

T. C.
İstanbul Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Morfoloji Anabilim Dalı
Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Y. CANBERK

111722

CİMETİDİNE VE THEOPHYLLİNE'NİN
SIÇAN KARACİĞERİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN IŞIK VE ELEKTRON
MİKROSKOBİK DÜZEYDE
İNCELENMESİ.

(Yüksek Lisans Tezi)

111722

Mustafa ELİBOL

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İSTANBUL — 1992

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin seçimi ve çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sayın hocam Prof.Dr.Yurdagül CANBERK'e, değişik süreçlerde yardımlarını gördüğüm Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr.İsmail PETORAK ve diğer öğretim üeleri ve tüm görevli arkadaşlarıma,Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı Başkanı sayın Yar.Doç.Dr.İmer OKAR ve diğer öğretim üeleri,sayın Prof.Dr.Türkan ERBENGİ ve Dr.Serap ARBAK ile tüm görevli arkadaşlara,Araş.Gör.Kadir TURAN'a ve çalışmalarımda büyük yardımlarını gördüğüm Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi çalışanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GEREÇ ve YÖNTEMLER	4
BULGULAR	7
TARTIŞMA ve SONUÇ	17
ÖZET	27
SUMMARY	30
RESİMLER ve AÇIKLAMALAR	33
KAYNAKLAR	69
ÖZGEÇMİŞ	75

GİRİŞ

Karaciğer,protein,yağ ve karbonhidrat metabolizmasında önemli rol oynaması yanısıra,kendi ürettiği toksik maddelerle,vücuda alınan ilaçların inaktive edilmesinde de çok büyük işlevleri olan bir organdır (4,5,8,11,12,13,18,23,28,40,48,49).

Karaciğerin bütün bu görevlerini hepatosit adı verilen parankim hücreleri gerçekleştirir (4,5,8,18,28,40,49).

Hepatositlerin düzyüzlü endoplazmik retikulum (SER)'unda ve mikrozomlarında bulunan enzimlerce oksidasyon,redüksiyon,metilasyon,hidrolasyon,konjugasyon vb.reaksiyonlarına,mitokondrionlarda bulunan enzimlerce de asetilasyon gibi reaksiyonlara uğratılan ilaç vb. toksik maddeler,yıkılır ve yok edilmeye çalışılır (4,5,6,18,28,33,34,42,44,45,47,48,49,52,53).

Yine hepatositlerde bulunan bazı enzimlerce gerçekleştirilen ve karbonhidrat metabolizmasıyla ilgili olarak,glikogenez ve glikoneogenez reaksiyonlarıyla sentez edilen glikojen,karaciğerde depolanabilir ve gerektiğinde glikoliz reaksiyonlarıyla yıkılabilir (5,11,12,18,23,49).

Günümüze kadar yapılan pek çok biyokimyasal ve morfolojik araştırmalarda,karaciğer hücrelerindeki phosphorylase,glukoz -6- phosphatase,glucuronide transferase,sitokrom - P 450 vb.enzimlere etki eden ve bunların fonksiyonlarında bozukluklara neden olan cimetidine (6,26,32,33,34,36,42,43,44,50,53),1980'li yıllara kadar gastrik ülser,duodenal ülser,oesophagus rahatsızlıklarında ve kanamalarda tedavi amacıyla kullanılmıştır (2,3,10,15,16,30,34,35,37,38,39,45,53,56).

Bir H₂ reseptör antagonisti olan cimetidine (6,25,30,33,36,39,42),gastrik asid salgılanmasını bloke etmesinden dolayı,çeşitli ilaçlarla kombine kullanılmıştır(10,15,16,22,25,27,31,37,39,43,46).

Böylece, ilaçlarla kombine kullanılan cimetidinenin en az otuz ilaçla etkileşime girdiği (53) ve bu etkileşimlerden en önemlisinin theophylline ile olduğu birçok literatürde belirtilmiştir (6,15,16,24,25,27,37,39,43,46,53).

Bronkodilatör olan theophylline 1920'den beri bronşial astım başta olmak üzere, çeşitli akciğer hastalıklarında yardımcı ajan olarak kullanılmıştır. Bazı farmakolojik aksiyonlara sahip olan theophylline, gastrik asid salgılanmasını da aktive ettiği için (22) cimetidine ile birlikte kullanılmasına gerek duyulmuştur (22,31,46).

Theophylline büyük oranda karaciğerde metabolize olurken, dozun ancak % 10'undan daha azı idrarla değişmeden atılır (46).

Cimetidine ise geniş bir şekilde metabolize olmamakta ve kan düzeyi hızla azalmaktadır (15). Radyoaktif cimetidine ile yapılan çalışmada, cimetidinenin bütün dokularda süratle kaybolduğu, yalnızca karaciğerde ve atılması esnasında böbrekte tutulduğu saptanmıştır. Bu da cimetidinenin ilgili enzim sistemlerine bağlandığını düşündürmektedir (15).

Gerçekten de, daha sonra yapılan bir çok araştırmalarla, cimetidinenin hem biyosentezinde rol oynayan bazı enzimleri (53), alkali fosfataz enzimini (36) ve en önemlisi, ilaç metabolizmasında görev alan mikrozomal sit. P 450 enzim sistemini inhibe ettiği (6,14,16,24,25,32,33,34,42,45,46,53) kanıtlanmıştır.

Cimetidinenin mikrozomal sit. P 450 enzim sistemini inhibe etmesi, theophylline ile olan etkileşimi başta olmak üzere, diğer ilaçlarla olan etkileşimini de açıklamaktadır (46).

Cimetidinenin theophylline ile birlikte kullanılmasıyla, theophyllinenin yarı-ömrünün ve temizlenme süresinin arttığı ve bunun da theo-

phylline metabolizmasının inhibisyonu sonucu oluştuğu birçok araştır-
mada gösterilmiştir (10,15,16,24,25,27,31,37,39,43,46,53).

Ayrıca theophylline de cimetidine gibi alkali fosfataz enzimini
inhibe eder (36).

Bu bilgilerin katkısıyla,biz bu çalışmamızda,sıçanlara 15 gün
süreyle yalnız cimetidine,yalnız theophylline,her ikisi beraber ve
bu grupların bekletme grupları ile önce cimetidine sonra theophylline
ve önce theophylline sonra cimetidine uygulayarak,bu ilaçların karaci-
ğer üzerine yaptıkları etkileri ışık ve elektron mikroskopik olarak
incelemeyi amaçladık.



GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden (DETAM) alınan 27 adet yaklaşık 200 gr ağırlığında Wistar albino erkek sıçanlar kullanıldı.

Bu sıçanlar aynı koşullara sahip bir odada ısı ve ışık sabit tutularak, hazır fare yemi ve su ile beslendiler. Deneyler günün aynı saatlerinde yapıldı.

Sıçanlar iki ana gruba ayrıldı:

I-Kontrol grubu

II-Deney grubu: Bu gruba ait olan sıçanlar üçerli gruplar halinde sekiz alt gruba ayrıldılar.

1-CİMETİDİNE GRUBU: Bu gruptaki sıçanlara 15 gün süresince 25 mg/kg/gün dozunda cimetidine (Tagamet Ampul 10X2ml, 2ml=200mg cimetidine, Smith Kline-French lisansı ile Fako ilaçları A.Ş.) intraperitoneal olarak injekte edildi.

2-CİMETİDİNE SONRASI GRUBU: Bu gruba ait sıçanlara 15 gün süreyle 25 mg/kg/gün dozunda cimetidine intraperitoneal olarak injekte edildikten sonra 15 gün bekletildi.

3-THEOPHYLLINE GRUBU: Bu grubun sıçanlarına 25 mg/kg/gün(9) dozunda theophylline (Aminocardol Ampul 3x10ml, 10ml=240mg theophylline ethylenediamine. Dr. A. Wanger AG, Bern, İsviçre lisansı ile Sandoz ürünleri A.Ş.,) intraperitoneal olarak injekte edildi.

4-THEOPHYLLINE SONRASI GRUBU: Bu gruba ait sıçanlara 15 gün süreyle her gün 25 mg/kg dozunda theophylline intraperitoneal olarak injekte edildikten sonra 15 gün bekletildi.

5-CİMETİDİNE ve THEOPHYLLİNE GRUBU: Bu gruptaki sıçanlara 15 gün süresince 12.5 mg/kg/gün dozunda cimetidine ve aynı dozda theophylline intraperitoneal olarak birlikte injekte edildi.

6-CİMETİDİNE ve THEOPHYLLİNE SONRASI GRUBU: Bu gruba ait olan sıçanlara 12.5 mg/kg/gün dozlarında cimetidine ve theophylline 15 gün süreyle intraperitoneal olarak birlikte injekte edildikten sonra 15 gün bekletildi.

7-CİMETİDİNE SONRASI THEOPHYLLİNE GRUBU: Bu gruptaki sıçanlara 15 gün süresince 25 mg/kg/gün dozunda cimetidine intraperitoneal olarak injekte edildikten sonraki 15 gün boyunca da aynı dozda theophylline intraperitoneal olarak injekte edildi.

8-THEOPHYLLİNE SONRASI CİMETİDİNE GRUBU: Bu gruba ait sıçanlara 25 mg/kg/gün dozunda theophylline 15 gün süreyle intraperitoneal olarak injekte edildikten sonraki 15 gün boyunca da aynı dozda cimetidine intraperitoneal olarak injekte edildi.

Kontrol ve deney gruplarına ait hayvanlar 15 ve 30. günlerde eter anestezisi altında kesilip, karaciğer dokusu parçaları alınarak ışık ve elektron mikroskopta incelenmeleri için gerekli takipleri yapıldı.

Işık mikroskobu incelemeleri için Bouin ve Aseton fiksatiflerine ayrı ayrı alınan doku parçalarına parafin inklüzyonu uygulandı. Elde edilen kesitlere PAS+Haemalaun (H1) ve Gomori'nin kalsiyum kobalt metodu (KKM) ile alkali fosfataz reaksiyonu yapıldı (1).

Hazırlanan bu preparatlar Leitz marka ışık mikroskobunda incelendi ve fotoğrafları (Fuji marka, 100 ASA, 21 DİN'lik filmler kullanılarak) çekildi.

Elektron mikroskobu takibi için % 2.5'luk fosfat tamponlu Glutaraldehid içine alınan doku parçaları, postfiksatif olan % 1 OsO_4 le (fosfat tamponlu) muamele edildikten ve aynı fosfat tamponlu (pH:7,4) aseton serilerinden geçirildikten sonra Vestopal W'ye gömüldüler.

LKB marka ultramikrotomla 1-2 mikron kalınlığında kesitler alındı ve uygun bölgeler belirlendikten sonra, aynı mikrotomla 60-70 nm kalınlığında ince kesitler alındı. Film kaplı gridlere alınan bu kesitler, uranil asetat ve Reynolds tekniği ile (29) kontrastlandıktan sonra Jeol 100 C ve Zeiss EM 9 marka elektron mikroskoplarında incelendi.



BULGULAR

Gereç ve yöntemler bölümündeki düzenlemeye uygun olarak kontrol ve deney gruplarına ait karaciğer dokusu ışık ve elektron mikroskopik düzeyde kıyaslanarak incelendi.

KONTROL GRUBU:

Işık mikroskopik incelemede karaciğer parenkim hücreleri (hepatositler) in plaklar oluşturduğu ve sinüzoidlere paralel olarak, vena centralise doğru uzandıkları görüldü (Resim 1).

PAS-Haemalaun preparatlarında gözlenen periportal alanlarda vena interlobularis, arteria interlobularis ve ductuli biliferi yapıları izlendi (Resim 2).

Dokuya homojen dağılmış olan glikojen, hepatositlerin sitoplazmalarında PAS pozitif granüller olarak belirlendi (Resim 1,2).

Hepatositlerin nukleusları merkezi konumlu ve ökromatin özellikte izlendi (Resim 1,2,3,4).

Karaciğer hücre plakları arasında yer alan ve sinüzoid duvarını döşeyen endotel ve Kupffer hücreleri aralıklı ve yanyana gözlemlendi (Resim 2,3).

Hepatositler arasında yer alan ve duvarını yine hepatositlerin oluşturduğu küçük kanalcıklardan oluşan safra kapillerlerinin (safra kanalikülleri) duvar membranı Alkali fosfataz reaksiyonu ile pozitif reaksiyon vererek belirgin olarak seçildi (Resim 3,4).

Elektron mikroskopik incelemede hepatositlerin iri, yuvarlak, tek veya çift sayıda nukleus taşıdıkları görüldü (Resim 5).

Hepatosit sitoplazması içerisine homojen bir şekilde dağılmış olarak granüllü endoplazmik retikulum (GER), düz yüzlü endoplazmik retikulum (SER), çeşitli sayı ve büyüklükte mitokondrionlar (Mi) ve glikojen partikülleri (Gly) görüldü (Resim 5,6,7,8).

Hücre plakları arasında bulunan sinüzoid duvarında hepatositler ile endotel hücreleri arasında yer alan Disse aralığı gözlemlendi. Hepatositlerin Disse aralığına bakan yüzlerinde değişik sayılarda mikrovillus yapıları görüldü (Resim 7).

Hepatositler arasında bulunan safra kapillerleri ve hücre membranlarının lümene doğru girintiler yaparak oluşturduğu mikrovilluslar belirgindi (Resim 8).

DENEY GRUBU:

Karaciğere ait doku parçaları gereç ve yöntemlerde belirtilen şartlara uygun olarak ışık ve elektron mikroskopta sırasıyla incelendi.

1-CİMETİDİNE GRUBU: Işık mikroskopik incelemede hepatositlerin düzgün plaklar oluşturdukları ve kontrole benzerlik gösterdikleri görüldü (Resim 9).

Periportal alanda bir genişleme, kollagen ve retiküler liflerde bir artış saptandı (Resim 9,10).

Ayrıca, karaciğer lobulüslerinde PAS pozitif reaksiyonun çok zayıf gerçekleştiği ve glikojen miktarının azaldığı bölgelerin çoğunlukta olduğu gözlemlendi (Resim 9,10).

Hepatositlerin nükleusları (N) geniş, yuvarlak veya oval ve kromatinden zengindi (Resim 10,12).

Çift nükleuslu hepatosit sayısında bir artışın yanı sıra nükleolus yapılarında da zenginlik olduğu gözlemlendi (Resim 10,12).

Sinüzoid aralığının normale yakın genişlikte ve endotel hücreleri ile birlikte Kupffer hücrelerinin yer yer bulunduğu sinüzoid duvarının kontrole benzer yapıda olduğu görüldü (Resim 10,11,12).

Alkali fosfataz reaksiyonu incelemesinde, hepatositler arasında bulunan safra kapillerlerinin bazı yerlerde pozitif, bazı yerlerde ise negatif olduğu izlendi. Bu reaksiyonla Kupffer hücrelerinin de pozitif olarak boyandığı görüldü (Resim 11,12).

Elektron mikroskopik incelemede ise bazı hepatositlerin nukleuslarının girinti-çıkıntılar yaptığı, kromatin materyalinin ve nukleolusların ise nukleolemmaya yakın kümeler oluşturduğu görüldü (Resim 13,15).

Hepatosit organellerinden GER'un artmış ve paketlenmeler yapmış olduğu, SER'un ise yer yer boşluklar oluşturmalarına rağmen kümeleşerek birleştiği görüldü (Resim 13,15).

Mitokondrionların kontrole kıyasla daha az yoğun bir matriks içerdiği gözlemlendi (Resim 13,14,15).

Genişlemiş Disse aralığında çok sayıda belirgin ince, uzun mikrovilluslara rastlandı (Resim 14,16).

Hepatosit sitoplazmasında lipid damlacıkları (Li) ve sinüzoid duvarında yağ depo eden hücreler (LH) de artış saptandı (Resim 16).

Safra kapileri lümenine hepatositin birçok mikrovilli gönderdiği izlendi (Resim 15).

2-CİMETİDİNE SONRASI GRUBU: Isık mikroskopik incelemede, cimetidine grubunda azalmış görülen glikojen miktarının normale döndüğü ve hatta hücrenin bir kutbunda bol miktarda birikerek glikojenden bir şapka yaptığı PAS-Haemalaun preparatlarında gözlemlendi (Resim 17,18,19).

Karaciğer lobulüslerinin kontrole benzer olduğu ancak, cimetidine grubunda görülen periportal alandaki genişlemenin yer yer devam ettiği hücre toplulukları ve kollagen liflerin varlığından anlaşıldı (Resim 19,20).

Hücre plaklarını oluşturan hepatositler normal boyutlarda, tek ve çift nukleuslu olarak izlendi (Resim 18,19).

Bazı hepatositlerin nukleus çevresinde aydınlık alanlar dikkat çekti (Resim 18,19,20).

Alkali fosfataz reaksiyonunun cimetidine grubuna oranla daha pozitifleştiği, nukleus etrafındaki aydınlık alanların ise negatif olduğu görüldü (Resim 20).

Elektron mikroskopik incelemede ise hepatosit nukleusunun ve GER membranlarının kontrole yakın bir yapıda olduğu izlendi (Resim 21,22, 23,24).

Buna karşın SER membranlarının kontrol ve cimetidine grubuna göre genişlediği ve muhtemelen glikojenden zengin homojen bir madde ile dolu olduğu dikkat çekti. Bunların yakınlarında, çeşitli büyüklükte lipid damlalarına rastlandı (Resim 21,22,23,24).

Mitokondrionlarda ise cimetidine grubuna göre daha yoğun olan ve kontrole benzer bir matriks dikkat çekiciydi (Resim 21,22,23,24).

Yer yer genişlemeler görülen Disse aralığında, çok sayıda ince ve uzun mikrovilluslar belirgin bir şekilde gözlemlendi (Resim 21,22,23).

Safra kapillerlerinin kontrole benzer yapıda olduğu belirlendi (Resim 24).

3-THEOPHYLLINE GRUBU: Işık mikroskopik incelemede karaciğer lobülüsleri kontrole yakın bir görünümde olmasına karşın periportal aralıktaki bağ dokusunun arttığı dikkat çekti (Resim 25,26).

Glikojen çoğunlukla az miktarda, parenkim hücresi sitoplazmasında homojen olarak dağılmış ve PAS pozitif granüller şeklinde belirlendi (Resim 25,26).

Hepatositlerde çift nukleuslu olma özelliği cimetidine grubuna benzer şekilde artmıştı (Resim 26).

Sinüzoidlerde ise yer yer belirgin genişlemeler görüldü (Resim 25,26,27,28).

Bazı hepatositlerin nukleus çevresinde, cimetidine sonrası grubuna benzer şekilde ancak daha zayıf aydınlık alanlar gözlemlendi (Resim 26,28)

Genellikle negatif olan alkali fosfataz reaksiyonunun bazı hücrelerde az da olsa pozitif olduğu dikkat çekti (Resim 27,28).

Elektron mikroskopik incelemede, hepatosit nukleusunun girinti-çıkıntılar yaptığı ve zengin olan kromatin materyalinin nukleolemmaya yakın biriktiği, nukleolusların da birden fazla olduğu görüldü (Resim 29,30,31,33,34).

GER'den zengin olan bu grupta SER'un da arttığı, genişlediği, gruplaşmalar yaptığı ve muhtemelen glikojen partikülleri olduğu düşünülen granüllü bir madde içerdiği dikkati çekti (Resim 29,30,31,33,34).

Bu grupta farklı yoğunlukta ve sayıda mitokondrion içeren hepatositler dikkati çekti. Nitekim bir tip hepatositte (aydınlık tip) çok sayıda, çeşitli şekillerde, az yoğun matriksli, büyük ve kristalları belirgin mitokondrionlar bulunurken, diğer tip hepatositlerde (karanlık, koyu tip) ise daha az sayıda küçük ve çoğunlukla yuvarlak şekilli ve çok yoğun matriksli mitokondrionlar görülmekteydi (Resim 29,30,31,33,34).

Aydınlık hepatositlerde mitokondrionların boğumlanma ve transversal bölünme ile sayılarını artırdıkları gözlenirken, koyu hepatositlerde matrikslerinin şiştiği ve kristallarının dejenerasyona uğradığı belirlendi (Resim 29,30,31,33,34).

