

## Aspirin ve Parasetamolü 26 Hafta Boyunca Hergün Verdikten Sonra İntra Venöz E. Coli Enjekte Ettiğimiz Sıçanların Böbrek Dokularında Oluşan Değişiklikler

Şahsine TOLUNAY\*

### ÖZET

*Analjeziklerin böbrek dokusunun bakteriyel enfeksiyonlara karşı direncini düşürdüğü ileri sürülmektedir. Analjezik nefropatilerde enfeksiyonun çok sık görülmesi, enfeksiyonun analjezik nefropati oluşumunda rolü olduğunu düşündürmüştür. Ancak enfeksiyonun papilla nekrozunun geç dönemlerin de ortaya çıktığının gösterilmesi ve analjezik nefropatinin steril bir karakterinin bulunduğu belirlenmesi ile papilla nekrozunun oluşumunda birincil olarak etki etmediği, nekrotik dokuda ikincil olarak oluştuğu kabul edilmiştir. Bu çalışmada günümüzde en yaygın kullanılan analjezikler olan Parasetamol ve Aspirin, böbrek dokusunun enfeksiyonlara karşı direncini azaltıp azaltmadığını, papilla nekrozu ve intersitisyel nefritis oluşumunda rolü olup olmadığını araştırdık. Parasetamol ve Aspirini 26 hafta boyunca hergün verdikten sonra, sıçanların yanısıra intra veneöz (İ.V.) olarak Echerichia Coli (E. Coli) basilleri enjekte ettik. İki hafta sonra otopsi yapılarak böbrek ve aşağı üriner sistemlerini mikroskopik olarak inceledik. Analjezik verdikten sonra E. Coli enjekte ettiğimiz ve sadece analjezik verdiğimiz sıçanlarda hiç papilla nekrozu ve intersitisyel nefritis oluşmadığını gördük.*

\* Yrd. Doç. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı

## SUMMARY

### Tissue Alterations in The Aspirin and Paracetamol Given Rat Kidneys, After Daily Intravenous E. Coli injections for 26 Weeks

*It has been claimed that analgesics decreased the resistance of the kidneys to the bacterial infections. This may explain the infections which always seen in analgesic nephropaties. But studies have shown that infections mostly do not precede the analgesic nephropaties, on the contrary infections always superimposes this alteration in their late stage Beside this, the presence of a steril papillary necrosis seems to be against this claim. In this study we tried to show the relation of the analgesics with papillary necrosis and presumptive effects of the bacterias on the alterations. For this purpose everyday we gave paracetamol and aspirin to the rats with E. Coli bacilli. After two weeks of the E. Coli injections we killed all of the rats and examined the kidney and lower urinary tract sections. We did not see any papillary necrosis and intersitistial nephritis in these rats.*

## GİRİŞ

1953 yılına kadar renal papiller nekroz kronik pyelonefritisin bir varyantı veya intersitisyel nefritisin geç belirtisi olarak kabul ediliyordu. Papiller nekrozun iltihaplı böbrekte başlıca kronik üriner kanal obstrüksiyonu ve diabetes mellitus nedeniyle oluştuğu sanılıyordu. 1953 yılında Zollinger ve Spühler uzun süre yüksek doz fenasetin kullanımının papilla nekrozuna yol açan daha büyük bir etken olduğunu gösterdi. Analjezik kullananlarda görülen, papilla nekrozu ve intersitisyel nefritis ile karakterli bu yeni antite "analjezik nefropati" olarak tanımlandı<sup>1</sup>.

Analjezik nefropatinin, fenasetin kullanan kişilerde görülmesi ve yapılan deneysel çalışmaların çoğunda fenasetin ile hayvanlarda da papilla nekrozu ve intersitisyel nefritis oluşturulmasıyla en çok kullanılan analjezik olan fenasetin analjeziklerin bileşiminden çıkarıldı, bazı ülkelerde kullanımı sınırlandırıldı<sup>2,3</sup>. Fenasetinin yerini Parasetamol ve Aspirin aldı<sup>4</sup>.

Parasetamol ve Aspirinin çok az nefrotoksik olduğu kabul edilmekte ise de birçok çalışmada papiller nekroz ve uroepitelyal karsinoma oluşturdukları gösterilmiştir. Aspirinin parasetamolden daha fazla nefrotoksik olduğu, Aspirin ve Parasetamol birlikte kullanıldığında nefrotoksik etkilerinin arttığı gözlenmiştir<sup>5,6</sup>.

