmiştik.

Sonuç olarak bu araştırma bize, Nobrium'un yukarıda belirtilen dozda, sıçanların karaciğer ve böbrekleri üzerinde herhangi bir yan tesiri olmadığını göstermiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Fonkstuen, T.: One year's experiences with the benzodiazepine-Derivative Ro 5-4556. Paper, 6<sup>th</sup> Int. Congress of the collegium Int. Neuropsychopharmacologicum. Tarragona, 24-27/5/1968
2. Lingjaerde, O.: Some clinical experiences with a new benzodiazepine. Paper, 6<sup>th</sup> Int. Cong. of the collegium Int. Neuro-psychopharmacologicum, Tarargona, 24-27/5/1968