Disse aralığında bir genişleme ve mikrovillus sayısında artış olduğu dikkati çekti. Endotel hücreleri arasında lipid depo eden hücrelere de rastlandı (Resim 31,32).

Safra kapillerlerinde bir genişleme olduğu ve değişik sayılarda mikrovilluslar görüldü (Resim 33,34).

4-THEOPHYLLINE SONRASI GRUBU: Işık mikroskopik incelemede karaciğer lobulüslerinin kontrole benzer bir görünümde olduğu, hepatositlerin düzgün hücre plakları oluşturduğu ve periportal alanın normale benzer şekilde olduğu görüldü (Resim 35,36,37).

Theophylline grubuna kıyasla homojen bir dağılım göstermeyen glikojenin vena centralis çevresindeki hepatositlerde yoğunlaştığı gözlenirken, özellikle periportal alandaki hepatositlerin kontrole göre biraz küçülüp büzüldüğü (Resim 38) ve nukleuslarının etrafında belirgin aydınlık alanların olduğu saptandı (Resim 35,36,37).

Ayrıca hepatositlerde çift nukleusluluğun arttığı gözlemlendi (Resim 35,38).

Karaciğer hücre plakları arasındaki sinüzoid lumenlerinin, grubun bazı hayvanlarında genişlemiş olduğu dikkat çekiciydi (Resim 37,38).

Alkali fosfataz reaksiyonu uygulanan preparatlarda sonucun bazı bölgelerde pozitif, bazı bölgelerde ise negatif olduğu görüldü (Resim 38).

Elektron mikroskopik incelemede, hepatosit nukleusunun girinti-çıkıntılar yaptığı ve kromatin materyalinin nukleolemmaya yakın biriktiği, nukleolusun da çoğunlukla merkezi konumda olduğu gözlemlendi (Resim 39,40).

GER'un arttığı ve gruplaşmalar oluşturduğu görüldü (Resim 39,40).

Hücre sitoplazmasında dağınık bir şekilde bulunan ve yer yer SER'un artmış olduğu gözlenirken, theophylline grubuna kıyasla, granüllü madde içermemesi dikkat çekiciydi (Resim 29,30,31,34,39,40).

Theophylline grubuna göre kıyaslandığında yoğun ve şişmiş matriksli mitokondrionları ile koyu tipte hepatositler çoğunlukta idi (Resim 29,33,34,39,40).

Disse aralığı kontrole kıyasla daha daraldığı ve mikrovilliden zengin olduğu dikkat çekti. Ayrıca sinüzoid lumenlerinin yer yer genişlediği izlendi (Resim 40).

Safra kapillerlerinin dar lumenli ve az sayıda mikrovilli ile döşeli olduğu saptandı (Resim 39).

5-CİMETİDİNE ve THEOPHYLLİNE GRUBU: Işık mikroskopik incelemede, PAS preparatlarında karaciğer lobulüsleri genelde kontrole benzer görünümde olmasına rağmen, periportal alanlarda bağ dokusu artışı dikkati çekti (Resim 43).

Bu gruba ait hepatositlerde, cimetidine sonrası ve theophylline sonrası grupların benzerlik gösteren glikojen dağılımına rastlandı. PAS reaksiyonu ile bu glikojen granülleri, vena centralis çevresindeki hücrelerde daha yoğun olmak üzere, hepatosit sitoplazmasında pozitif olarak belirlendi (Resim 17,35,41,42,43).

Hepatositlerin kontrole kıyasla biraz küçüldüğü, daraldığı ve çift nukleuslu oldukları (az sayıda da olsa) izlendi (Resim 41,42,43,44).

Karaciğer hücre plakları arasındaki sinüzoidlerde yer yer genişlemeler gözlemlendi (Resim 41,42,44).

Alkali fosfataz reaksiyonu uygulanan preparatlarda ise reaksiyonun theophylline uygulanan gruptaki gibi negatif olduğu belirlendi (Resim 27,28,44).

Elektron mikroskopik incelemede, hepatositlerin bir veya daha fazla nukleus içerdikleri görüldü. Nukleus membranına yakın kromatin materyali birikmesinin yanı sıra, merkezi konumlu nukleoluslara da sıklıkla rastlandı (Resim 45,46,47,48).

GER'un kümeleşerek arttığı görüldü. Serbest ribozomlarda da bir artış izlendi (Resim 45,46,47,48).

Cimetidine sonrası ve theophylline sonrası gruplarına kıyasla SER membranlarında daralma görüldü (Resim 21,22,39,40,45,47,48).

Aynı mitokondrionların farklı yoğunlukta matriks içerdikleri ve sayıca artmış oldukları belirlendi (Resim 45).

Disse aralığı kontrole benzer izlenirken, endotel hücreleri arasında sık sık yağ depo eden hücrelere rastlandı ve içeriklerinin dolu olduğu gözlemlendi. Ayrıca hepatosit sitoplazmasında da yer yer lipid damlalarına rastlandı (Resim 46,47).

Safra kapillerlerinde bir genişleme ve mikrovilli sayısında bir azalma görüldü (Resim 48).

6-CİMETİDİNE ve THEOPHYLLİNE SONRASI GRUBU: Işık mikroskopik incelemede, karaciğer lobulüslerinde glikojen bakımından zengin ve fakir hücrelere rastlandı (Resim 49,50).

Periportal alanda bağ dokusu artışı görüldü (Resim 49,51).

Hepatositlerin biraz küçüldüğü, yoğunlukla çift nükleus taşıdıkları perinüklear bölgelerinde aydınlık alanlar oluştuğu ve sitoplazmalarında glikojenin homojen dağıldığı gözlemlendi (Resim 50,52).

Cimetidine ve theophylline grubunda görülen sinüzoid genişlemesinin, bu grupta da devam ettiği belirlendi (Resim 51,52).

Alkali fosfataz preparatlarında ise reaksiyonun negatif olduğu görüldü (Resim 51,52).

Elektron mikroskopik incelemede hepatosit nükleusunun kontrole benzer yapıda ve nükleolusun merkezi konumda olduğu izlendi (Resim 53,55,56).

GER'un lameller yapıda, düzenli bir şekilde paketlenildiği dikkat çekti (Resim 53,55,56).

Sitoplazmada artmış olarak görülen SER'un yer yer proliferasyon ile geniş boşluklar oluşturduğu dikkat çekti (Resim 53,54,55,56).

Bazı hepatositlerde lipid damlaları da görüldü (Resim 55).

Mitokondrionların kontrole benzer yapıda ve sayıda olduğu, mat - rikslerinin ise yoğun madde içerdiği görüldü (Resim 53,54,55,56).

Safra kapillerlerinde bir genişleme ve mikrovilli sayısında azalma ile yapısında düzleşme olduğu belirlendi (Resim 56).

7-CİMETİDİNE SONRASI THEOPHYLLİNE GRUBU: Işık mikroskopik incelemede, karaciğer lobulüsü parankim hücrelerinde cimetidine ve theophylline grubuna benzer bir glikojen dağılımı görüldü . Glikojenin bazı hücrelerde yoğun bazılarında ise az yoğun PAS pozitif granüller halinde belirmesi dikkat çekiciydi (Resim 41, 42,43,57,58,59).

Hepatositlerde bir küçülme görülürken, sinüzoidlerde de yer yer genişlemeler saptandı (Resim 57,59,60).

Gomori'nin kalsiyum kobalt metoduyla hazırlanan alkali fosfataz preparatlarında reaksiyonun genelde negatif olduğu belirlendi (Resim 60).

Elektron mikroskopik incelemede ise hepatosit nukleusunun kontrole benzer yapıda, kromatin materyali ve nukleolusunun membrana yakın konumda olduğu görüldü (Resim 61,62).

GER'da paketlenme ve artış gözlemlendi (Resim 61,62,64).

SER membranları yer yer genişlemeler görülmekle birlikte, çoğunlukla kontrole benzer yapıdaydı (Resim 64).

Yoğun matriksli mitokondrion sayısında da bir artış gözlemlendi (Resim 61,62,63,64).

Glikojen alfa partiküllerinin yaygın ve zengin alanlar oluşturduğu hepatositlerin yanı sıra, bu partiküllerin homojen dağıldığı hepatositlere de rastlandı (61,62,63,64).

Yer yer genişlemiş olarak görülen Disse aralığında az sayıda mikrovilli görüldü (Resim 63).

Yağ depo eden hücrelerin sayısında ve lipid içeriklerinde bir artış olduğu belirlendi (Resim 62).

Safra kapillerleri az sayıda mikrovilluslarıyla kontrole yakın bir görünümdeydi (Resim 64).

8-THEOPHYLLINE SONRASI CİMETİDİNE GRUBU: Işık mikroskopik incelemede kontrol grubuna benzer ve cimetidine sonrası theophylline grubuna kıyasla daha az miktarda glikojenin homojen bir dağılım gösterdiği görüldü (Resim 1,57,58,59,65,66).

Kontrol ve cimetidine sonrası theophylline grubundan farklı olarak, hepatosit nukleusları çevresinde, sitoplazmada aydınlık alanların varlığı dikkati çekti (Resim 58,60,65,66,67).

Hepatositlerin iri, büyük ve çift nukleuslu olduğu görüldü (Resim 65,66).

Sinüzoidlerde ise yer yer genişlemeler izlendi (Resim 65,66,67,68).

Alkali fosfataz reaksiyonunun genellikle negatif olduğu, Gomori tekniğiyle hazırlanan preparatlarda belirlendi (Resim 67,68).

Elektron mikroskopik incelemede ise, nukleus yapısında kontrole benzer özellikler saptandı. Kromatin materyali membrana yakın kümelenmiş ve nukleolus ise merkezi konumda görüldü (Resim 69,70,71).

Cimetidine sonrası theophylline grubuna kıyasla GER membranlarının daha az sayıda paketlenmiş olarak sitoplazmaya dağıldığı izlendi (Resim 61,62,64,69,70).

SER membranlarının içlerinde granüler madde ile dolu olarak sitoplazmada geniş bir yer tuttuğu gözlemlendi (Resim 69,70,71).

Hepatosit sitoplazmalarında yer yer lipid damlacıklarına da rastlandı (Resim 70).

Aynı hepatosit içinde, matriks yoğunlukları farklı mitokondrionla-

rın bulunduğu ve bazı hücrelerde mitokondri matriks şişmesi görüldü (Resim 69,70,71).

Safra kapillerlerinde belirgin bir genişleme ile birlikte mikrovilli sayısında azalma dikkat çekti (Resim 71).

Disse aralığında yer yer daralmalar izlendi (Resim 70).



TARTIŞMA VE SONUÇ

Karaciğer hücrelerinin çeşitli fonksiyonel aktiviteleri,karakteristik ve iyi gelişmiş sitoplazmik organellerin varlığına bağlıdır (4,5,8,18,28,40,41,45,48,49,54,55).

Hepatosit organellerinden endoplazmik retikulum,serbest ribozomlar,polizomlar ve mitokondrionlar,karbonhidrat,yağ ve ilaç metabolizmasında rol oynarlar (4,6,8,11,12,18,20,23,26,28,34,40,42,44,45,47,48,49,53).

Yağda çözünen ilaçlar,faz I ve faz II denilen iki metabolik yoldan birini veya her ikisini birden takibederek,karaciğerde metabolize olurlar.Faz I yolu:oksidasyon,redüksiyon,dealkilasyon ve hidroliz olarak bilinen reaksiyonları içerir.Hidroksilasyonlar önemli bir rol oynasa da en yaygın olanı oksidasyonlardır.Metabolize olmayan ilaçlar veya faz I metabolitleri faz II yoluna çekilebilirler.Faz I metabolizmasında rol oynayan sitokrom P-450 izozimleri ve NADPH sitokrom c redüktaz enzimleri SER'da bulunurlar (4,19,21,28,33,45,46,47,48,53).

Vücuda alınan birçok ilaç bu yollarla metabolize olurken,cimetidinenin metabolize olmadığı ve kan düzeyinin hızla azaldığı belirlenmiştir.Yapılan araştırmada,cimetidinenin büyük oranda karaciğerde tutulduğu ve bir miktar da idrarla atılırken böbrekte tutulduğu görülmüştür.Bu da cimetidinenin ilgili enzimlere bağlandığını düşündürmektedir (15).

Daha sonra yapılan araştırmalarda cimetidinenin gerçektende ilaç metabolizmasıyla ilgili enzim sistemlerine bağlandığı ve özellikle mikrozomal sitokrom P-450 enzim sistemini,hem biyosentezinde görev alan bazı enzimleri ve safra kapileri mikrovillus membranlarında bulunan alkali fosfataz enzimini inhibe ettiğini göstermiştir (6,14,16,24

25,32,33,34,36,42,45,46,53).

Cimetidine,bu özelliğinden dolayı otuzdan fazla ilaçla etkileşime girerek onların metabolize olmalarını engeller (53).

Bu etkileşimin en önemlisi theophylline ile olanıdır (6,15,16,24,25,27,37,39,43,46,53).

Çeşitli akciğer hastalıklarında kullanılan theophyllinenin,gastrik asid salgılanmasını aktive etmesinden dolayı (22),bir H_2 reseptör antagonisti olan ve gastrik asid salgılanmasını inhibe eden cimetidine (30,33,35,45) ile kombine olarak kullanılmıştır (22,31,46).Fakat sonuçta ciddi boyutlara varan klinik tabloların oluştuğu bildirilmiştir (16,24,25,46).

Mikrozomal fraksiyonlarla in vitro yapılan deneylerde cimetidine-nin theophylline metabolizmasını 3.ve 7.demetilasyon aşamalarında inhibe ettiği gösterilmiş ancak,8.oksidasyon aşamasında inhibe ettiği gösterilememiştir (53).

Cimetidinenin theophylline metabolizmasını inhibe etmesinden dolayı,theophyllinenin temizlenme süresi uzamış ve kan düzeyi artmıştır (10,15,16,24,25,27,31,37,39,43,46,53).

Biz de bu deneyde,cimetidine-theophylline etkileşiminin karaciğer üzerine etkisini,farklı gruplar oluşturarak değişik boyutlarda histokimyasal ve morfolojik olarak incelemeyi amaçladık.Böylece,yaptığımız deneyden elde ettiğimiz sonuçları değerlendirdik.

Cyclosporin-A ile yapılan bir çalışmada,karaciğer glikojeninde doza bağlı olarak azalma olduğu bildirilmiştir (20).

Biz de buna benzer olarak,ışık mikroskopik incelemede,PAS pozitif granüller şeklinde belirlenen glikojenin cimetidine grubunda yaygın biçimde azaldığını (Resim 9,10),cimetidine ve theophylline grubu,

cimetidine ve theophylline sonrası grubu,cimetidine sonrası theophylline grubu ve theophylline sonrası cimetidine grubunda yer yer azaldığını (Resim 41,42,43,49,57,58,65),cimetidine sonrası grubunda normale döndüğünü (Resim 17,18,19) ve theophylline grubunda ise kontrole benzer olduğunu gördük (Resim 1,2,25,26).

Glikojen miktarının cimetidine uygulanmış tüm gruplarda yer yer azalmış olması,theophylline grubunda ise kontrole yakın bulunması,bu durumdan cimetidininenin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

Nitekim,cimetidininenin glikojen metabolizmasında önemli rol oynayan Glukoz - 6 - fosfataz enziminin fonksiyonlarında bozukluklar meydana getirdiği gösterilmiştir (44,45,53).

.Bazı araştırmacılar,mikrozomal ilaç metabolizmasını inhibe eden cyclosporin - A gibi toksik ilaçların periportal alanlarda genişlemelere,damar kalınlaşmasına ve kollegen lif artışına neden olduklarını göstermişlerdir (20,28).

Biz de buna benzer olarak cimetidine,cimetidine ve theophylline, cimetidine ve theophylline sonrası gruplarında periportal alanda bağ dokusu ve kollagen lif artışına paralel olarak genişlemeler olduğunu belirledik (Resim 9,10,43,49,51).

Bu bulguların theophylline grubunda olmayışı ve yine cimetidine içeren gruplarda görülmesi,cimetidininenin theophylline göre daha toksik bir etkiye sahip olduğunu gösterebilir (Resim 25,26,35,36).

Cimetidine sonrası grubunda periportal alan genişlemesinin giderek azalması,bu etkinin geri dönüşümlü olduğunu düşündürebilir (Resim 17,18,19).Cimetidine ve theophylline sonrası grubunda ise bekletme süresi içerisinde bu etkinin hala devam ediyor olması,cimetidine - theophylline etkileşiminin boyutlarını açıklayabilir.

Bazı araştırmacılar,cimetidine ile yaptıkları çalışmada paranki-mal hücrelerin oluşturduğu hücre plakları arasında uzanan sinüzoid -lerde,cimetidine kullanımı uzadıkça bir genişleme olduğunu bildirmişlerdir (26).

Belirtilen bu etki,bizim çalışmamızda cimetidine sonrası,theo -phylline,theophylline sonrası,cimetidine ve theophylline,cimetidine ve theophylline sonrası,cimetidine sonrası theophylline ve theophylli-ne sonrası cimetidine gruplarındaki bulgularımızla benzerlik göstermek-tedir (Resim 20,25,26,27,28, 38,41,42,44,51,52,57,59,60,65,66,67,68).

Tüm gruplarda hepatositlerin tek nukleuslu olmasına karşın,çift nukleuslu olma özelliğinin kontrole kıyasla arttığı gözlemlendi (Resim 2, 10,18,26,35,45,52,60,65,66).

Buna benzer şekilde,çift nukleusluluğun artmış olması ve sık sık mitozla rastlanılması,akut ve kronik karaciğer hastalıkları için karakteristیک bir özellik olduğu (18) ve hepatotoksik ajanların uygulanma-sıyla da nekroz ve mitotik aktivitenin arttığı (4,5) araştırmacılar ta-rafindan bildirilmiştir.

Bir plazma membran enzimi olarak bilinen alkali fosfataz,karaci-ğer safra kapileri mikrovilluslarında bulunur (13,21,40,41).

Spesifik olmayan fosfomonoesterazların bir grubu olan bu enzimler (ortofosforik-monoester fosfohidrolaz) protein fosfataz ve protein fos-fotransferaz aktiviteleri de gösterirler (13,21,36).

Karaciğer alkali fosfatazı metabolitlerin ve iyonların safra ka-pilerlerinin içine ve dışına aktif taşınmalarına ve membranlara katıl-malarına yardım eder (21,58).

Metaye ve arkadaşları (1988) yaptıkları çalışmada,levamisol dahil,cimetidine ve theophylline gibi bileşiklerin alkali fosfataz enzimini

inhibe ettiklerini göstermişlerdir (36).

Biz de buna benzer olarak,alkali fosfataz reaksiyonu uyguladığımız sıçan karaciğer dokularında,reaksiyonun kontrol grubunda pozitif (Resim 3,4),cimetidine,theophylline,cimetidine ve theophylline,cimetidine ve theophylline sonrası,cimetidine sonrası theophylline ve theophylline sonrası cimetidine gruplarında negatif (Resim 11,12,27,28,44 51,52,60,67,68) ve cimetidine sonrası ve theophylline sonrası gruplarında ise yer yer pozitif olduğunu belirledik (Resim 20,38).

Özellikle bekletme gruplarında reaksiyonun yer yer pozitif olması, bazı araştırmacıların bu inhibisyonun kompetitif veya nonkompetitif (her ikisi de geri dönüşümlü bir etkidir) olduğu şeklindeki yorumlarıyla uygunluk göstermektedir (13,21,36).

Günümüze kadar pek çok araştırmacı ilaç etkisiyle karaciğerde oluşan harabiyeti morfolojik olarak incelemişlerdir.Bu hepatotoksik ilaçların hepatositlere ya doğrudan ya da dolaylı olarak yaptıkları zararlar,dejenerasyonlar şeklinde gösterilmiştir (4,17, 28,45 ,47,52).

Hepatositlerde ilaca bağlı olarak meydana gelen ince yapı düzeyindeki değişiklikler büyük ve küçük değişimler şeklinde sınıflandırılırlar.Buna göre büyük değişimler sınıfı:SER ve peroksizom proliferasyonunu ,konsantrik lameller yapıda membranların oluşumunu,dev ve/veya biçimsiz-şişmiş mitokondrionları,ilaç-lipid membran komplekslerini ve nukleusla ilgili değişiklikleri içerir.Küçük değişimler sınıfı ise endoplazmik retikulum vezikülasyonunu,yukarıda belirtilenlerden farklı olan mitokondrion değişikliklerini ve lipolizozomların,lipofuskin ve glikojen alanlarının sayıca artmasını içerir (4).