Aspirin ve Parasetamolün böbrekte prostoglandin sentezini inhibe ederek meduller kanakımını azalttıkları, intersitisyel hiperplazi ve kapiller damarlarda hasar oluşturarak vasa rektalarda blokaja neden oldukları kabul edilmektedir. Ayrıca toksik ara metabolitlerinin ve direkt toksik etkilerinin de rolü olduğu düşünülmektedir<sup>7</sup>.



Aspirin ve Parasetamolün böbrek dokusunun bakteriyel enfeksiyonlara karşı direncini azalttığı saptanmış, bu nedenle oluşan enfeksiyonun papilla nekrozuna yol açtığı düşünülmüştür. Ancak yapılan çalışmalar enfeksiyonu analjezik nefropatilerde geç dönemlerde ortaya çıktığını göstermiştir. Bu nedenle enfeksiyonun analjezik nefropatide nekrotik dokuda oluşan ikincil bir olay olduğu kabul edilmiştir.

Biz bu çalışmada, Aspirin ve Parasetamol verdiğimiz sıçanların yarısına İ.V. E. Coli enjeksiyonu yaparak, E. Coli enjekte ettiğimiz sıçanlarda, sadece analjezik verdiğimiz sıçanlara göre daha fazla oranda enfeksiyon ve papilla nekrozu oluşup oluşmadığını araştırdık.

### MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada 40 adet Swiss Albino Rotus Norvegus F 28 1'ın iki aylık yavruları kullanıldı. % 100 saflıkta kristalize toz parasetamol ve kristalize aspirin Atabay ilaç firmasından temin edildi. Sıçanlar, 10 ar sıçan içeren dört gruba ayrıldı ve beşer tanesi ayrı kafeslere konuldu. Bütün sıçanlar Devlet Yem Sanayii'nin 12-16 mm çaplı standart sıçan yemi ile beslendi ve çeşme suyu içirildi. İçme sularında eritilerek hergün I. gruptaki sıçanlara ml. de 5 mgr. Parasetamol, II. gruptaki sıçanlara 3 mgr. Aspirin, III. gruptaki sıçanlara 2,5 mgr. Parasetamol ve 1,5 mgr. Aspirin verildi. Bu sıçanlara deney süresince normal çeşme suyu verilmedi. IV. gruptaki sıçanlara sadece çeşme suyu verildi. Deneye başlamadan önce tüm sıçanlar tartıldı. Bütün sıçanlar 26 hafta süreyle gözlemlendikten sonra her gruptaki sıçanların yarısına (toplam 20 sıçanın herbirine) üriner sistem enfeksiyonundan izole edilen E. Coli kültüründen 1 ml. sinde  $0,3 \times 10^6$  E. Coli olacak şekilde sulandırılarak, 3 ml. enjekte edildi. E. Coli enjeksiyonu 26 numara enjektör iğnesi kullanılarak kuyruk veninden yapıldı. E. Coli enjekte edilen sıçanlar ayrı bir odaya alındı. Enjeksiyondan iki hafta sonra tüm sıçanlar, ağırlıkları ölçüldükten sonra deserebre edilerek otopsileri yapıldı.

Deney sırasında bir kafeste bulunan beş sıçan tek suluk kullandılar. Bir kafeste hergün tüketilen sıvı miktarı beşe bölünerek ortalama bir sıçanın tükettiği sıvı miktarı ml. olarak belirlendi. Her gruptaki sıçanların ortalama bir günde içtiği sıvı miktarı ile 1 ml. de eritilen ilaç miktarları çarpılarak her gruptaki sıçanların bir günde aldıkları ilaç miktarları ortalama olarak hesaplandı (Tablo: I).

### BULGULAR

Otopsileri yapılan sıçanların hiçbirinin üriner sistemlerinde makroskopik olarak herhangi bir değişiklik görülmedi. Bütün sıçanların her iki böbrek doku-

sunun, dış kenarları boyunca kesit yapılarak yarısı, her iki üreterden birer parça ve mesanenin tamamı takibe alındı. Hazırlanan kesitler Hematoxylene Eosine (H.E.) ile boyanarak incelendi. Mikroskopik inceleme sonunda;

**Tablo: I- Her Gruptaki Sıçanın Aldığı Günlük Sıvı Miktarı, Ortalama Vücut Ağırlıkları ve İlaç Miktarlarının Karşılaştırılması**

