

FARELERDE ACETAMINOPHEN ZEHİRLENMESİNİN CIMETIDINE İLE TEDAVİSİ

Treatment of Acetaminophen Poisoning with Cimetidine in Mice

Murat YURDAKÖK¹
Melda ÇAĞLAR²
Kadriye YURDAKÖK³

Fareler üzerinde yapılan bu çalışmada acetaminophen'in hepatotoksik etkilerine karşı cimetidin'in etkileri incelendi. Cimetidin'in acetaminophen hepatotoksitesine karşı koruyucu olduğu bulundu. İntraperitoneal yoldan acetaminophen verilen hayvanlara aynı yoldan cimetidine verildiğinde gerek serum transaminaz düzeylerindeki yükselmenin, gerekse karaciğerde meydana gelen zedelenmenin daha az düzeyde olduğu bulundu.

This study was carried out to examine the possible protective effects of cimetidine administration on acetaminophen induced hepatic necrosis in mice. We have observed a drometic protection effect against acetaminophen hepatotoxicity in cimetidine - treated mice. Cimetidine-treated animals had lower serum transaminases levels and they had less histological liver damage than those treated with acetaminophen alone.

Acetaminophen (paracetamol) ün gerek deney hayvanlarında, gerekse insanlarda hepatotoksik etkileri olduğu bilinmektedir (1). Acetaminophen'in esas toksik etkisi, acetaminophen'in sitokrom P₄₅₀ monooksijenaz sisteminde oksidasyonu sonucu oluşan bir ara ürüne bağlıdır (11, 15, 20). Cimetidine tedavi dozlarında kullanıldığında bile bu enzim sistemi üzerinde kuvvetli inhibitör etki yapmaktadır (7, 8, 18, 23, 24, 27). Bu çalışmada farelerde acetaminophen'in hepatotoksik etkilerine karşı cimetidine'nin koruyucu etkisi araştırılmıştır.

-
- (1) Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Pediatri Uzmanı.
 - (2) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Öğr. Üyesi
 - (3) Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, Arş. Gör.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada 6 - 8 haftalık, ağırlıkları 45 - 65 gr arasında değişen, erkek albino fareler kullanıldı. Bu fareler Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Deney Hayvanları Yetiştirme Ünitesi'nden sağlandı. Fareler her grupta on tane olmak üzere dört gruba ayrıldı ve bu gruplar kontrol, acetaminophen, cimetidine ve acetaminophen ÷ cimetidine grupları olarak adlandırıldı. İkinci ve üçüncü gruptaki farelere 500 mg acetaminophen tek dozda intraperitoneal olarak enjekte edildi (13). Üçüncü ve dördüncü gruptaki farelere ise gene tek dozda 160 mg/kg cimetidine 0.9 % NaCl içinde 25 ml/kg olacak şekilde intraperitoneal olarak enjekte edildi. Dördüncü gruptaki farelere acetaminophen enjeksiyonundan 30 - 60 dakika sonra cimetidine enjekte edildi (13). Birinci gruptaki fareler kontrol grubu olarak ayrıldı, acetaminophen veya cimetidine verilmedi, bunun yerine aynı miktarlarda intraperitoneal olarak 0.9 % luk NaCl enjeksiyonları yapıldı.

Acetaminophen ve/veya cimetidine verildikten 60 dakika kadar sonra farelere hafif eter anestezisi altında servikal dislokasyon yapılarak, hemen göğüs kafesleri açıldı ve kalplerinden serum transaminaz aktivitelerini çalışmak için kan örnekleri alındı. Ayrıca histopatolojik incelemeler için karaciğerleri çıkarıldı. Serum aspartat aminotransferaz (SGOT) ve alanin aminotransferaz (SGPT) aktiviteleri Reitman-Frankel Metodu ile Sigma Chemical Company'den sağlanan kitlerle incelendi (25).