Biz de elektron mikroskopik incelemede bunlara benzer bulgulara rastladık.

Hepatosit nukleusunun kontrole kıyasla cimetidine,theophylline, ve cimetidine ile theophyllinenin birlikte uygulandığı gruplarda -literatürde belirtilen şekle uygun olarak (18)- yüksek aktivite gösteren bir yapı aldığını izledik (Resim 15,16,29,30,34,45).

Bunların bekletme gruplarında ise nukleus invaginasyonlarının düzelmeye ve nukleolusun merkeze çekilmeye başladığını belirledik (Resim 21,23,24,39,53).

Bu durumda nukleusta meydana gelen ve ilaç etkileşimine bağlı olduğu kabul edilen (4) bu değişimin geri dönüşümlü olabileceği düşünülebilir.

Diğer cimetidine sonrası theophylline ve theophylline sonrası cimetidine gruplarında ise kontrole benzer bir nukleus yapısı görmemize rağmen,yer yer nukleusların hiperaktifleşmeye başladığını gördük (Resim 61,62,69,70).

Genellikle nukleustaki bu tip değişiklikler,nukleusta DNA'ya bağlı RNA sentezi ve sitoplazmada protein sentezinin oluşumu ve gelişimi ile sıkı sıkıya ilişkilidir (20).

Hücrelerde protein sentezinde rol oynayan GER'un phenobarbital ve chenodeoxycholic asid uygulamaları sonucunda arttığı , paketlenmeler yaptığı bildirilmiştir (4).

Biz de cimetidine sonrası grubu hariç diğer tüm gruplarda kontrole kıyasla GER'un artmış ve paketlenmeler yapmış olduğunu belirledik (Resim 13,15,30,34,39,40,46,47,48,53,55,56,61,62,64,69,70).

Cimetidine sonrası grubunda GER'un kontrole yakın düzeyde ve sitoplazmaya dağılmış olması,cimetidinenin bu etkisinin geri dönüşümlü olduğunu düşündürebilir.

Hepatositlerde bulunan SER, safra yapımı ve sekresyonunda kolesterol dahil steroidlerin sentezinde, karbonhidrat metabolizmasında ve ilaç metabolizmasında rol oynayan çok önemli bir organeldir (4,5,8,11,12,18,23,28,44,45,47,48,49,52).

Çeşitli hücre organellerinde olduğu gibi SER'da da fonksiyon artışı ve adaptasyon, bir takım yapısal değişikliklere neden olmaktadır (28)

Örneğin Rifampicine, Phenobarbital, Diazepam ve Oral kontraseptifler gibi bir çok ilaçların çeşitli deney hayvanları ve insanlara uygulanması sonucu SER membranlarında proliferasyon ve genişleme görülmüştür (4,26,28).

Bizim deneyimizde de benzer etkilere cimetidine ile theophylline nin birlikte uygulandığı grupla, theophylline sonrası cimetidine uygulanan grupta az (Resim 47,48,69,70,71), cimetidine sonrası grubunda ise çok (Resim 21,22,23,24) olmak üzere, tüm gruplarda rastlandı (Resim 13,15,29,30,31,34,39,40,53,54,55,61,64).

Ayrıca, cimetidine grubunda SER içerisinde birikmeye başlayan ve lipid olduğu kabul edilen granüllerin (Resim 13,15,16) cimetidine sonrası grubunda SER membranlarının genişlemesi ve birleşmesi sonucu daha büyük lipid damlalarını oluşturmaları dikkat çekiciydi (Resim 21,22,23,24).

Bu durum, cyclosporin - A'nın yağların beta oksidasyonunu inhibe etmesi ve hücrede lipid birikimine sebep olmasıyla (20) benzerlik göstermektedir.

Bizim çalışmamızda da cimetidinenin böyle bir etki yaptığı düşünülebilir.

Theophylline ile birlikte veya sadece cimetidine içeren gruplarda yağ depo eden hücrelerin sayıca artması ve bunların yoğun lipid içerikli olması da bu durumla paralellik göstermektedir (Resim 16,21,46,47,54,55,62,70).

Yağ depo eden hücrelerin sayısında ilaç metabolizmasıyla ilgili olarak bir artış görülmesi (28) bu gibi durumlarda bu hücrelerin kollagen lif sentezlemeleri (7,57),hem bu bulgumuzla,hem de periportal alan genişlemesi ve kollagen lif artışı görülen gruplardaki bulgularımızla benzerlik göstermektedir (Resim 9,10,16,21,43,46,47,49,51,62).

Theophylline grubu sıçan hepatositleri SER'u içerisinde hafif yoğun maddenin birikmiş olması (Resim 29,30,31,34) ve theophylline sonrası grubunda bu maddenin görülmemesi dikkat çekiciydi (Resim 39,40).

Purinethol ve Nitrofurantoin uygulanması sonucu SER yakınlarında glikojen alanlarının oluştuğu bildirilmiştir (28).

Biz de buna benzer olarak,cimetidine sonrası theophylline ve theophylline sonrası cimetidine gruplarında SER yakınında alfa glikojen partiküllerinin ağırlıkta olduğu glikojen alanlarına rastladık ve bu alanların cimetidine sonrası theophylline grubunda daha sıkı ve geniş, theophylline sonrası cimetidine grubunda ise daha dağınık olduğunu gözledik (Resim 61,62,63,64,69,70,71).

Hepatositler,metabolizma ile ilgili sayı ve yapı değişiklikleri gösteren krista tipli mitokondrionlar içerirler. (28).

Deneyimizde theophylline,cimetidine ve theophylline,cimetidine sonrası theophylline ve theophylline sonrası cimetidine gruplarında mitokondrionların sayıca arttığı (Resim 29,30,33,34,45,61,62,64,69,70),cimetidine,cimetidine sonrası,theophylline sonrası ve cimetidine ile theophylline sonrası gruplarında ise kontrole yakın olduğu görüldü (Resim 5,6,13,15,21,22,23,24, 39,40 ,53,55,56).

Ayrıca theophylline,theophylline sonrası,cimetidine ve theophylline ve theophylline sonrası cimetidine gruplarında matriks şişmesi,krista dejenerasyonları ve kaybı gözlemlendi (Resim 29,30,40,45,69,70).

Genellikle bu tür matriks şişmesi görülen mitokondrionların daha

az yoğun bir matriks ile dolu olması dikkat çekiciydi (Resim 29,30,31, 32,40,45,69,70).

Johansen ve arkadaşları (28) bu bulgularımıza uygun olarak nitrofurantoin gibi ilaçların etkisinin mitokondrionlarda görüldüğü, bunların ise şişme, kesif matriks, krista erimesi ve silinmesi vb. dejeneratif bulgular olduğunu bildirmişlerdir.

Hepatotoksik ilaçların önemli bir bölümü, safra kapillerlerinde ve kanalcıklarında da çeşitli dejenerasyonlara neden olmaktadır. Bunlar: safra kapillerlerinde genişleme, mikrovilli yapısında bozukluklar, şişme ve düzleşmedir. Özellikle Norethandrolone vb. ilaçlar böylesi bir kolestatik etkiye sahiptirler (28,51).

Bizim çalışmamızda da bu etkilere benzer olarak cimetidine, theophylline ve theophylline sonrası gruplarında safra kapillerlerinin genişlediği ve mikrovilli sayısında bir artış olduğu görüldü (Resim 15, 33,34,39).

Bundan başka, cimetidine ve theophylline, cimetidine ve theophylline sonrası ve theophylline sonrası cimetidine gruplarında yine safra kapillerlerinin genişlemesine karşın, mikrovilli sayısında bir azalma gözlemlendi (Resim 48,57,71). Özellikle theophylline sonrası cimetidine grubunda mikrovilli dejenerasyonlarına rastlanması (Resim 71), yukarıdaki literatür bilgisiyle benzerlik göstermektedir.

Cimetidine sonrası grubunda cimetidine grubuna kıyasla safra kapillerlerinin kontrole benzer olması, cimetidine tarafından oluşturulan bu etkinin geri dönüşümlü olduğunu düşündürebilir (Resim 3,4,8,15,24).

Böylece bu ilaçların bir kolestatik etkiye sahip oldukları söylenebilir.

Oral kontraseptif kullanan kadın karaciğer biopsi örneklerinde Disse aralığı genişlemesine rastlandığı bildirilmiştir (28).

Biz de buna uygun olarak cimetidine,cimetidine sonrası,theophylline,ve cimetidine sonrası theophylline gruplarında Disse aralığında yer yer genişlemeler olduğunu belirledik (Resim 14,16,21,22,23,31,32 63).

Sonuç olarak,cimetidine-theophylline etkileşiminin değişik boyutlarda incelendiği bu deneyde,her iki ilacın da hepatotoksik etkiye sahip olduğu,cimetidine etkisinin daha çok SER üzerine,theophyllinenin etkisinin ise mitokondrionlar üzerine olduğu söylenebilir.Bu ilaçların kombine kullanılmalarında,her iki ilacın tek tek yaptıkları etkilerin birlikte görülmesi,hepatotoksisitenin daha da arttığını göstermektedir.Ancak ilaç sonrası bekletme gruplarında görülen düzelmeler bu ilaçların onbeş gün normal dozlarda alınmasının,pek fazla sakıncalı olmayacağını düşündürmekte ve ümit vermektedir.Ayrıca ilaçların aynı anda değilde,birbiri ardına alınmasının daha iyi sonuç verdiği de söylenebilir.

ÖZET

Cimetidine ve theophylline verilmiş sıçanların karaciğer parenkimasında görülen morfolojik değişiklikler, ışık ve elektron mikroskopik düzeyde incelendi.

Bu amaçla sıçanlara 15 gün süreyle yalnız cimetidine, yalnız theophylline, her ikisi beraber ve bu grupların bekletme grupları ile önce cimetidine sonra theophylline ve önce theophylline sonra cimetidine uygulanarak karaciğer dokusunun etkilenim dereceleri gruplar halinde kontrollerle ve diğer gruplarla kıyaslanarak değerlendirildi.

1-CİMETİDİNE GRUBU: Işık mikroskopik incelemede lobulüs yapısında genelde kontrole benzerlik görülmesine karşın periportal alanlarda genişleme ve kollagen liflerde belirgin bir artış saptandı. Hücrelerdeki glikojen miktarındaki azalmaya bağlı olarak PAS negatif reaksiyon verirken, safra kapillerlerinde alkali fosfataz reaksiyonunun da yer yer negatif olduğu görüldü.

Elektron mikroskopik incelemede ise hepatositlerde çift nukleusluluk ve nukleus şekillerinde girinti ve çıkıntılar olduğu, GER'da paketlenme ve artış ile birlikte SER membranlarında içleri boş olarak kümeleşmeler görüldü. Mitokondrionlar kontrole kıyasla daha az yoğun matriksli idi. Hepatosit sitoplazmasında glikojen granüllerinin az olmasına karşın lipid damlalarının ve ayrıca sinüzoid duvarlarında yerleşik lipid depo eden hücre (LH)lerin arttığı dikkat çekti. Disse aralığında genişleme, safra kapillerlerinin ise kontrole benzer yapıda olduğu görüldü.

2-CİMETİDİNE SONRASI GRUBU: Işık mikroskopunda incelendiğinde lobulüs yapıları, hücre plakları ve sinüzoidlerin kontrole benzerlik göstermesine karşın periportal aralıkta genişleme ve bağ dokusu artışı izlendi. Hepatositlerin çoğunlukla çift nukleus içerdikleri ve ayrıca perinuklear bölgelerinde de geniş aydınlık alanların varlığı dikkati çekti. Ayrıca PAS reaksiyonu uygulandığında hücrelerde glikojen birikimine bağlı olarak glikojen şapkaları oluşumları izlendi. Alkali fosfataz reaksiyonu 1.gruba göre daha pozitifti.

Elektron mikroskopu incelemesinde nukleus ve GER membranlarının kontrole benzer yapıda olmasına karşın SER membranlarının genişlediği ve glikojene benzer bir madde ile dolu olduğu saptandı. Ayrıca hücrelerde sıklıkla lipid damlalarına rastlandı. Disse aralığının 1.gruba benzer şekilde genişlediği ve çok sayıda, ince-uzun şekilli mikrovilluslarla döşeli olduğu izlendi. Safra kapillerlerinin kontrole benzerlik gösterdiği dikkat çekti.

3-THEOPHYLLINE GRUBU: Işık mikroskopik incelemede kontrol, 1.ve2.gruplara benzer lobulüs yapıları ve periportal alan da genişlemelerle, bağ dokusu artışı izlenmesine karşın karaciğer hücre plakları arasındaki sinüzoidlerde önemli genişlemeler ayırdedildi. Ayrıca hepatositlerde 2,4,6. ve 8.gruplara benzer olarak çift nukleusluluğun arttığı ve perinuklear alanda aydınlık bölgelerin varlığı dikkati çekti. Glikojen dağılımı az ve homojen olmasına karşın PAS pozitif, alkali fosfataz reaksiyonunun ise genelde negatif olmasına karşın bazı safra kapillerlerinde pozitif olduğu görüldü.

Elektron mikroskopu ile incelendiğinde hepatosit nukleusunun 1.ve 4.gruptakiler gibi çoğunlukla girinti çıkıntılar yaptığı ve kromatinden zengin olduğu saptandı. 1.gruptakiler gibi GER membranlarının zengin paketler yaptığı, SER membranlarının ise benzeri geniş boşluklar oluşturmalarına rağmen 1.gruptan farklı olarak glikojene benzer granüller içerdiği izlendi.

Bu grupta diğer gruplardan farklı olarak dikkatimizi çeken bir bulgu da,aydınlık tip ve koyu tipte hepatositlerin ortaya çıkışı idi.Aydınlık tipte çok sayıda,büyük ve kristalları belirgin mitokondrionlar yer alırken,koyu tipte az sayıda,küçük ve yoğun matriksli mitokondrionlar ayırıldı.Disse aralığında 1.ve 2.gruptakiler gibi genişleme ve çok sayıda mikrovillus görüldü.Safra kapillerlerinde ise bu gruplardan farklı olarak kontrole benzer yapı özellikleri saptandı.

4-THEOPHYLLINE SONRASI GRUBU:Işık mikroskopik incelemede periportal alan ve lobuluslarının kontrole benzer olduğu görüldü.Yalnız bazı karaciğer hücrelerinde daralmalar ve küçülmeler ile birlikte sinüzoid lumenlerinde yer yer genişlemeler dikkati çekti.Çift nukleuslu hücrelerde artış ve perinuklear aydınlık alanların varlığı 2,3,6. ve 8.gruplarla benzerlikte idi.Glikojenin özellikle vena centralis çevresindeki hücrelerde yoğunlaştığı PAS reaksiyonu ile pozitif olarak belirtildi.Alkali fosfataz reaksiyonu uygulandığında bazı hücrelerin negatif,bazılarının da pozitif reaksiyon verdiği izlendi.

Elektron mikroskopik incelemede ise,hepatosit nukleusunun girinti-çıkıntılı olduğu ve kromatinden zengin olduğu,GER ve SER membranlarının ise artmış olarak gruplar yaptığı ve SER'un boş vakuoller halinde oluşu dikkat çekici idi.3.grupta ortaya çıkan iki tip hepatositte koyu tipte olanının çoğunlukta olduğu gözlemlendi.Disse aralığı ve safra kapillerlerinin 1,2,3,ve7.gruplardakinden farklı olarak daraldığı dikkati çekti.

5-CİMETİDİNE VE THEOPHYLLINE GRUBU:Işık mikroskopunda yapılan incelemede lobulus yapılarının diğer tüm gruplar gibi kontrole benzerlik gösterdiği buna karşın periportal alanda genişleme ve bağ dokusu artışı ile 1,2,3.ve 6.gruplara benzediği saptandı.Karaciğer hücre plaklarında daralmalar ve sinüzoidlerde ise genişlemeler diğer 4,6.ve 7.gruplarda olduğu gibiydi.2.ve 4.gruplarda görüldüğü gibi vena centralis çevresindeki hücrelerde glikojen birikimi tesbit edildi.Alkali fosfataz reaksiyonu 6,7.ve 8.gruplar daki gibi negatifti.

Elektron mikroskopik incelemede hepatosit nukleusu ve GER membranları 1.gruba benzer bulundu.SER membranları ise 1,2,3.ve 4.gruplara kıyasla daralmış olarak izlendi.Mitokondrionlarda ise sayıca artış ve farklı yoğunlukta matriks görüldü.Hepatositlerde lipid damlaları artışına ve sinüzoid duvarlarında LH'lere sıklıkla rastlandı.Disse aralığının kontrole benzer yapıda olmasına karşın safra kapillerlerinde genişleme ve az sayıda mikrovillus bulundu.

6-CİMETİDİNE VE THEOPHYLLINE SONRASI GRUBU:Işık mikroskobu incelemesinde lobulus yapıları kontrole benzerlik gösterirken periportal alanda genişleme ve bağ dokusu artışı dikkati çekti.4,5.ve 7.gruplarda olduğu gibi hepatositlerde daralma ve küçülme ile birlikte sinüzoid lumenlerinde genişlemeler izlendi.Deney gruplarının çoğunda olduğu gibi hücrelerde çift nukleus varlığı ve 2,3,4.ve 8.gruplarda olduğu gibi perinuklear bölgelerde aydınlık alanlar tesbit edildi.Hepatositlerde glikojenin değişik miktarlarda homojen olarak depo edilmesi yanında,safra kapillerlerinin alkali fosfataz reaksiyonu ile negatif sonuç verdiği görüldü.

Elektron mikroskobu incelemesinde ise nukleus yapısının genelde kontrole benzerlik gösterdiği,GER membranlarının ise düzenli paketler oluşturduğu saptandı.SER membranlarında ise yer yer proliferasyon ve geniş boşluklar gözlemlendi.Mitokondrionların çoğunlukla

kontrole benzer yapıda oldukları,küçük bir kısmının ise yoğun matriks içerdiği dikkat çekti.Hepatositlerde çeşitli sayılarda lipid damlalarına rastlandı.Safra kapillerlerinde 3,5.ve 8.gruplardaki gibi genişlemeler ile birlikte az sayıda mikrovillus yapıları izlendi.

7-CİMETİDİNE SONRASI THEOPHYLLİNE GRUBU:Işık mikroskopik incelemede lobulüslerin kontrole benzerlik göstermesine karşın karaciğer hücre plaklarını oluşturan hücrelerde daralma ile birlikte sinüzoid lumenlerinde genişlemeler saptandı.Hücrelerde glikojen birikimi 5.gruba benzerlikte olup bazı hücrelerde bol,bazılarında az bulundu.Alkali fosfataz reaksiyonu ise negatif sonuç vermiştir.

Elektron mikroskopik incelemede ise kontrole benzer nukleus yapısı izlenmesine karşın GER membranlarında artış ve paketlenmeler görüldü.SER membranlarının ise yer yer genişlediği ve glikojen partiküllerinin kontrole benzer dağıldığı saptandı.Yoğun matriksli mitokondrionlarda artış dikkat çekiciydi.Disse aralığının yer yer genişlediği sinüzoid duvarında LH'nin arttığı ve safra kapillerlerinin kontrole benzer yapıda olduğu görüldü.

8-THEOPHYLLİNE SONRASI CİMETİDİNE GRUBU:Işık mikroskopunda incelendiğinde lobulüslerin kontrole benzer yapıda olduğu buna karşın yer yer sinüzoid lumenlerinin genişlediği görüldü.Hepatosit nukleuslarının büyük ve çift sayıda oluşlarının yanısıra 2,3,4. ve 6.gruplar gibi perinuklear bölgede aydınlık sahaların ortaya çıkışı dikkati çekti.Glikojen dağılımı genellikle kontrole benzerlik gösterirken 7.gruptan farklı olarak daha az homojendi.