Grup	Verilen İlaç (Çeşme su- yunda eritil.)	Her Sıçanın Aldığı Günlük Ortalama Sıvı (ml)	Ortalama Günde Alınan İlaç Mik. (mgr.)		Deney Öncesi Ortal. Ağırlık (gr.)	Deney Sonrası Ortal. Ağırlık (gr.)
			mgr.	mgr/kg		
I	Parasetamol	30	150	880	130	209
II	Aspirin	26	78	423	155	212
III	Parasetamol + Aspirin	28	70	400	120	232
			42	237		
IV	Çeşme suyu	40	-	-	136	223

Aspirin verilen grupta: E. Coli enjekte edilmeyen sıçanların iki tanesinde duktus epitellerinde dejeneratif değişiklikler, bir tanesinde duktus lümenlerinde dilatasyon, iki tanesinde duktus lümenlerinde colloide benzer atıklar ve dört tanesinde kortekste başlıca damarlar çevresinde küçük odaklar halinde lenfosit ve infiltrasyonu görüldü. İki sıçanın üreterin çevresindeki lipomatö dokuda iltihabi infiltrasyon mevcuttu. Mesanede bir özellik görülmedi. E. Coli enjekte edilenlerde bir sıçanda duktus epiteli dejenerasyonu, bir sıçanda duktus dilatasyonu, bir sıçanda duktusta kolloide benzer atık görüldü. Üç sıçanda damarlar çevresinde lenfosit infiltrasyonu, bir sıçanda pyelitis izlendi. Üreter ve mesanede patolojik görülmedi.

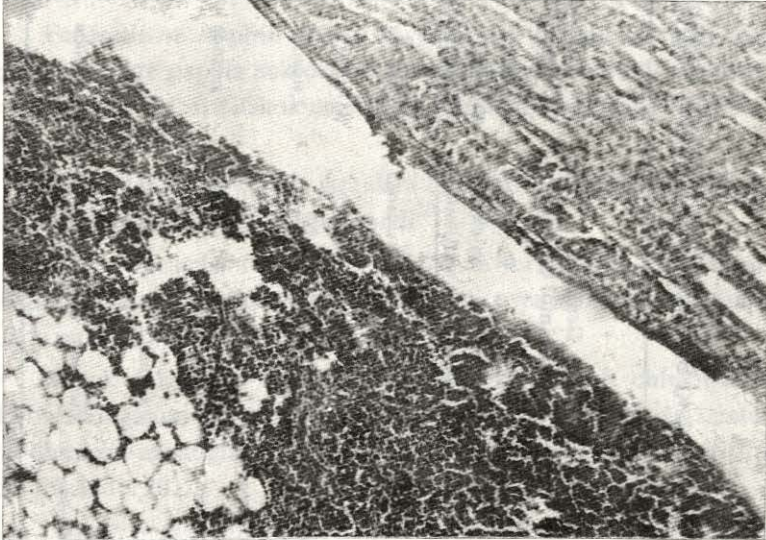
Parasetamol verilen grupta: E. Coli enjekte edilmeyenlerde bir sıçanda duktus epitel dejenerasyonu, bir sıçanda duktus dilatasyonu, bir sıçanda kolloide benzer atık, dört sıçanda kortekste damarlar çevresinde küçük odaklar halinde lenfosit infiltrasyonu görüldü. Bir sıçanda pyelitis, iki sıçanda üreter çevresindeki lipomatö dokuya polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu mevcuttu. E. Coli enjekte edilenlerde üç sıçanda duktus epitel dejenerasyonu vardı, hiç bir sıçanda duktus dilatasyonu ve kolloid kast görülmedi, iki sıçanda pyelitis dört sıçanda damarlar çevresinde lenfosit, infiltrasyonu görüldü. Bir sıçanda üreter çevresindeki lipomatö dokuda polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu mevcuttu (Resim: 1, Resim: 2)

Parasetamol ve Aspirinin birlikte verildiği grupta: E. Coli enjekte edilmeyenlerde bir sıçanda duktus epitel dejenerasyonu, bir sıçanda duktus dilatasyonu, bir sıçanda kolloide benzer atıklar görüldü, üç sıçanda damarlar çevre-





*Resim: 1*  
*Deney grubundaki sıçanlardan birinde E: Böbrek tubulus hücrelerinde dejeneratif değişiklikler (H.E.:10x16/0.40)*



*Resim: 2*  
*Deney grubundaki sıçanlardan birinde pelviste epitel altında yoğun mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu (H.E.:10x16/0.40)*