Numaralanan karaciğer kesitleri ışık mikroskopunda iki farklı kişi tarafından ayrı ayrı «çifte körlemesine» incelendi. Karaciğer zedelenmesinin histopatolojik bulguları 0'dan 4÷'e kadar değişen puan verilerek değerlendirildi. Tamamen normal görünümde olanlara 0, yalnız santrilobüler bölgelerde minimal nekroz görülenlere 1÷, santrilobüler bölgelerde daha geniş nekroz görülenlere 2÷, portal bölgelere kadar uzanan geniş nekroz alanları görülenlere 3÷, masif nekroz alanları görülenlere 4÷ puan verildi.

Bu çalışmada istatistiksel karşılaştırmalarda Students t testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama ve ortalamanın standart hatası olarak verildi.

BULGULAR

Çalışma sonuçları Tablo 1'de görülmektedir. Yalnız acetaminophen verilen farelerde serum transaminaz düzeyleri oldukça yüksek idi ($p < 0.05$). Buna karşılık acetaminophen'den sonra cimetidine enjeksiyonu yapılanlarda serum transaminaz aktiviteleri kontrol grubundakiler-

den ve yalnız cimetidine verilen farelerden daha yüksek olmakla birlikte, yalnız acetaminophen verilenlerden daha düşük idi ($p < 0.05$).

Karaciğerin histolojik incelemelerinde yalnız acetaminophen verilenlerde belirgin derecede yaygın hepatosellüler nekroz görülürken, acetaminophen'den sonra cimetidine verilenlerde karaciğer zedelenmesi bulguları daha hafif derecede idi ($p < 0.05$).

TARTIŞMA

Acetaminophen vücutta daha çok glukronik asit ve sülfürik asitle konjuge edilerek metabolize olur (14, 16). Acetaminophen tedavi dozlarında alındığında çok az miktardaki bir kısmı sitokrom P₄₅₀ sisteminde okside edilerek toksik metaboliti olan N-acetyl-p-benzoquinoneimine oluşur (17, 18). Buna karşılık acetaminophen yüksek dozlarda alındığında bu toksik metabolit daha fazla miktarda yapılır. Normalde karaciğerde ve böbreklerde glutatyonla konjuge edilerek etkisiz hale getirilen bu toksik metabolit, acetaminophen yüksek dozda alındığında yeterli miktarda ve hızda konjuge edilemediğinden kanda artmaya ve toksik etkileri ortaya çıkmaya başlar (2, 4).

Acetaminophen'e bağlı toksik etkiler, toksik metabolitin meydana geliş hızı azaltılarak önlenabilir. Bu amaçla glutatyon gibi etki eden veya glutatyon oluşumunu arttıran ilaçlar kullanılmıştır. Bu konuda ilk çalışmaları yapanlardan olan Mitchell ve arkadaşları 1973 yılında acetaminophen hepatotoksitesinin glutatyonunun prekürsörü olan cyctein verilerek önlenbildiğini göstermişlerdir. Bundan sonra cycteamine, N-acetyl cysteine, methionine, dithiocarb ve propylthiouracil gibi çeşitli tiobileşikleri aynı amaçla kullanılmıştır (19, 25). Cysteamine (β -mercaptoethylamine) toksik metabolitin bağlanabileceği sülfidril gruplarını sağlayarak ve muhtemelen toksik metabolitin meydana geliş hızını azaltarak etkili olmaktadır (22). N-acetyl cysteine ise acetaminophen sulfat oluşumunu arttırarak etkili olmaktadır (22). Başka bir tiobileşiği olan α -mercaptopropionyl glycine ise hücre içi elemanlarını stabilize ederek toksik metabolitin etkisini azaltmaktadır (26).

Deney hayvanlarında acetaminophen zehirlenmelerinde kullanılan ilaçların çoğunun önemli yan etkileri olduğundan insanlarda kullanılmazlar (22). Bunlar arasında acetyl cysteine ile üriner sistem enfeksiyonlarında da kullanılan methionin acetaminophen zehirlenmesinde kullanılmaktadır (21, 23, 24). Her iki ilaçta glutatyon'un prekürsörü olan cysteine kaynağı olarak etkili olmaktadır.