Elektron mikroskopunda incelendiğinde genellikle nukleus yapısının kontrole benzediği izlendi.GER membranlarının 7.gruba kıyasla az sayıda gruplaşmalar yaptığı,SER membranlarının ise içlerinde granüler madde ile dolu geniş boşluklar oluşturduğu görüldü.Mitokondrionların farklı yoğunlukta matriks içerdikleri ve şişmiş oldukları dikkat çekti.7.gruptan farklı olarak Disse aralığının yer yer daraldığı izlendi.Hepatositlerde seyrek de olsa lipid damlalarına rastlandı.Safra kapillerlerinde ise genişleme ve mikrovillus sayısında bir azalma gözlemlendi.

Sonuç olarak,cimetidine ve theophylline yalnız başına verildiğinde ortaya çıkan patolojik değişikliklerin bekletilmiş gruplarda azaldığı,birlikte kullanılmaları halinde yine benzeri patolojik değişikliklerin ortaya çıktığı ve toksik tablonun tek tek verilenlerin hepsini içererek genişlediği söylenebilir.Tek tek veya birlikte kullanımın ortaya çıkardığı etkilerin bekletilmiş gruplarda bir ölçüde ortadan kalkışı,bu uygulamanın geri dönüşümlü olduğunu ve olumsuzlukların ortadan kalkabileceğini düşündürdü.

SUMMARY

Morfological changes at the liver parenchyme of the rats treated with cimetidine and theophylline were investigated at the level of light and electronmicroscopy.

In this study, 8 groups of rats were studied. These were the followings: Group given only cimetidine: group given only theophylline: group given both cimetidine and theophylline: two resting groups of these previous two groups: group pretreated with cimetidine before theophylline treatment and group pretreated with theophylline before cimetidine treatment. The degree of liver affection for each group was evaluated by comparing them with control groups.

1-CIMETIDINE GROUP: As that group was generally similar to the control group, dilations at the portal spaces and a prominent increase at the collagenous fibers content were observed. Cell cytoplasm was PAS (-) and bile canaliculi showed a negative alkaline phosphatase reaction. At electron microscopical investigations, invaginations at the nuclei which were generally double, package formations of the granular endoplasmic reticulum and empty spaces within the smooth endoplasmic reticulum were observed. Mitochondria were seemed to have a less dense matrix. In hepatocyte cytoplasm, few glycogen granules and an increasing number of lipid droplets together with lipid storage cells at the sinusoidal wall were noticed. Dilated Space of Disse and normal bile capillary structure were also observed in that group.

2-RESTING GROUP OF CIMETIDINE: Light microscopical investigation of that group revealed normal lobular structure, cell plates and sinusoids. But dilations portal spaces and an increase in connective tissue content were quite prominent while most of the hepatocytes had a double nuclei, wide clear regions at the perinuclear spaces were noticed. Glycogen caps in cell cytoplasm revealed an obvious glycogen accumulation in PAS-stained sections. Alkaline phosphatase reactions seemed to be rather positive compared to that of the first group.

At electron microscopical investigation, SER membranes were seen dilated and filled with glycogen-like material. Nucleus and GER membranes were quite normal in structure.

In cells, frequent lipid droplets were noticed. Space of Disse were similarly dilated as in group 1 and fine strands of microvilli lining them were observed. Bile canaliculi were similar to those of the control group.

3-THEOPHYLLINE GROUP: Lobular structures were similar to those of control, first and second groups. Dilations at the portal spaces, increased connective tissue and obviously dilated sinusoids were noticed at the light microscopical investigation of that group. Double nucleated hepatocytes were quite increased in number as observed in group 2, 4, 6, and 8. Although few glycogen granules showed an homogenous distribution the cell cytoplasm was PAS (+). Meanwhile, a general negative alkaline phosphatase reaction with few positively reacted bile canaliculi was also noticed.

At electron microscopical level, chromatin-rich hepatocyte nuclei making invaginations like in group 1 and 4 were observed. While GER membranes made package-like forma-

tions, SER membranes were seen with large empty spaces containing glycogen like granules as different from the first group. The main interesting finding within that group was the presence of both light and dark type hepatocytes. In light-type hepatocytes, many large mitochondria with prominent cristae were noticed. On the other hand dark type hepatocytes had small mitochondria with electron-dense matrix. Space of Disse was still dilated with many microvilli. Bile canaliculi were similar to those of the control group.

4-RESTING GROUP OF THEOPHYLLINE: Whatever portal spaces and lobules were quite similar to those of the control group, some atrophied hepatocytes and dilated sinusoidal lumens were noticed at the light microscopical level investigations of that group. Double nucleated hepatocytes increased in number and presence of light perinuclear spaces like in 2nd, 3rd, 6th and 8th groups were observed. Glycogen was quite dense within the PAS (+) cells with a peripheral location around the central vein. Alkaline phosphatase reactions were positive for some cells and negative for others.

Electron microscopical investigations revealed chromatin-rich hepatocyte nucleus with some invaginations together within as increased number of GER and SER membranes within the cell cytoplasm. SER were observed as empty vacuoles. Dark-type hepatocytes were in majority. Space of Disse and bile canaliculi, as different from 1st, 2nd, 3rd and 7th groups, were observed narrowed.

5-CIMETIDINE AND THEOPHYLLINE GROUP: Light microscopical investigations revealed a normal lobular structure, dilated Space of Disse and increased, connective tissue as observed in 1st, 2nd, 3rd and 6th groups. Atrophied hepatocytes plates, dilated sinusoids and glycogen accumulation at the cells with a peripheral location around the central vein were also noticed. Alkaline phosphatase reaction was negative as in 6th, 7th and 8th groups.

At electron microscopic investigations, although hepatocyte nucleus and GER membranes were similar to those of the 1st group, SER membranes were seen narrowed compared to 1st, 2nd, 3rd and 4th groups. Mitochondria were increased in number with variable matrix densities lipid droplets in hepatocytes and Fat-stored cells (FC) at the sinusoidal walls were found frequently. While Space of Disse was in normal structure, bile canaliculi with few microvilli were seen dilated.

6-RESTING GROUP OF CIMETIDINE AND THEOPHYLLINE: Light microscopical observation revealed a normal lobular structure, and dilated portal spaces with an increased connective tissue content. Atrophied hepatocytes and dilated sinusoidal lumens were observed as in 4th, 5th and 7th groups. Double-nucleated hepatocytes and light areas at the perinuclear spaces were still noticed as in 2nd, 3rd, 4th and 8th groups. Glycogen was stored homogeneously in different quantities. Bile canaliculi reflected a negative alkaline phosphatase reaction. Normal nuclear structure, uniform arrangement of GER membranes and proliferated SER membranes with large empty spaces were observed at electron microscopical level investigation. Although majority of the mitochondria, seemed to be

normal, few of them was observed with a dense matrix. Lipid droplets within the hepatocytes and dilated bile canaliculi with few microvilli as in 3rd, 5th and 8th group were also revealed in that groups.

7-GROUP TREATED WITH THEOPHYLLINE FOLLOWING CIMETIDINE: At light microscopical investigations, in spite of a normal lobular structure, hepatocytes were atrophied together with dilated sinusoidal lumens. Glycogen accumulation was abundant in some hepatocytes and scarce in others. Alkaline phosphatase reaction was negative.

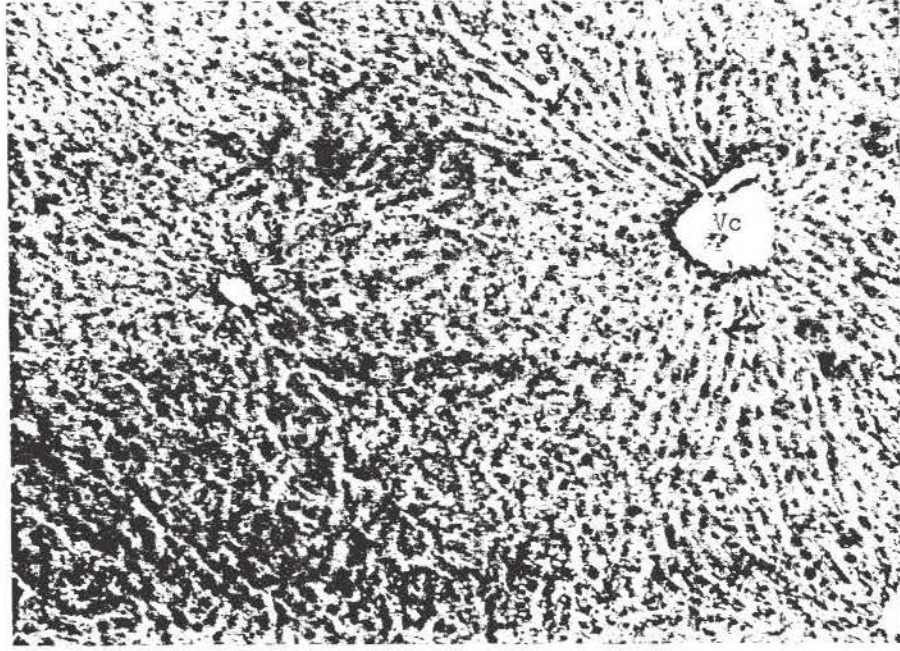
At electron microscopical level, a normal nuclear structure, and increased number of GER membranes were seen. SER membranes were again dilated. Glycogen showed a normal distribution. Increased number of mitochondria with dense matrix, dilated Space of Disse and FC and augmentation in FC number at the sinusoidal wall were among the other findings. Bile canaliculi were similar to those of the control group.

8-GROUP TREATED WITH CIMETIDINE FOLLOWING THEOPHYLLINE TREATMENT: Light microscopical investigations revealed a normal lobular structure and dilated sinusoidal lumens. Large hepatocyte nuclei were generally double with light perinuclear spaces as in 2nd, 3rd, 4th and 6th groups. Glycogen showed a distribution pattern similar to that of the control group. But it was less homogeneous than the 7th group.

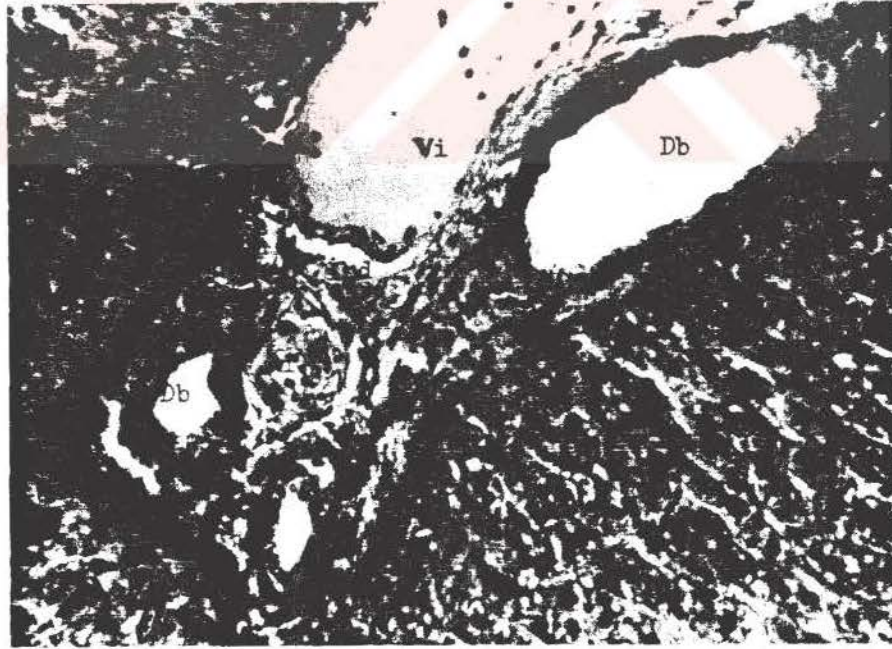
At electron microscopical level, nuclear structure was similar to that of the control group. While GER membranes showed a scarce grouping pattern, SER membranes were observed making large empty spaces filled with a granular material. Swollen mitochondria had a matrix content with variable densities. Scarce lipid droplets at the hepatocytes, narrowed Space of Disse as different from 7th group, and dilated bile canaliculi with decreased number of microvilli were also noticed in that group.

As a result, it may conclude that pathological changes occurred when cimetidine and theophylline were administered alone seem to be decreased at the resting groups of these two drugs. When cimetidine and theophylline were used together, similar pathological changes occurred with an enlarged toxic effect. As these effects seemed to be disappear in some degree in resting groups.

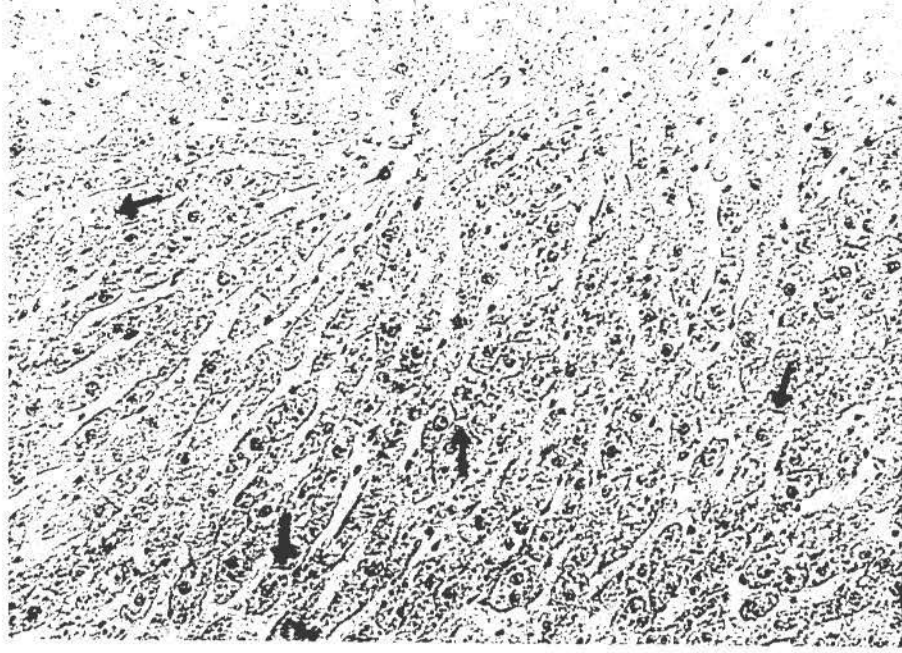
We think that application was reversible and negative effects might be eliminated.



Resim 1- Kontrol grubuna ait sıçan karaciğer lobulüslerini gösteren ışık mikrofotografı. Vc: Vena centralis, Ok: Sinüzoidler. Boya: PAS ve Haemalaun (H1) Büyütme X80



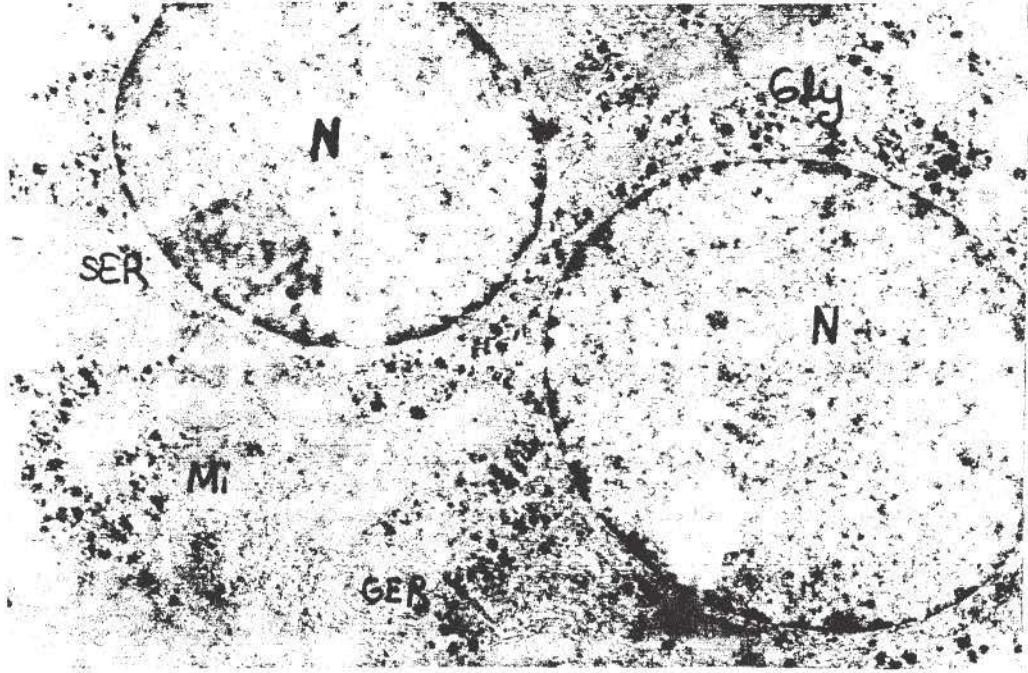
Resim 2- Kontrol sıçan karaciğer lobulüsleri arasında bir periportal alan. İbd: interlobüler bağ dokusu, Vi: Vena interlobularis, Db: Ductuli bilişeri, Ai: Arteria interlobularis, Ok: hepatosit plakları arasında bir sinüzoid görülmektedir. Boya: PAS+H1 Büyütme X200



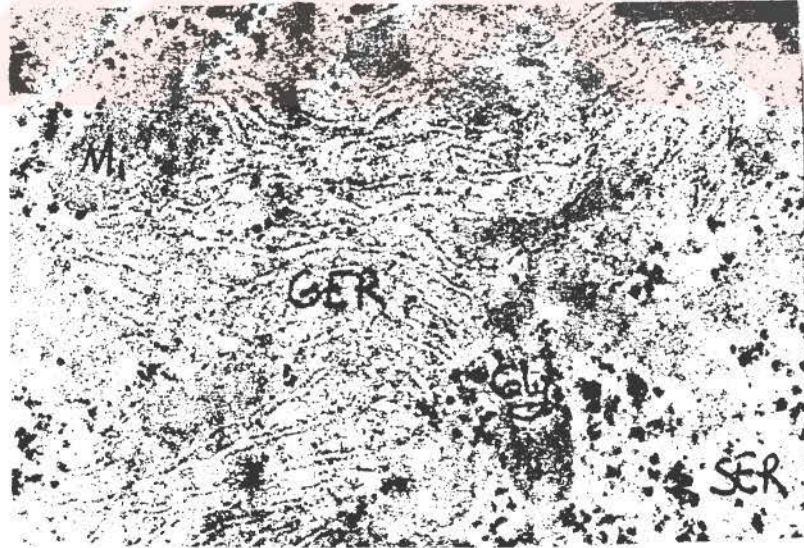
Resim 3- Alkali fosfataz reaksiyonu uygulanmış kontrol sıçan karaciğer hücreleri arasındaki safra kapillerlerinin siyahlatılmış olarak görünüşü (oklar).
Boya:Gomori'nin kalsiyum-kobalt metodu (KKM)
Büyütme x 160



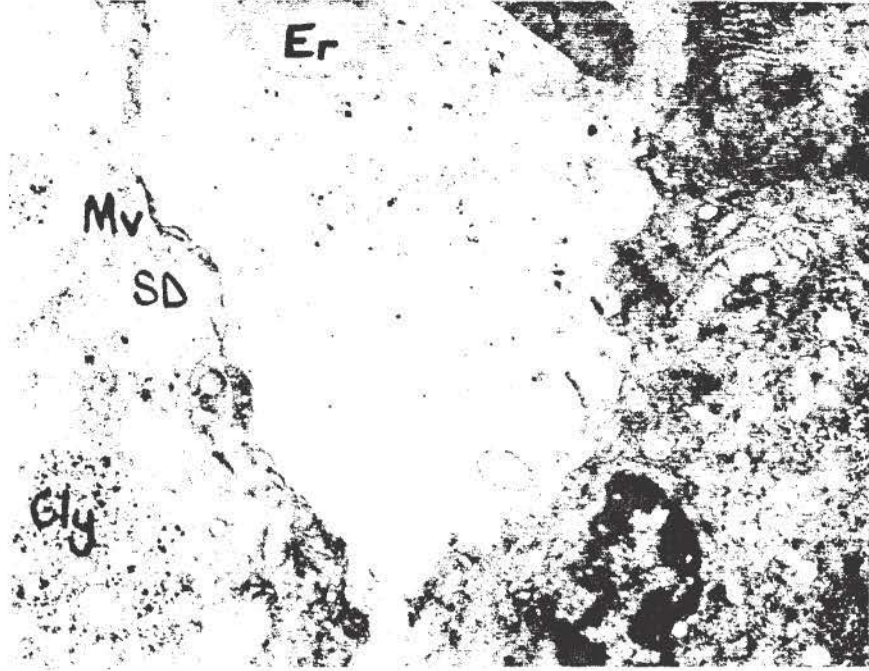
Resim 4- Alkali fosfataz reaksiyonu uygulanmış kontrol sıçan karaciğer hücre plakları ve safra kapillerleri (oklar) görülmekte.
Boya:Gomori KKM
Büyütmex500