Tablo: II- Her Gruptaki Siçanların Mikroskopik Bulgularının Karşılaştırılması

BULGULAR	I. Grup (Parasetamol Grubu)		II. Grup Aspirin Grubu		III. Grup Parasetamol+Aspirin Grubu		IV. Grup Kontrol Grubu Sadece içme suyu verilen Grup	
	E. Coli enjekte edilmeyenler	E. Coli enjekte edilenler	E. Coli enjekte edilmeyenler	E. Coli enjekte edilenler	E. Coli enjekte edilmeyenler	E. Coli enjekte edilenler	E. Coli enjekte edilmeyenler	E. Coli enjekte edilenler
Duktus epitel dejenerasyonu	1 siçanda	3 siçanda	2 siçanda	1 siçanda	1 siçanda	—	1 siçanda	—
Duktus dilatasyonu	1 siçanda	—	1 siçanda	1 siçanda	1 siçanda	—	2 siçanda	—
Duktuslarda kolloide benzer atıklar	1 siçanda	—	2 siçanda	1 siçanda	1 siçanda	—	2 siçanda	—
Kortekste başlıca damar- lar çevresinde küçük odaklar halinde lenfosit infiltrasyonu	4 siçanda	1 siçanda	4 siçanda	3 siçanda	3 siçanda	4 siçanda	5 siçanda	4 siçanda
Pyelitis	1 siçanda	2 siçanda	—	1 siçanda	—	—	—	1 siçanda
Üreter çevresindeki löpomatöz dokuda polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu	2 siçanda	1 siçanda	2 siçanda	—	—	—	—	1 siçanda



sinde kortekste lenfosit plazmosit infiltrasyonu bulundu. Üreter ve mesanede patoloji yoktu. E. Coli enjekte edilenlerde duktuslarda hiçbir patoloji görülmedi. Dört sıçanda kortikal damar çevresi lenfosit infiltrasyonu izlendi. Üreter ve mesanede patoloji bulunmadı.

Hiç analjezik madde verilmeyen kontrol grubundaki sıçanlarda, E. Coli enjekte edilmeyenlerde bir sıçanda duktus epitelinde dejenerasyon, iki sıçanda duktus dilatasyonu, iki sıçanda kolloide benzer atıklar görüldü. Beş sıçanda kortekste başlıca damarlar çevresinde lenfosit infiltrasyonu vardı. Üreter ve mesanede patoloji görülmedi. E. Coli enjekte edilenlerde duktuslarda patoloji görülmedi, dört sıçanda kortekste damarlar çevresinde lenfosit infiltrasyonu, birinde pyelitis, birinde üreter çevresinde polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu görüldü, mesanede patoloji izlenmedi (Tablo: II).

### TARTIŞMA

Analjezik nefropatinin oluş mekanizması araştırılırken, analjezik kullanılanlarda enfeksiyonunun papilla nekrozunun nedeni olabileceği düşünülerek bu konuda birçok araştırma yapıldı. Fenasetin verilen sıçanlarda E. Coli enjekte edildiğinde, sadece fenasetin verilen sıçanlara göre çok daha yüksek oranda pyelonefritis ve renal hasarın ortaya çıktığı görüldü. Pyelonefritis olgularının yaklaşık % 25'inde analjeziklerin uzun süre kullanıldığı saptandı<sup>9</sup>.

Fenasetin ve Aspirin verilen hayvanlara İ.V. stafilokok enjeksiyonu yapıldığında böbrekte papilla nekrozu ve abse oluştuğu görüldü. Bu çalışmada analjezik verilmeden İ.V. stafilokok enjeksiyonu yapılan hayvanlarda da benzer lezyonlar oluştu<sup>10</sup>.

Beş ay fenasetin verilen sıçanlara intrakardiyak olarak E. Coli inoküle edildiğinde papilla nekrozu oluştuğu izlendi<sup>10</sup>.

Bazı araştırmacılar fenasetinin tek başına verilmesiyle renal lezyon oluşturmadığını, fenasetin verildikten sonra E. Coli veya stafilokok enjeksiyonu yapıldığında intersitisyel nefritis oluştuğunu gösterdi.

Birçok çalışmada analjezik nefropati ile böbrek enfeksiyonu arasında ilişki bulunduğunun saptanması analjeziklerin böbrek dokusunun enfeksiyonlara karşı direncini azalttığını ve analjezik nefrotoksisitenin pyelonefritisi alevlendirdiğini düşündürdü<sup>11</sup>.