Cimetidine sitokrom P₄₅₀ enzim sistemi ile ilgili ilaç metabolizması-

nı kuvvetle inhibe etmektedir (7, 9, 11, 27, 28). Acetaminophen'in toksik metaboliti de aynı enzim sistemi ile meydana geldiğinden acetaminophen zehirlenmelerinde cimetidine oldukça yararlı olmaktadır (27, 29). Daha önce çeşitli deney hayvanlarında gösterilen bu bulgu ile bizim çalışmamızın bulguları uyumluluk göstermektedir. Bu konuda insanlar üzerinde yapılmış bir çalışma olmamakla birlikte cimetidine'nin yan etkileri kullanılan diğer ilaçlara göre çok daha az olduğundan özellikle methionine ve acetyl cysteine gibi ilaçlar bulunamadığı durumlarda kullanılabileceğini düşünebiliriz (29).

Tablo 1. Çalışma ve kontrol gruplarında serum transaminaz düzeyleri ile histolojik olarak karaciğer zedelenmesi dereceleri.

Gruplar	SGOT (U)	SGPT (U)	Histolojik olarak karaciğer zedelenmesi (puan)
Kontrol (n : 10)	140 ± 7	125 ± 4	0
Cimetidine (n : 10)	164 ± 11	144 ± 13	0.5 ± 0.1
Acetaminophen (n : 10)	840 ± 49	630 ± 10	3.2 ± 0.3
Cimetidine ÷ Acetaminophen (n : 10)	362 ± 58	337 ± 9	1.1 ± 0.3

KAYNAKLAR

1. Black, M. : *Acetaminophen hepatotoxicity. Gastroenterology.* 1980: 78 : 382.
2. Brodie B. B., Axelrod, J. : *The estimation of acetanilide and its metabolic products, aniline, N-acetyl-p-aminophenol, and p-aminophenol (free and total conjugated) in biological fluids and tissues. J. Pharmacol Exp Ther.* 1948: 34 : 22.
3. Calder, I. C., Creek, M. J., Williams P. J. : *N-Hydroxyphenacetin as a precursor of 3-substituted 4-hydroxyacetanilide metabolites of phenacetin. Chem Biol Interact.* 1974: 8 : 87.
4. Corcoran, G. B., Mitchell, J. R., Vaishnav, Y. N., Horning, E. C. : *Evi-*

- dence that acetaminophen and N-hydroxyacetaminophen form a common acylating intermediate, N-acetyl-p-benzoquinoneimine, *Mol Pharmacol.* 1980: 18 : 536.
5. Crome, P., Vale, J. R., Volans, C. N. : Oral methionine in the treatment of severe paracetamol (acetaminophen) overdose. *Lancet.* 1976: 2 : 829.
 6. Davis, M., Simmons, C. J., Harrison, N. G., Williams, R. : Paracetamol overdose in man relationship between pattern of urinary metabolites and severity of liver damage. *Q. J. Med.* 1976: 178 : 181.
 7. Desmond, P. V., Patwardhan, R., Parker, R. : Effect of cimetidine and other antihistaminics on the elimination of aminopyrine, phenacetin and caffeine. *Life Sci.* 1980: 26 : 1261.
 8. Desmond, P. V., Patwardhan, R. V., Schenker, S., Speeg K. V. : Cimetidine impairs the elimination of chlordiazepoxide (Librium) in man. *Ann Intern Med.* 1980: 93 : 266.
 9. Howie, D., Adrianenssens, P. I., Prescott, L. F. : Paracetamol metabolism following overdosage, application of high performance liquid chromatography. *J. Pharm Pharmacol.* 1977: 18 : 167.
 10. Jackson, J. E. : Cimetidine protects against acetaminophen hepatotoxicity. *Vet. Hum. Toxicol.* 23: 1981: 23 : 7.
 11. Jollow, D. J., Mitchell, J. R., Potter, W. Z. : Acetaminophen-induced hepatic necrosis, role of covalent binding in vivo. *J. Pharmacol Exp. Ther.* 1973: 187 : 195.
 12. Labadarios, D., Davis, M., Portmann, B., Williams, R. : Paracetamol-induced hepatic necrosis in the mouse, relationship between covalent binding hepatic glutathione depletion and the protective effect of α - mercaptopyrionylglycine. *Biochem Pharmacol.* 1977: 26 : 31.
 13. Lazarte, R. A., Bigelow, S. W., Nebert D. W., Levitt, R. C. : Effects of cimetidine on theophylline, acetaminophen, and zoxazolamine toxicity in the intact mouse. *Dev Pharmacol Ther.* 1984: 7 : 21.
 14. Mitchell, J. R., Jollow, D. J., Potter W. Z. : Acetaminophen-induced hepatic necrosis, role of drug metabolism. *J. Pharmacol Exp. Ther.* 1973: 187 : 185.
 15. Mitchell, J. R., Jollow, D. J., Potter W. Z. : Acetaminophen-induced hepatic necrosis, protective role of glutathione. *J. Pharmacol Exp. Ther.* 1973: 187 : 211.
 16. Mitchell, J. R., Thorgeirsson, S. S., Potter W. Z. : Acetaminophen -