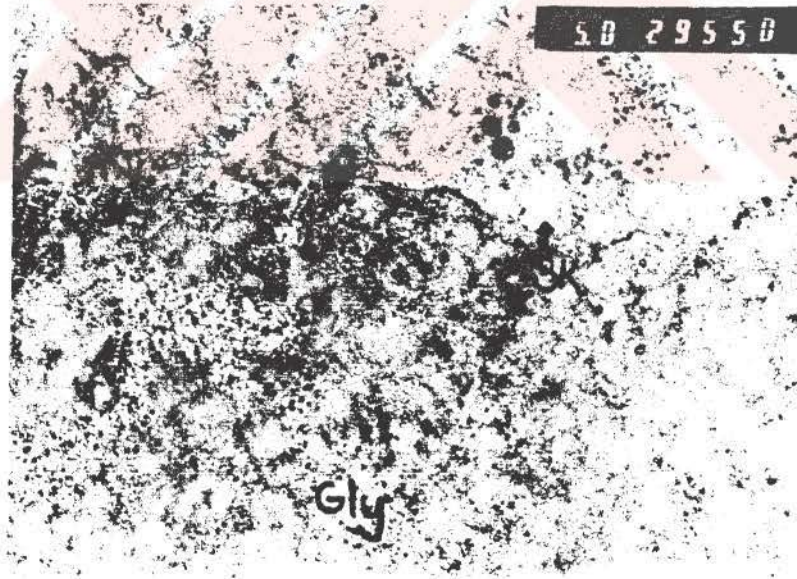
Resim 5- Kontrol grubu sıçan karaciğeri elektron mikrografında çift nukleuslu (N) bir hepatosit görülmektedir. GER: Granüllü endoplazmik retikulum, SER: Düzyüzlü endoplazmik retikulum Mi: Mitokondri, Gly: Glikojen.
Büyütme x 12 240



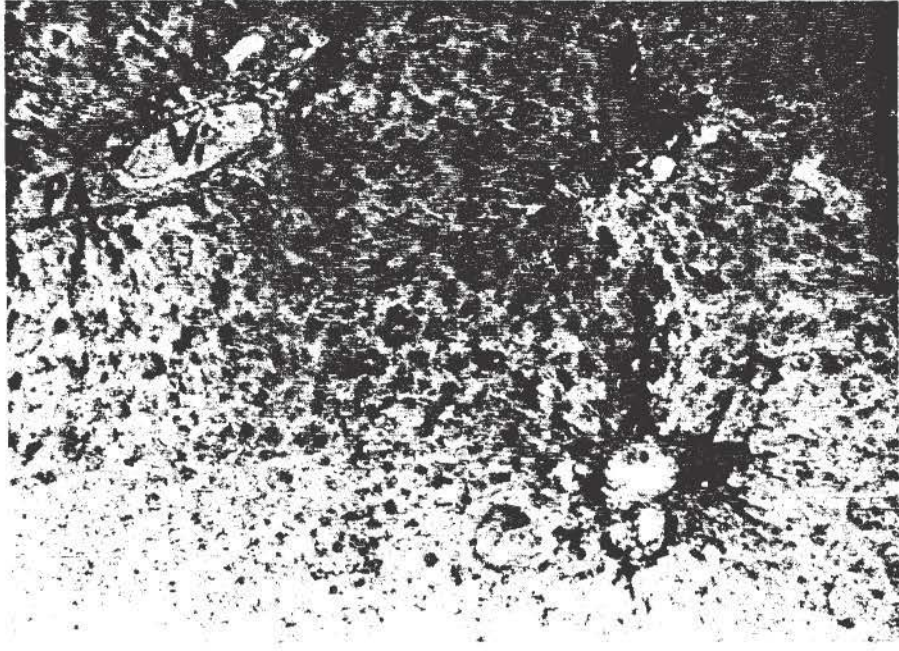
Resim 6- Kontrol grubu sıçan hepatositinin ultrastrüktürü. GER: Granüllü endoplazmik retikulum, SER: Düzyüzlü endoplazmik retikulum, Mi: Mitokondri, Gly: Glikojen.
Büyütme x 18 200



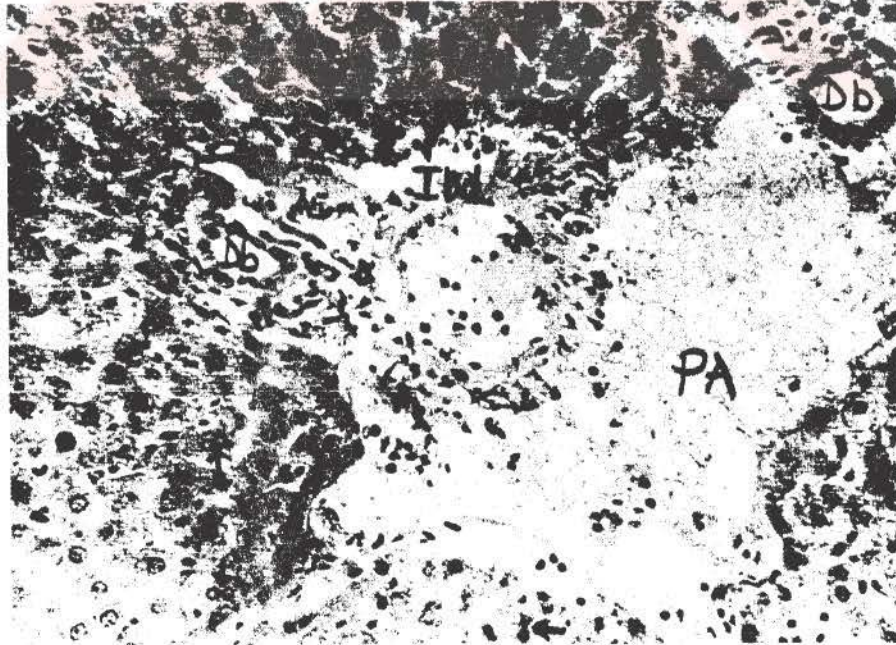
Resim 7- Kontrol grubuna ait sıçan karaciğer dokusu elektron mikrog-
rafında sinüzoid duvarı (SD) görülüyor.Gly:Glikojen,Er:Eritrosit
Büyütme x 8 500 Mv:Mikrovillus



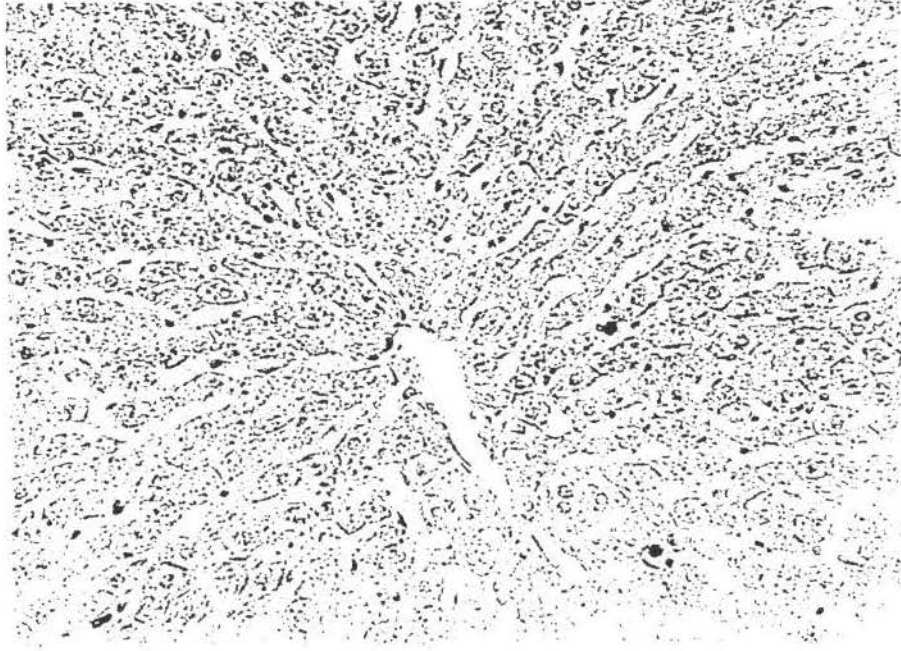
Resim 8- Kontrol grubu sıçan karaciğer dokusunda iki hepatosit ara -
sındaki safra kapileri(SK) izlenmekte;Gly:Glikojen
Büyütmex8 500



Resim 9- Cimetidine uygulanmış sıçan karaciğer lobulüslerinden alınan ışık mikrofotografisi izlenmektedir. PA: Periportal alan, Vi: Vena interlobularis.
Boya: PAS+H1.
Büyütme X80



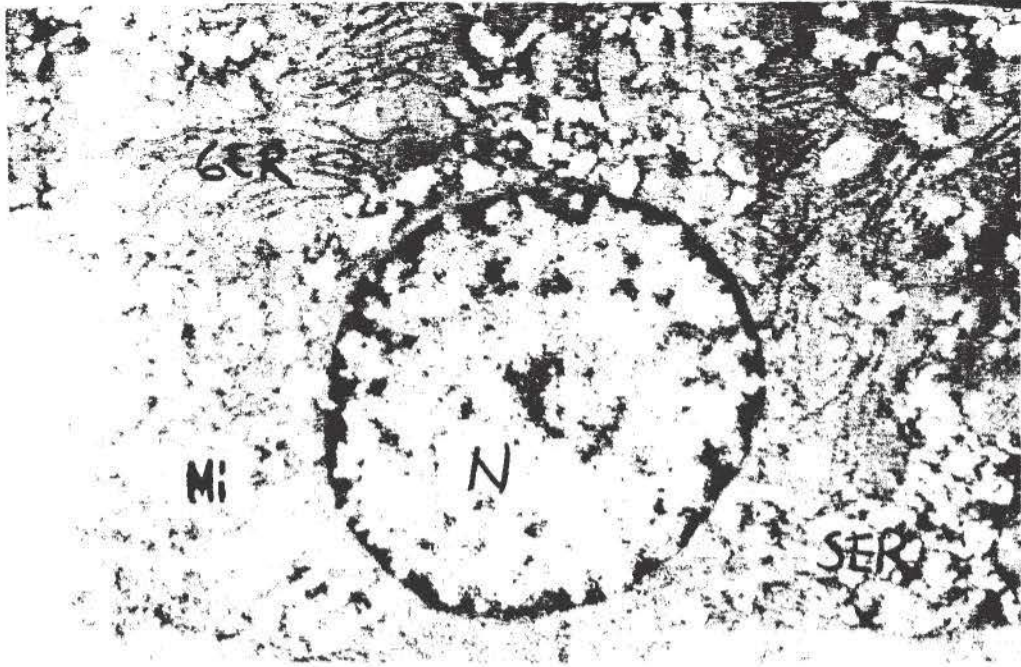
Resim 10- Cimetidine grubundaki sıçan karaciğer lobulüsleri arasındaki bağ dokusu (İbd) artmış olarak bir periportal aralık (PA) görülmektedir. Ai: Arteria interlobularis, Db: Ductuli biliferi
Boya: PAS+H1
Büyütme X200



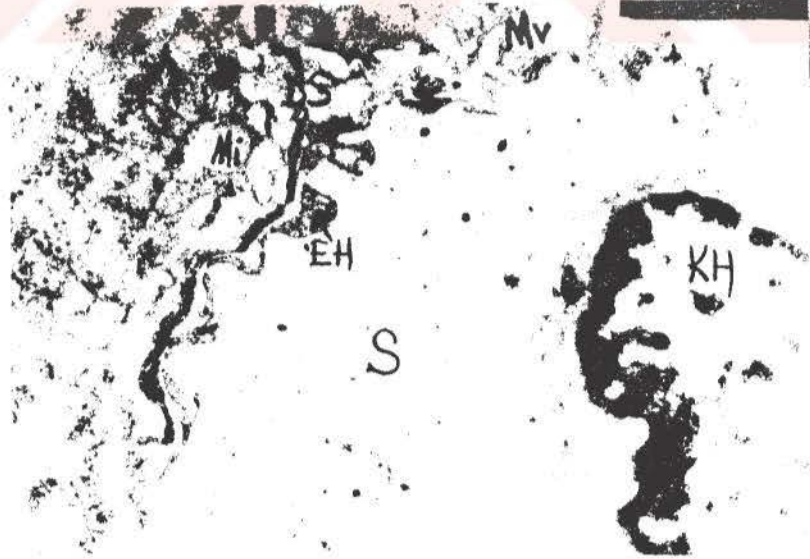
Resim 11- Cimetidine grubuna ait sıçan karaciğer klasik lobulüsünün ışık mikrofotografisi.
Boya:Gomori KKM
Büyütme x 160



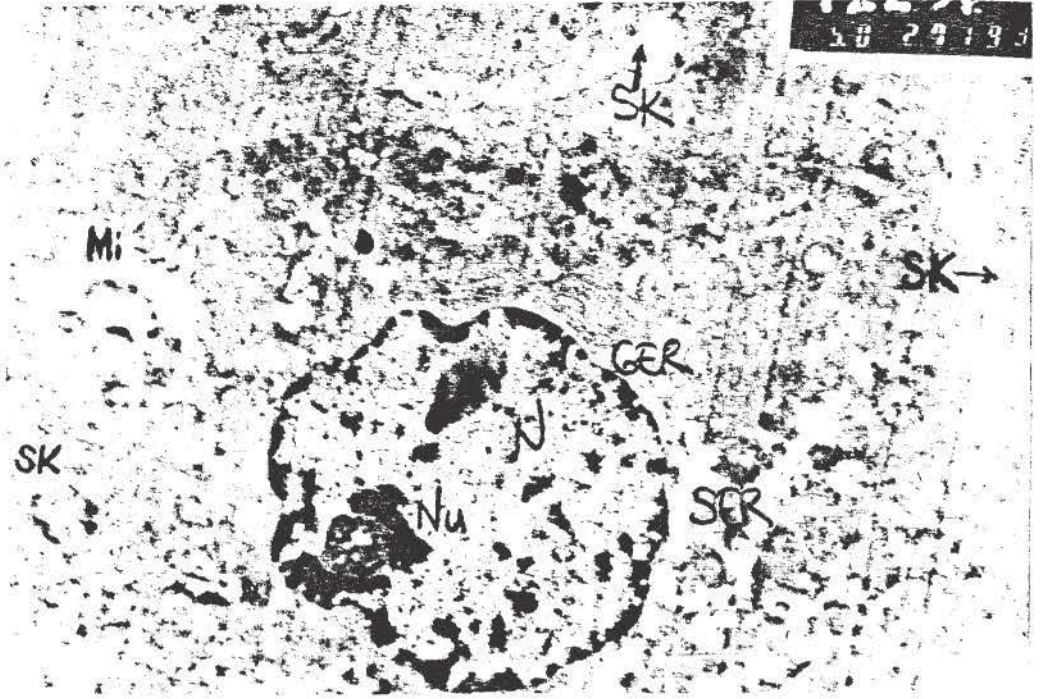
Resim 12- Cimetidine grubuna ait karaciğerin alkali fosfataz reaksiyonunun negatif olduğunu gösteren ışık mikrofotografisi.Vc:Vena centralis.
Boya:Gomori KKM
BüyütmeX500



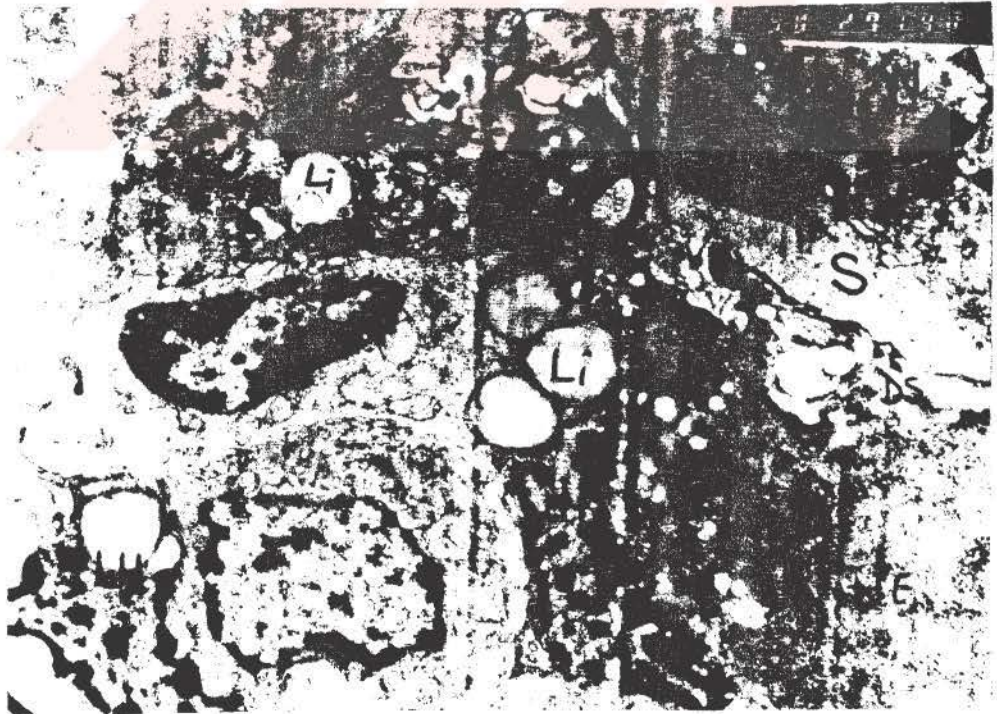
Resim 13- Cimetidine uygulanmış sıçan karaciğer dokusundan bir hepatositin elektron mikrografı. N:Nucleus, GER:Granüllü endoplazmik retikulum, SER:Düzyüzlü endoplazmik retikulum, Mi:Mitokondri. BüyütmeX11 560



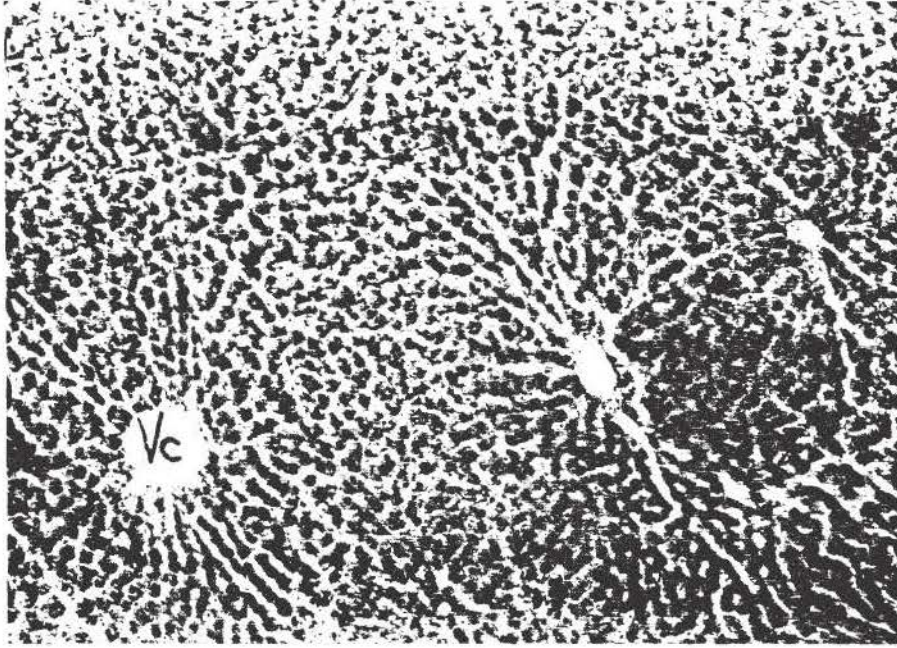
Resim 14- Cimetidine grubuna ait sıçan karaciğeri ince yapısında sinüzoid (S) ve Disse aralığı (DS) görülmektedir. EH:Endocelial hücre, KH:Kupffer hücresi. Mi:Mitokondri, Mv:Mikrovilli. BüyütmesiX11 500