Diğer yandan bazı çalışmalarda analjezik verildikten sonra E. Coli enjekte edilen sıçanlarda, sadece analjezik verilen sıçanların böbrek dokularındaki değişiklikler arasında fark bulunmadığı görüldü. Genelde analjeziklerin enfeksiyonlara karşı böbrek dokusunun direncini düşürdüğü ancak papilla nekrozu oluşumuna yol açmadığı kabul edildi<sup>12</sup>.

Harrow<sup>13</sup> analjezik nefropatili hastalarda pyelonefritis ve bakteriürinin görülmediğini saptayarak enfeksiyonun nekrotik papilla üzerinde sekonder olarak oluştuğunu düşündü.

Diğer birçok çalışmada analjezik nefropatinin mikroskopik özelliklerinin çok iyi belirlenmesi ile papilla nekrozunun erken dönemlerinde böbrek dokusunun enfeksiyonun bulunmadığı, steril bir yapısının olduğu, tani papilla nekrozunun geç dönemlerde oluştuğu ve enfeksiyonunda geç dönemlerde bu nekrotik doku üzerinde görülebildiği belirlendi<sup>1,2,7</sup>.

Bu çalışmamızda da aspirin, parasetamol ve aspirin + parasetamol alan sıçanların hiçbirinde papilla nekrozu oluşmadı. E. Coli enjeksiyonundan sonra da papilla nekrozu görülmedi. Sıçanlarda gözleyebildiğimiz değişiklikler duktus epitel dejenerasyonu, duktus dilatasyonu, duktuslarda kolloide benzer atıklar kortekste başlıca damarlar çevresinde lenfosit infiltrasyonu ile konjesyon, üreterler çevresinde iltihabi hücre infiltrasyonu ve pyelitis oldu. Bütün bulgular için gruplar arasında belirgin bir fark görülmedi. Hatta üreter çevresindeki iltihap başlıca E. Coli enjekte edilmeyen grupta bulundu. Analjezik nefropatinin karakteristik bulguları olan papilla nekrozu ve pelvis, mesane, üreterde subepitelyal kapillerosklerosis hiç görülmedi. Papilla nekrozunun erken döneminde görülen tubulus bazal membran kalınlaşması, intersitisyumda genişleme ve daha koyu eozinofilik boyanma, kapiller damar duvarlarının kalınlaşması gibi bulgulara da hiç rastlanılmadı.

#### KAYNAKLAR

1. KINCARD-SMITH, P.: Analgesic nephropathy *Kidney Int.* 13:1-4, 1978.
2. SHELLEY, J.H.: Phenacetin, through the looking glass, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 8(3):427-471, 1966.
3. BURRY, A.: Pathology of analgesic nephropathy: Australian Experience, *Kidney International* 13:33-40, 1978.
4. POMER, W., CLAESKE, C., MOLZAHN, M.: The analgesic problem in the federal republic of Germany: Analgesic consumption, Sequency of analgesic nephropathy and regional differences, *Clinical Nephrology* 26(6):273-278, 1986.
5. GILMEN, A.G., GOODMAN, L.S.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Sixth Edition, Mac Millian Publishing Co. 1980, p. 686-687.
6. MOLAND, E.A.: Experimental renal papillary necrosis, *Kidney International*, 13:5-14, 1978.
7. SHELLEY, J.H.: Pharmacological sacheanisms of analgesic nephropathy, *Kidney International*, 13:15-26, 1978.



8. HEPTINSTALL, P.H.: Pathology of The Kidney, 2nd Edition, Vol 1, Little Brown Company; Boston, 1974, p. 257-265.
9. SCHREINER, G.E.: The nephrotoxicity of analgesic abuse: Annals of Internal Medicine 57(6):1047-1052, 1962.
10. ABRAHAMS, C., RUBENSTEIN, A.H., LEWIN, N.W., WANDERLICH, U.: Experimentally induced Analgesic nephritis in rats, Archives of Pathol. 78:222-230, 1964.
11. EDITORIAL: Analgesic nephrotoxicity, The Amer. Jour. of Medic., 36(2):167-173, 1964.
12. ABRAHAMS, C., RUBENSTEIN, A.H., LEWIN, N.W., JOHANNENS-BURG, U.W.: Experimentally induced analgesic nephritis in rats, Archives of Pathology: 78:222-230, 1964.
13. HARROW, B.R.: Renal papillary necrosis: A critique of pathogenesis, The Journal of Urology 97: 203-208, 1967.

Yrd. Doç. Dr. Şahsine TOLUNAY  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Patoloji Anabilim Dalı  
BURSA