- induced hepatic injury, protective role of glutathione in man and rationale for therapy. *J. Pharmacol Exp. Ther.* 1974: 188 : 676.
17. Mitchell, M. C., Schenker, S., Avant, G. R., Speeg, K. V. Jr : Cimetidine protects against acetaminophen hepatotoxicity in rats, *Gastroenterology*, 1981: 81 : 1052.
 18. Pelkonen, O., Puurunen, J. : The effect of cimetidine on *in vitro* and *in vivo* microsomal drug metabolism in the rat. *Biochem Pharmacol.* 1980: 29 : 3075.
 19. Piperno, E., Bressenbruezze, D. A. : Reversal of experimental paracetamol toxicosis with N-acetylcysteine. *Lancet.* 1976: 2 : 738.
 20. Potter, W. Z., Davis D. C., Mitchell, J. R. : Acetaminophen-induced hepatic necrosis, cytochrome P₄₅₀ - mediated covalent binding *in vitro*. *J. Pharmacol Exp. Ther.* 1973: 187 : 203.
 21. Prescott, L. F., Newton, R. W., Swainson, C. P. : Successful treatment of severe paracetamol (acetaminophen) overdose. *Lancet.* 1976: 2 : 829.
 22. Prescott, L. F., Park, J., Ballantyne, A. : Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet.* 1977: 2 : 432.
 23. Puurunen, J., Pelkonen, O. : Cimetidine inhibits microsomal drug metabolism in the rat. *Eur J. Pharmacol*, 1979: 55 : 335.
 24. Puurunen, J., Sotaniemi, E., Pelkonen, O. : Effect of cimetidine on microsomal drug metabolism in man. *Eur J. Clin Pharmacol.* 1980: 18 : 185.
 25. Reitman, S., Frankel, S. : A colorimetric method for the determination of serum glutamine oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am J. Clin Pathol.* 1957: 28 : 56.
 26. Rudd, G. D., Donn, K. H., Grisham, J. W. : Prevention of acetaminophen-induced hepatic necrosis by cimetidine in mice. *Res Cummun Chem Pathol Pharmacol.* 1981: 32 : 369.
 27. Somogyi, A., Gugler, R. : Drug interactions with cimetidine. *Clin Pharmacokinet*, 1982: 7 : 23.
 28. Strubelt, O., Siegers, C. P., Schutt, A. : The curative effects of cysteamine, cysteine and dithiocarb in experimental paracetamol poisoning. *Arch Toxicol.* 1974: 33 : 55.
 29. Yamada, T., Ludwig, S., Kuhlenkamp, J., Kaplowitz, N. : Direct protection against acetaminophen hepatotoxicity by propylthiouracil. *J. Clin Invest.* 1981: 67 : 688.