Resim 15- Cimetidine grubuna ait sıçan karaciğeri hepatositinde safra kapillerleri (SK),Granüllü endoplazmik retikulum (GER), Nucleus (N),Nucleolus (Nu),Düzyüzlü endoplazmik retikulum (SER) ve Mitokondri (Mi) görülmektedir. BüyütmeX8 500

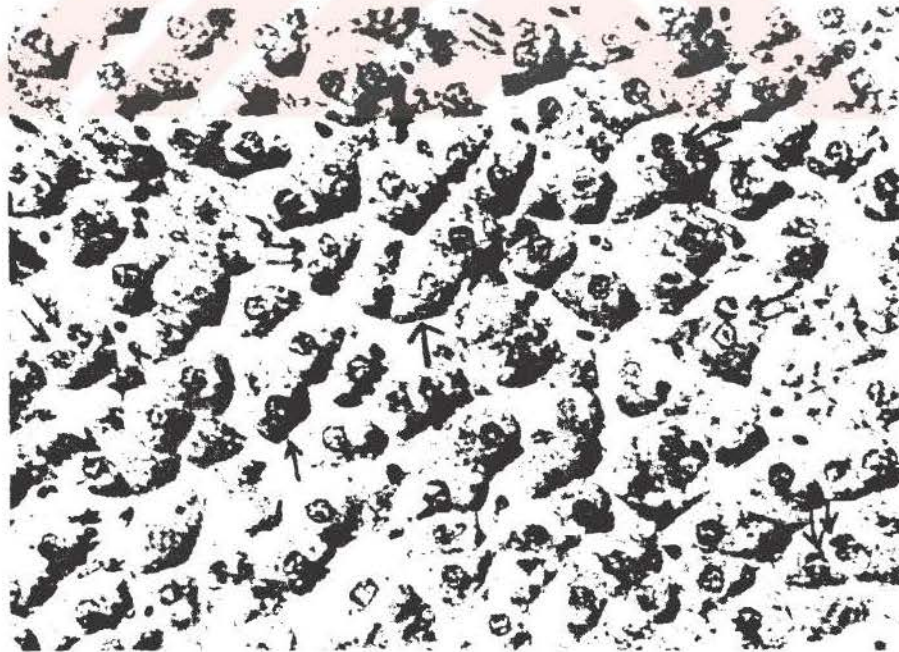


Resim 16- Cimetidine uygulanan sıçan karaciğer hücre plakları arasındaki sinüzoid yapısını (S) ve lipid depo eden hücreleri (LH) gösteren elektron mikrograf. He:Hepatosit,N:Nucleus,Li:Lipid DS:Disse aralığı,Er:Eritrosit. BüyütmeX8 500

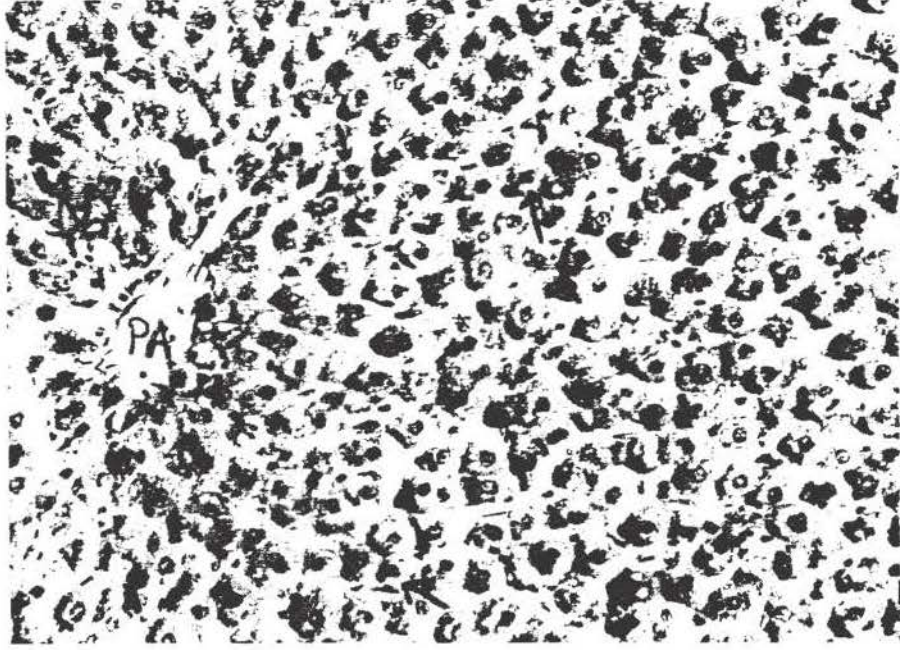


Resim 17- Cimetidine sonrası grubuna ait sıçan karaciğer lobulüslerini gösteren ışık mikrofotografisi.Vc:Vena centralis

Boya: PAS+H1
Büyütme x80



Resim 18- Cimetidine sonrası grubu sıçan karaciğerine ait hepatositler görülmektedir.Ok:Glikojen şapkası.Oklar:çift nukleuslu hücreler
Boyası: PAS+H1
Büyütme x500

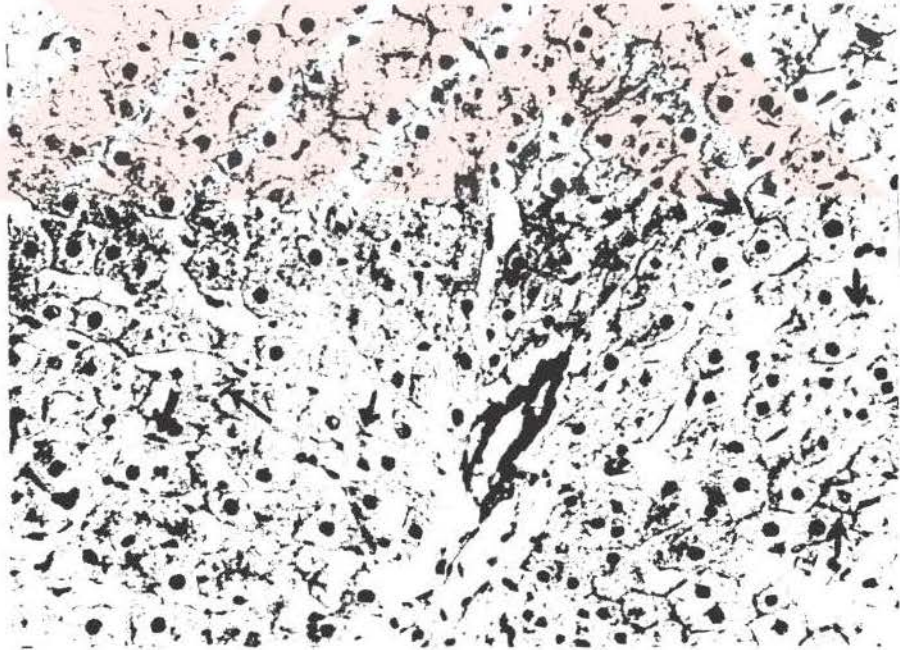


Resim 19- Cimetidine sonrası grubu sıçanlarına ait karaciğer lobulüsünün periportal alanı (PA) ve çevresi görülmektedir.Db:

Ductuli biliferi, Oklar: nucleus periferindeki aydınlık alanları göstermektedir.

Boya: PAS+H1

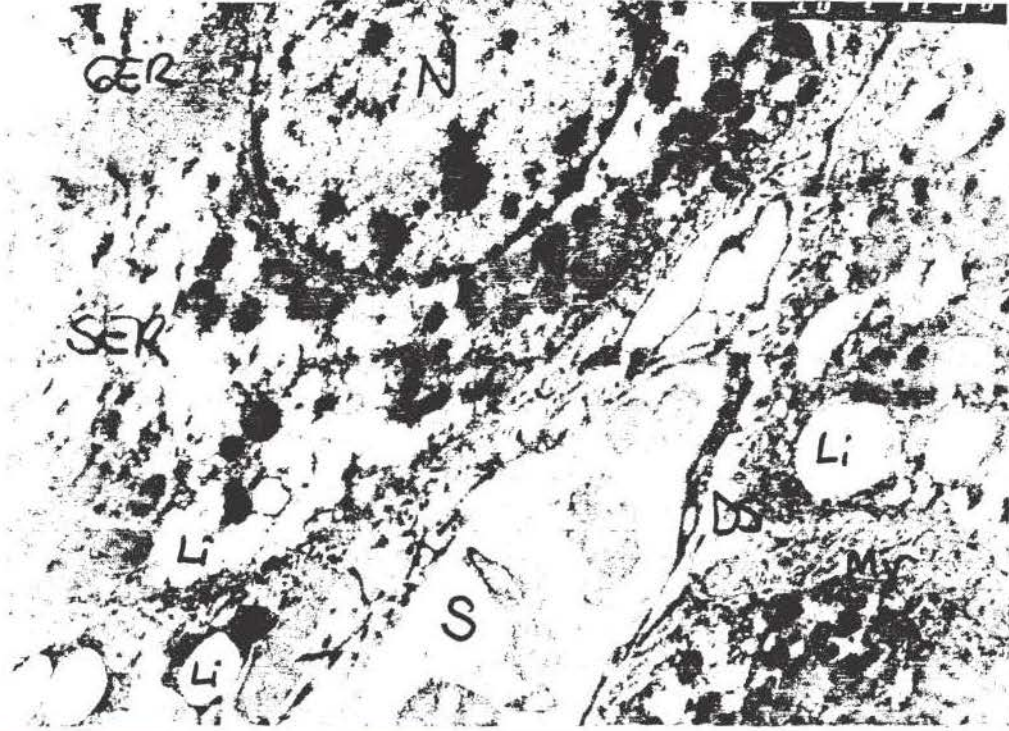
Büyütme X200



Resim 20- Cimetidine sonrası grubuna ait sıçan karaciğer dokusuna uygulanan alkali fosfataz reaksiyonu ile yer yer siyahlatılmış safra kapillerleri görülmektedir(oklar).

Boya: Gomori-KM

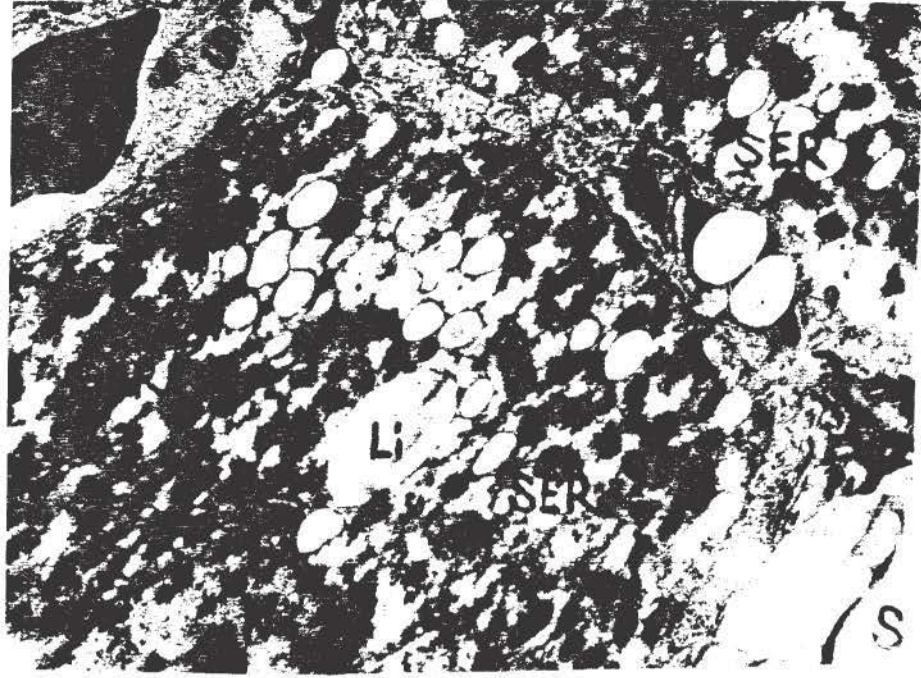
Büyütme X200



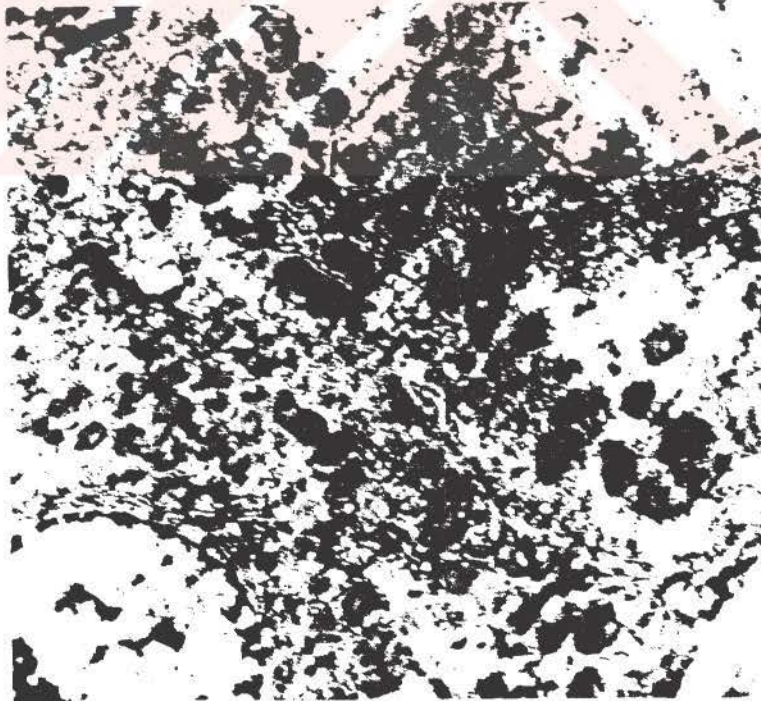
Resim 21- Cimetidine sonrası grubu sıçan karaciğer elektron mikrogra-
fında sinüzoid(S),Disse aralığı (DS) ve parenkim hücresinin
bir kısmı görülmektedir.N:Nucleus,GER:Granüllü endoplazmik
retikulum,SER:Düzyüzlü endoplazmik retikulum,Mi:Mitokondri
Mv:Mikrovilli ve Li:Lipid.
BüyütmeX8 500



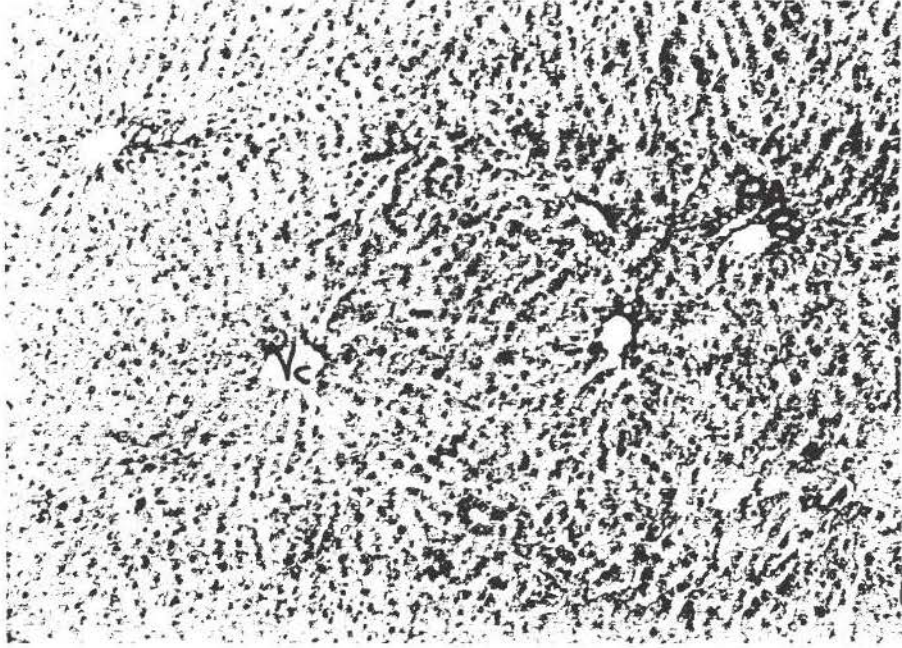
Resim 22- Daha büyük büyütmede,cimetidine sonrası grubuna ait sıçan
karaciğer hepatositlerindeki lipid birikimi ile sinüzoid (S)ve
Disse aralığını (DS) gösteren elektron mikrografı.N:Nucleus,
GER:Granüllü endoplazmik retikulum,SER:Düzyüzlü endoplazmik
retikulum,Mi:Mitokondri,Mv:Mikrovilli,Li:Lipid.
BüyütmeX12 300



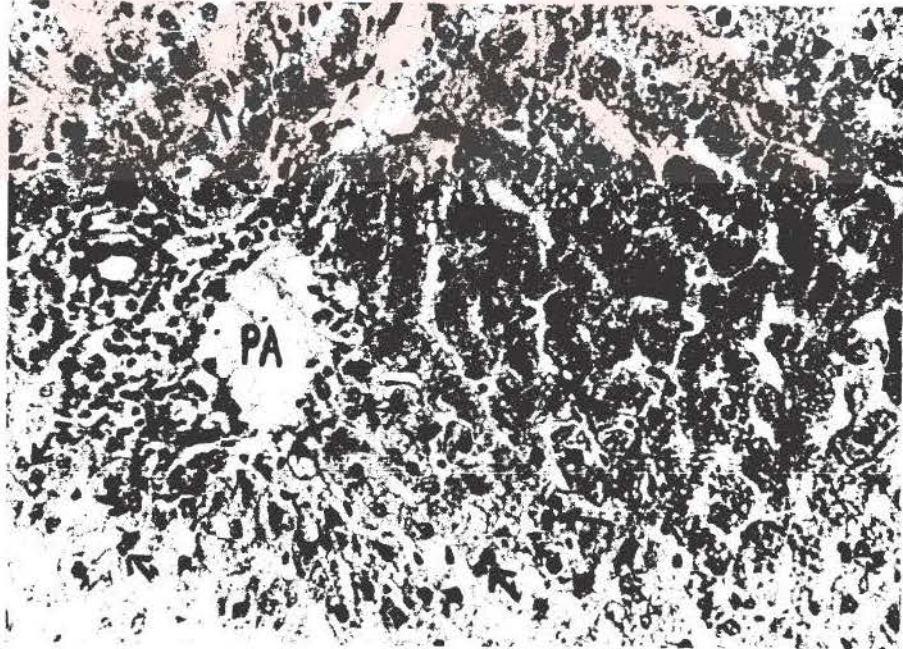
Resim 23- Cimetidine sonrası grubu sıçanlarına ait bu elektron mikrog-
rafında hepatositler ve sinüzoid (S) görülmektedir. N: Nucleus
GER: Granüllü endoplazmik retikulum, SER: Düzyüzlü endoplazmik
retikulum, Mi: Mitokondrium, Li: Lipid, Er: Eritrosit.
Büyütme X 500



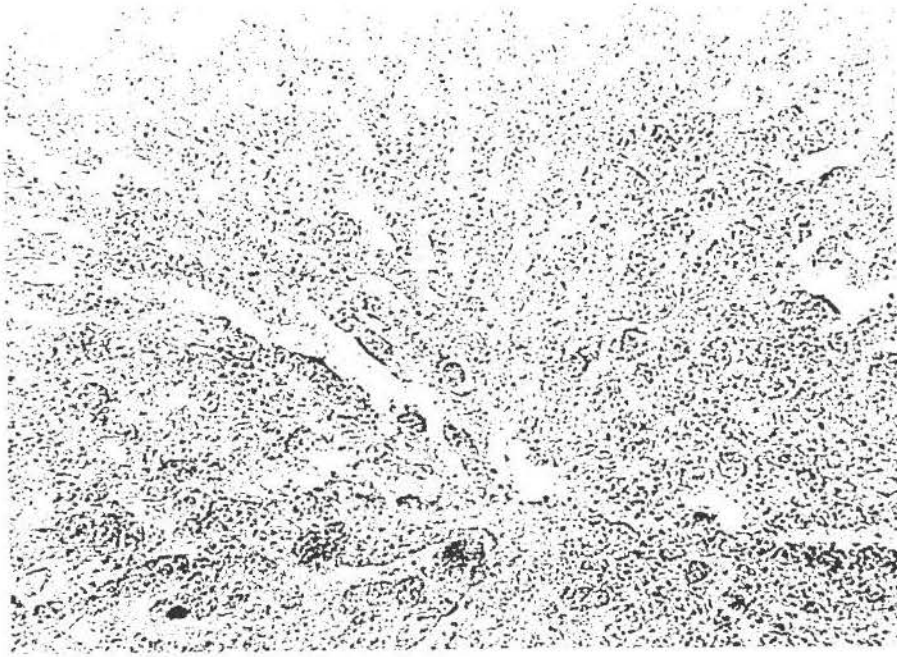
Resim 24- Cimetidine sonrası bekletilen sıçanların hepatositleri ara-
sındaki safra kapileri görülmektedir (SK).
Büyütme X 500



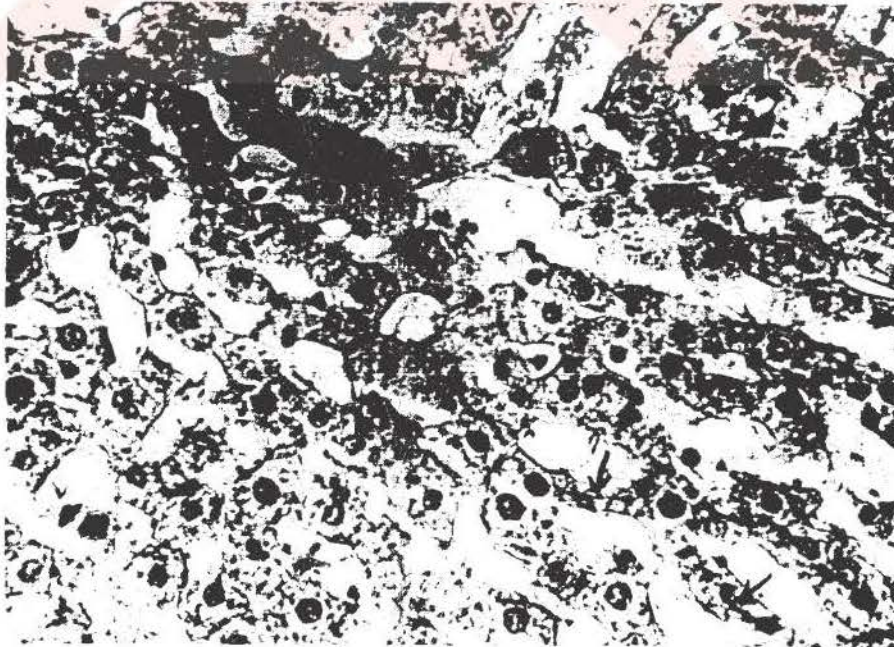
Resim 25- Theophylline grubuna ait sıçan karaciğer lobulüslerinin ışık mikrofotografisi. PA: Portal alan, Vc: Vena centralis
Büyütme X80 Boya: PAS+H1



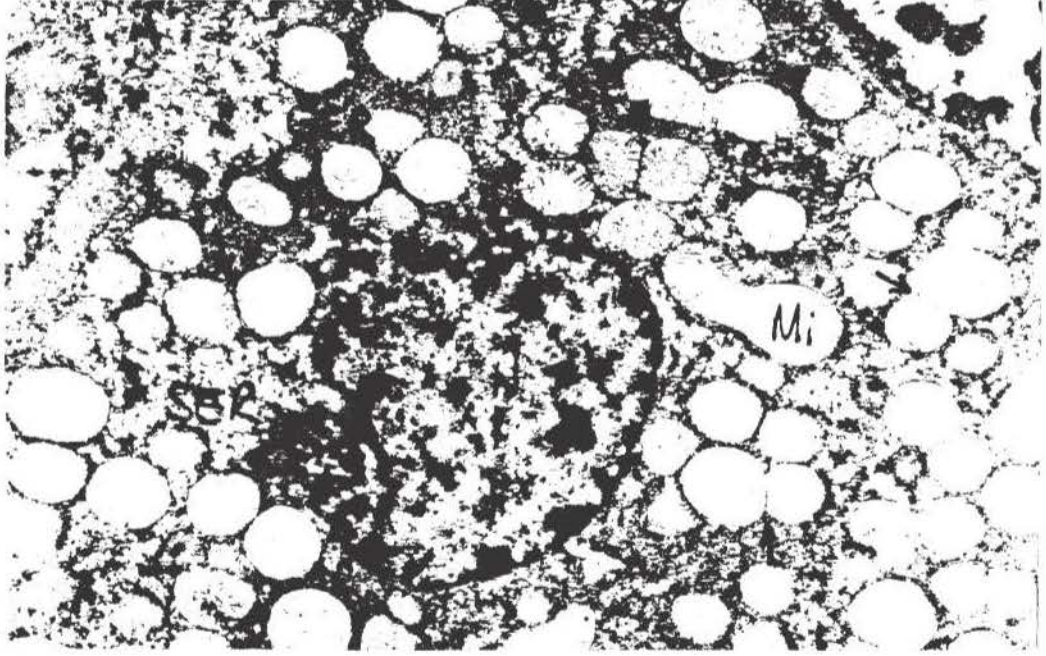
Resim 26- Theophylline grubuna ait karaciğer lobulüslerinden portal alan (PA) ve çevresinde parenkim hücre plakları gözlenmektedir, oklar: çift nukleuslu hücreler
Boya: PAS+H1
Büyütme X200



Resim 27- Theophylline grubu sıçanlarına ait karaciğer lobulüsünün ışık mikrofotografisi
Boya:Gomori-KKM
Büyütme x 200



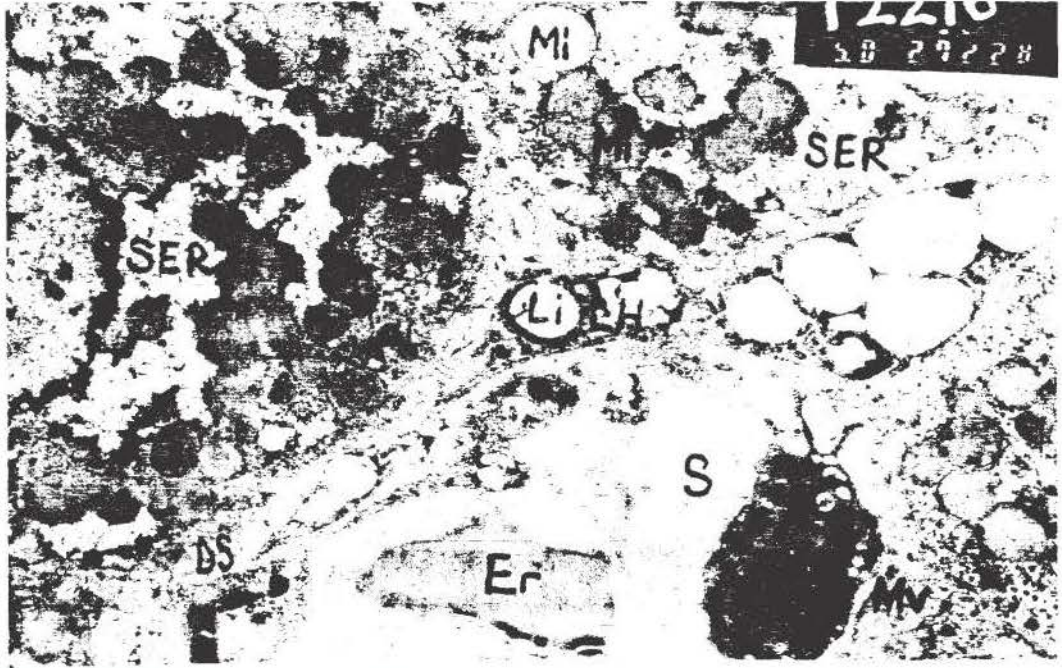
Resim 28- Alkali fosfataz reaksiyonu uygulanmış theophylline grubuna ait sıçan karaciğer lobulüsü ve hücre plakları görülmekte.
Boya:Gomori-KKM
Büyütme x 500
Oklar:Safra kapileri



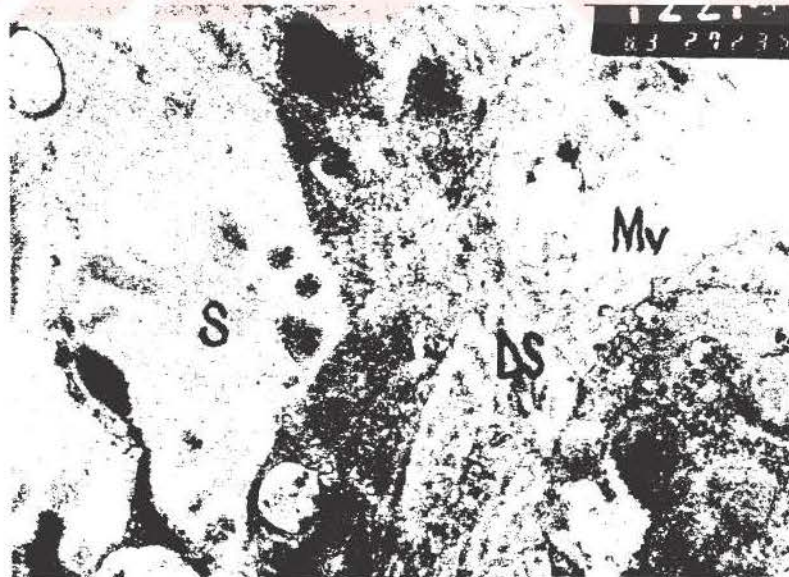
Resim 29- Theophylline uygulanmış sıçan karaciğeri elektron mikrografı. N:Nucleus, GER:Granüllü endoplazmik retikulum, SER:Düzyüzlü endoplazmik retikulum. Mi:Mitokondri, Oklar:Boğumlanmakta olan mitokondrionlar.
Büyütme X8 500



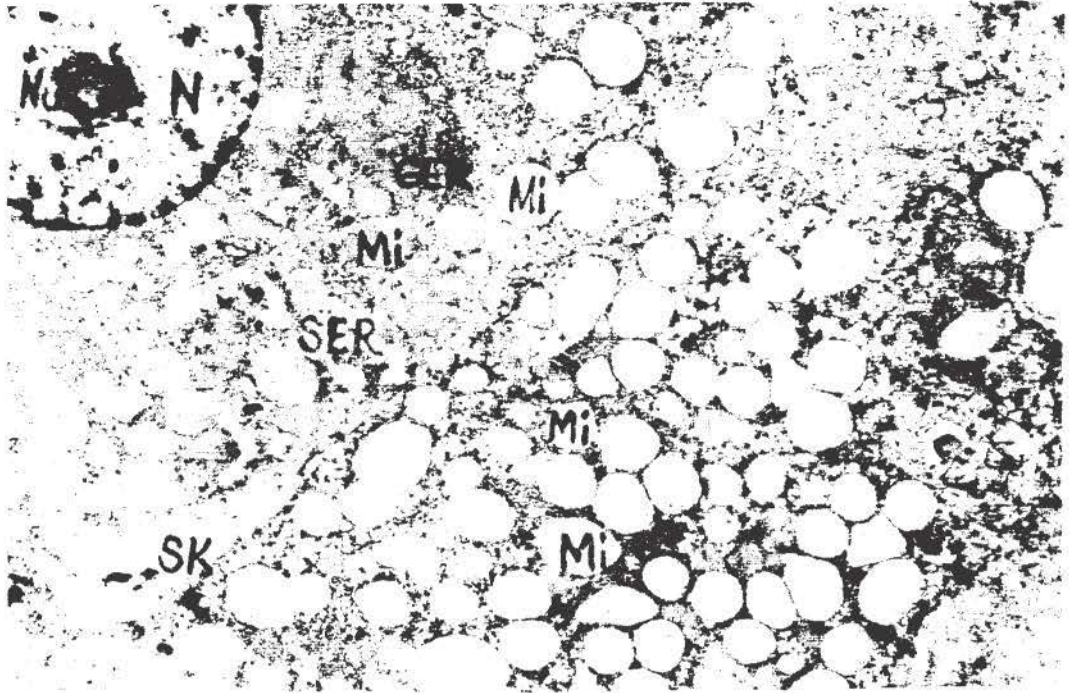
Resim 30- Theophylline grubu sıçanlarına ait bir hepatositin ince yapısı görülmektedir. N:Nucleus, Nu:Nucleolus, GER:Granüllü endoplazmik retikulum, SER:Düzyüzlü endoplazmik retikulum, Mi:Mitokondri
Büyütme X8 500



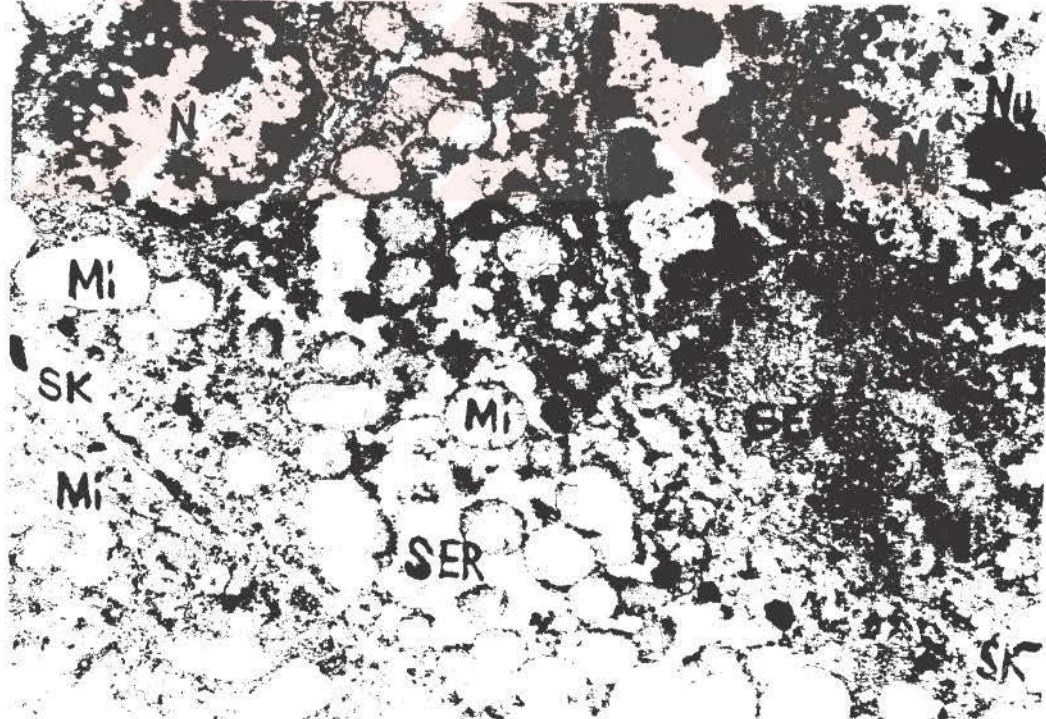
Resim 31- Theophylline uygulanmış sıçan karaciğeri ince yapısında sinüzoid (S) ve Disse aralığı (DS) görülmektedir. Mv: Mikrovilli
Mi: Mitokondri, Er: Eritrosit, SER: Düzyüzlü endoplazmik retikulum, LH: Lipid depo eden hücre, Li: Lipid
Büyütme $\times 8\ 500$



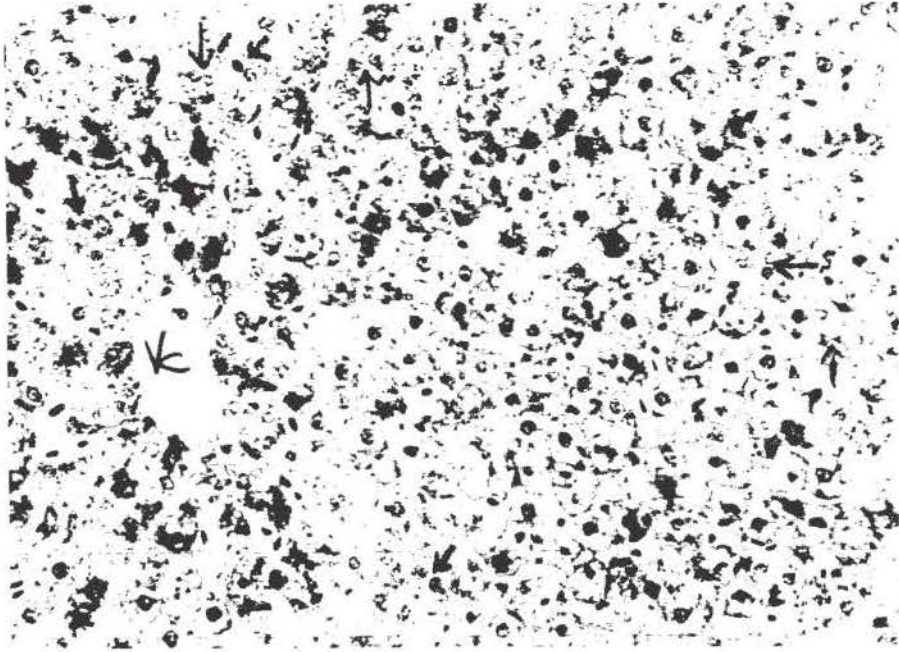
Resim 32- Theophylline uygulanmış sıçan karaciğer dokusu ince yapısında daha büyük büyütme ile sinüzoid (S) ve Disse aralığında (DS) mikrovilluslar görülmektedir. Mi: Mitokondri.
Mv: Mikrovillus
Büyütme: $\times 11\ 500$



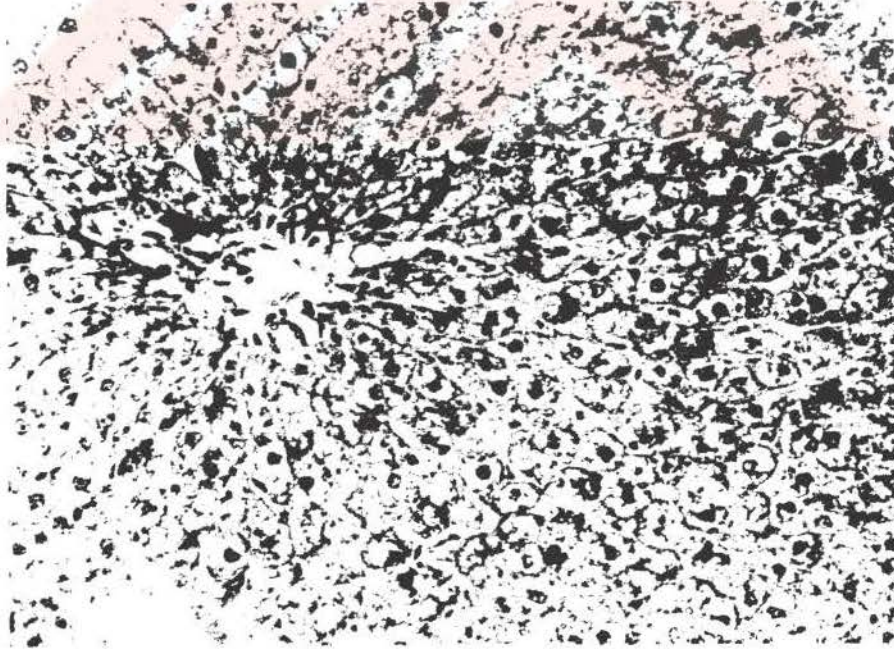
Resim 33- Theophylline grubu sıçan karaciğerine ait bu elektron mikrog-
rafında mitokondri (Mi) matrikslerinin yoğunluk farkına göre
ayırılabilen iki hepatosit görülmektedir. N:Nucleus, Nu:Nuc-
leolus, GER:Granüllü endoplazmik retikulum, SK:Safra kapileri
BüyütmeX8 500



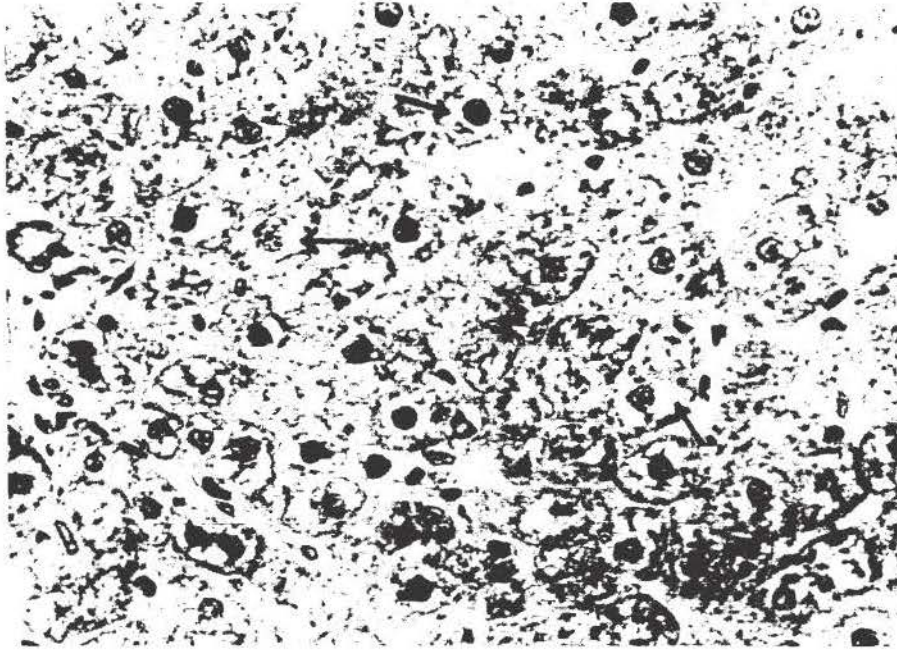
Resim 34- Theophylline grubu sıçanlarına ait karaciğer elektron mikrog-
rafı. N:Nucleus, Nu:Nucleolus, GER:Granüllü endoplazmik retiku-
lum, SER:Düszylü endoplazmik retikulum, Mi:Mitokondri, SK:Safra
kapileri
BüyütmeX8 500



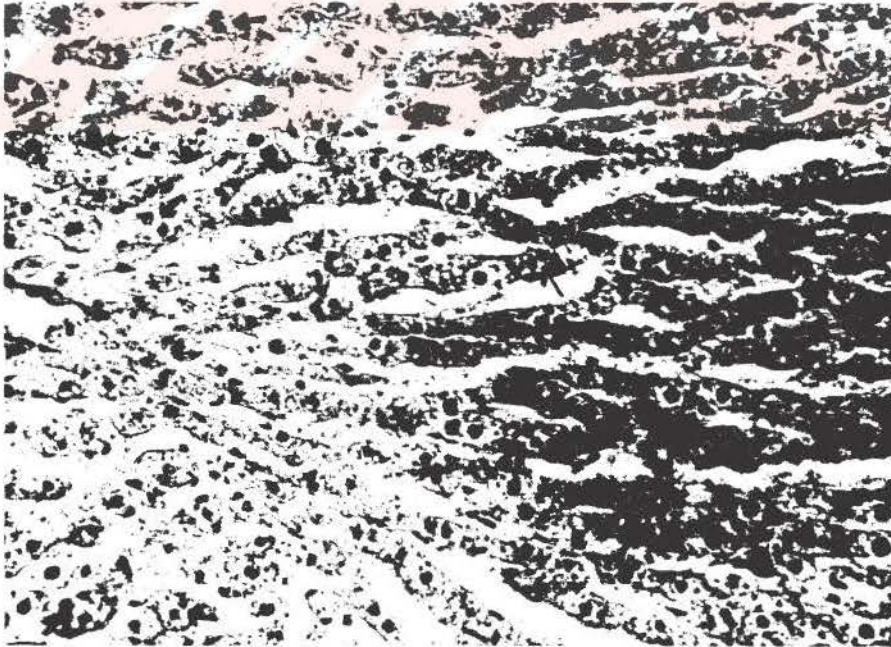
Resim 35- Theophylline sonrası grubu sıçanlarına ait karaciğer lobulüsünün ışık mikrofotografı. Vc: Vena centralis, PA: Portal alan
Boya: PAS+H1
Büyütme $\times 200$



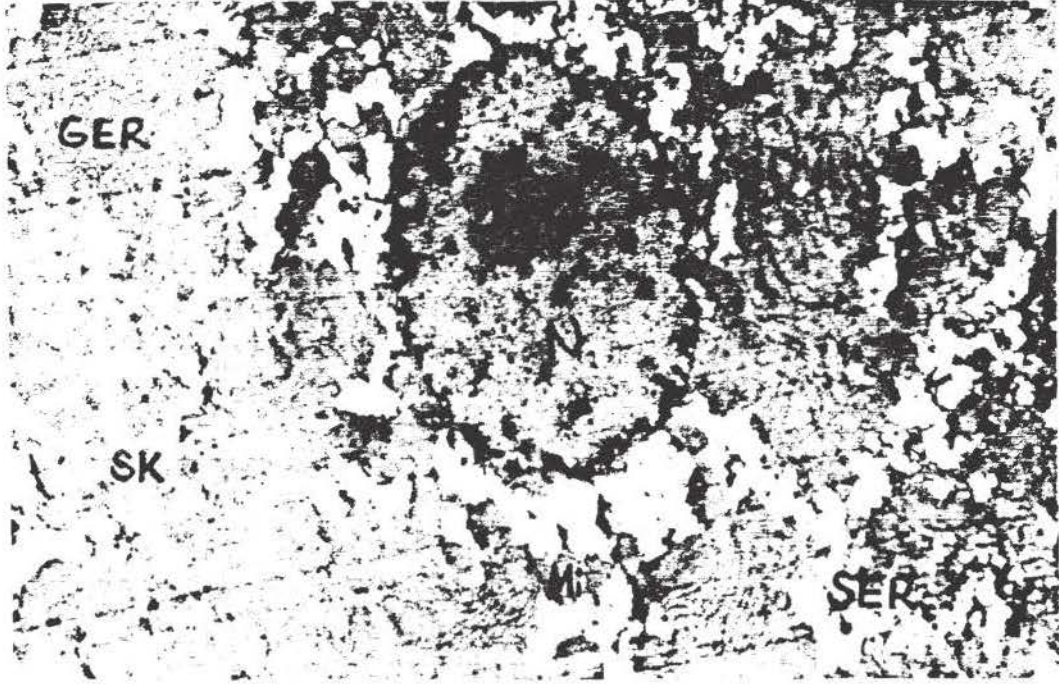
Resim 36- Theophylline sonrası grubuna ait sıçan karaciğer lobulüsünde portal alan (PA) ve hücre plakları görülmektedir.
Boya: PAS+H1
Büyütme $\times 200$



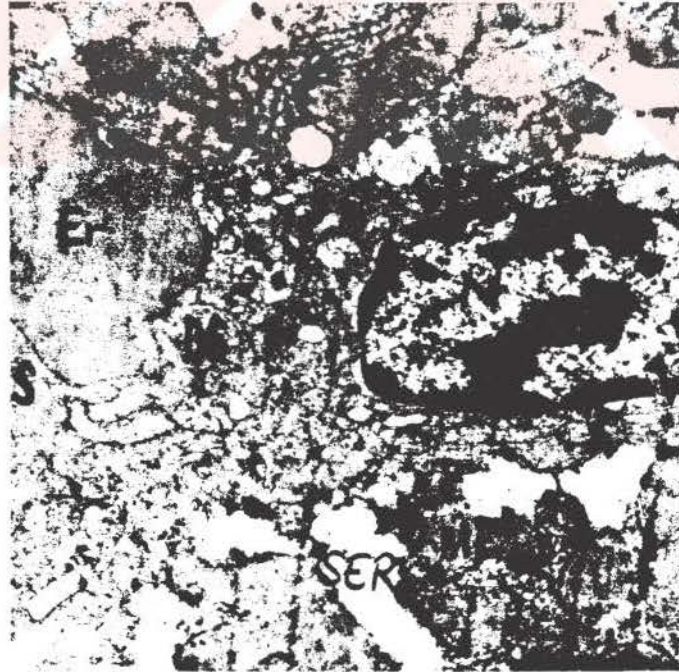
Resim 37- Daha büyük büyütmede theophylline sonrası grubu sıçanına ait karaciğer lobülü. Ok: nucleus etrafındaki aydınlık alanları göstermektedir.
Boya: PAS+H1
Büyütme X500



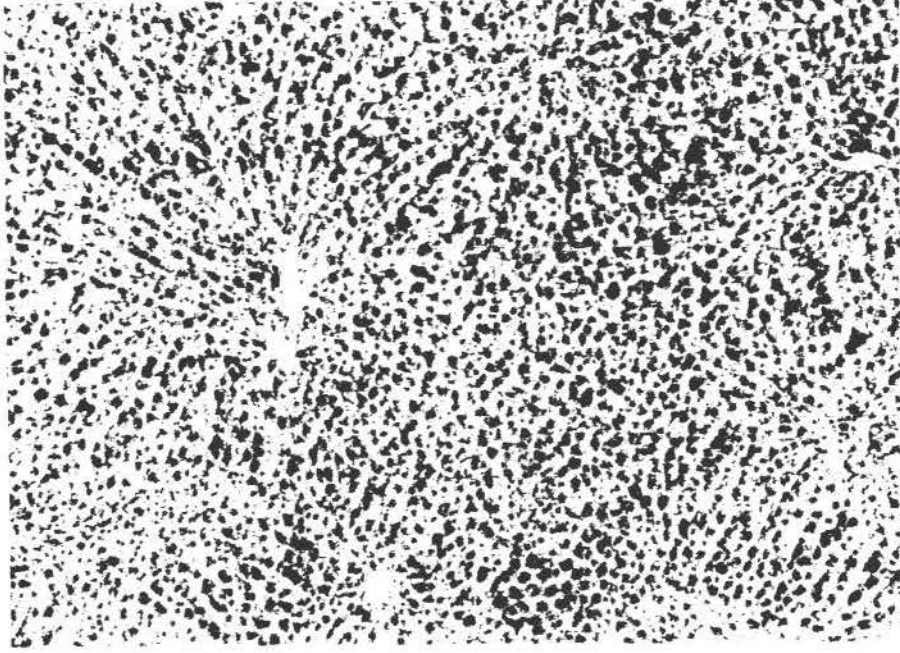
Resim 38- Theophylline sonrası grubu sıçan karaciğerine uygulanan alkali fosfataz reaksiyonunun negatif sonuç verdiğini gösteren ışık mikrofotografı. Oklar: çift nukleuslu hücreler.
Boya: Gomori-KKM
Büyütme X160



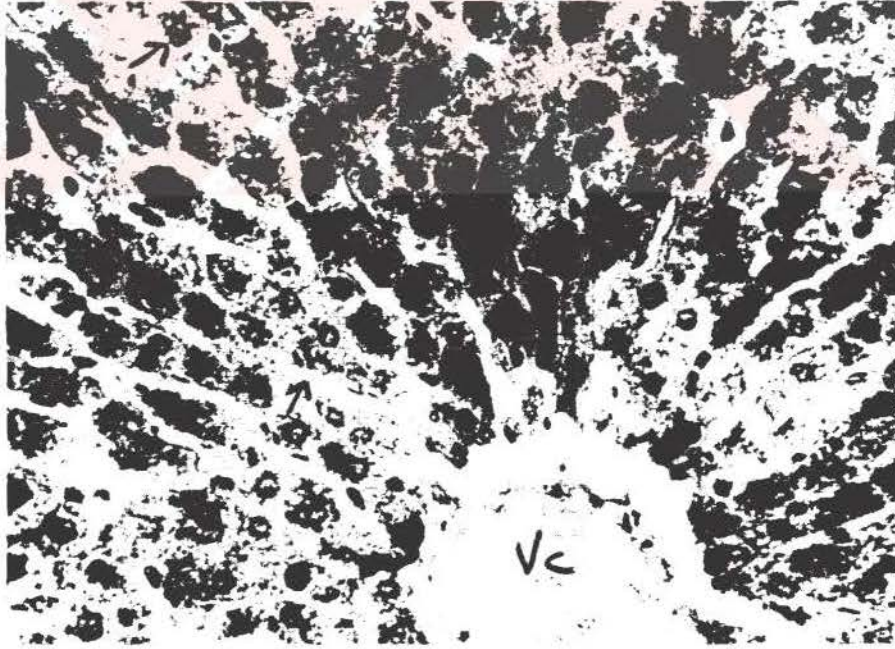
Resim 39- Theophylline sonrası grubuna ait sıçan karaciğer elektron mikrografı. N:Nucleus, Nu:Nucleolus, GER:Granüllü endoplasmik retikulum, SER:Düzyüzlü endoplasmik retikulum, Mi:Mitokondri, SK:Safra kapileri. BüyütmeX8 500



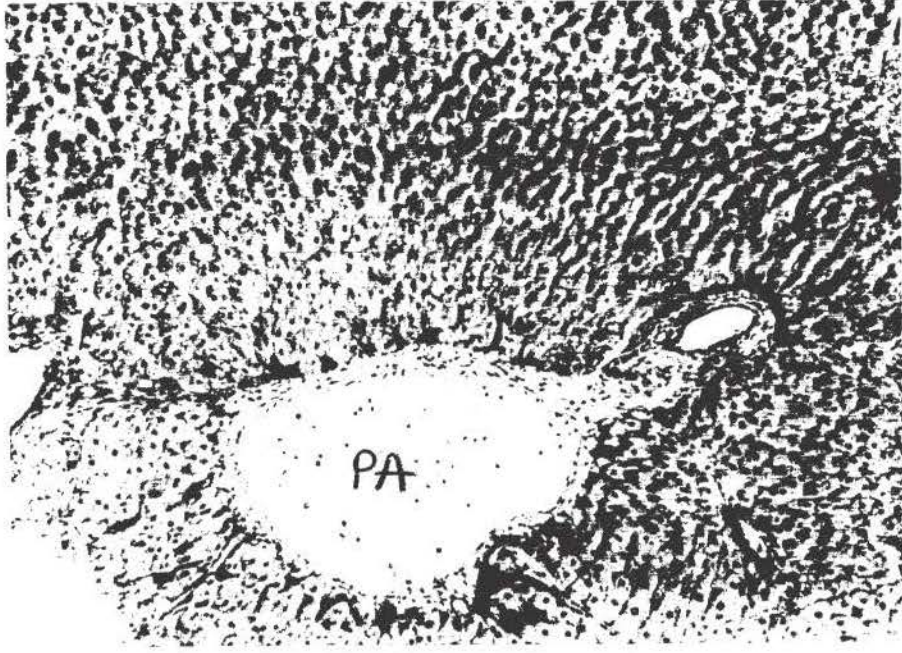
Resim 40- Theophylline sonrası grubuna ait sıçan karaciğer dokusunda sinüzoid (S) ve Disse aralığı (DS) görülmektedir. N:Nucleus, GER:Granüllü endoplasmik retikulum, SER:Düzyüzlü endoplasmik retikulum, Mi:Mitokondri, Er:Eritrosit. BüyütmeX8 100



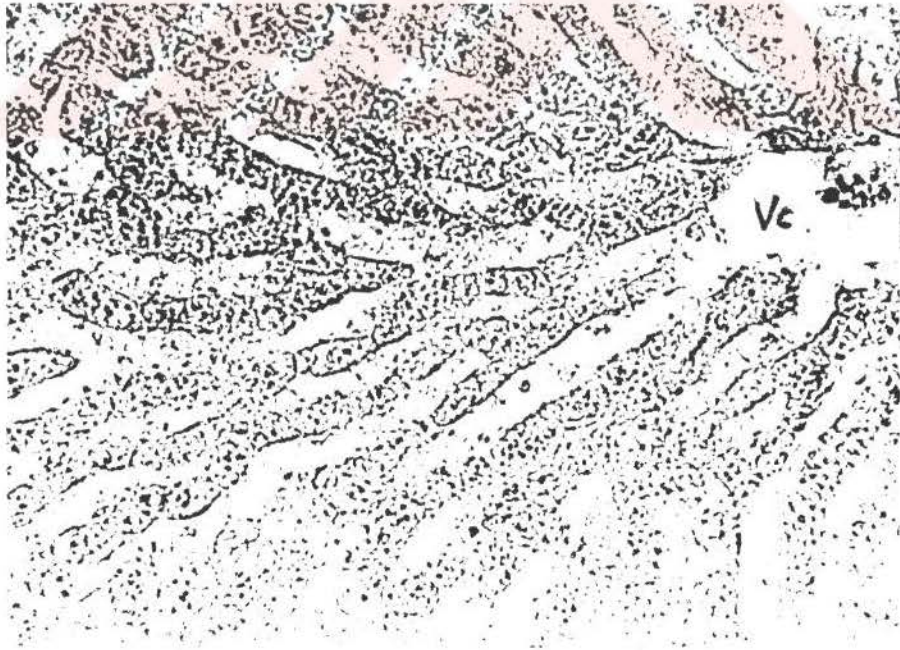
Resim 41- Cimetidine ve theophylline grubu sıçan karaciğer lobulüslerini gösteren ışık mikrofotografı.
Boya: PAS-H1
Büyütme X80



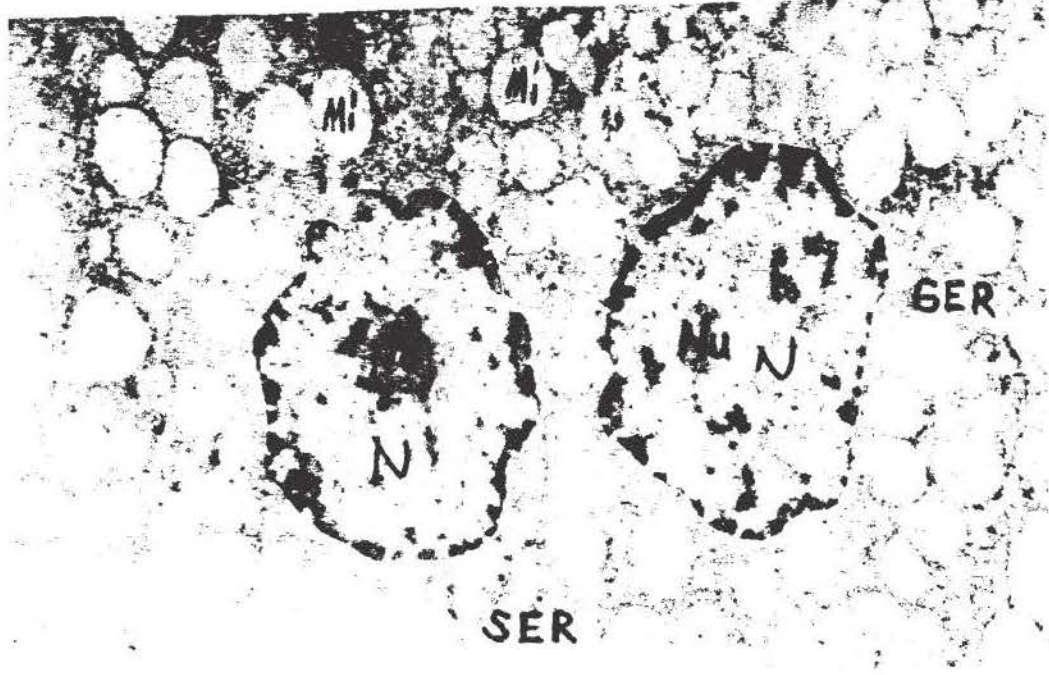
Resim 42- Daha büyük bir büyütmede cimetidine ve theophylline grubuna ait sıçan karaciğer lobulüsünde vena centralis (Vc) ve hepatosit sitoplazmasındaki glikojen granülleri görülmektedir (g'lar).
Boya: PAS+H1
Büyütme X500



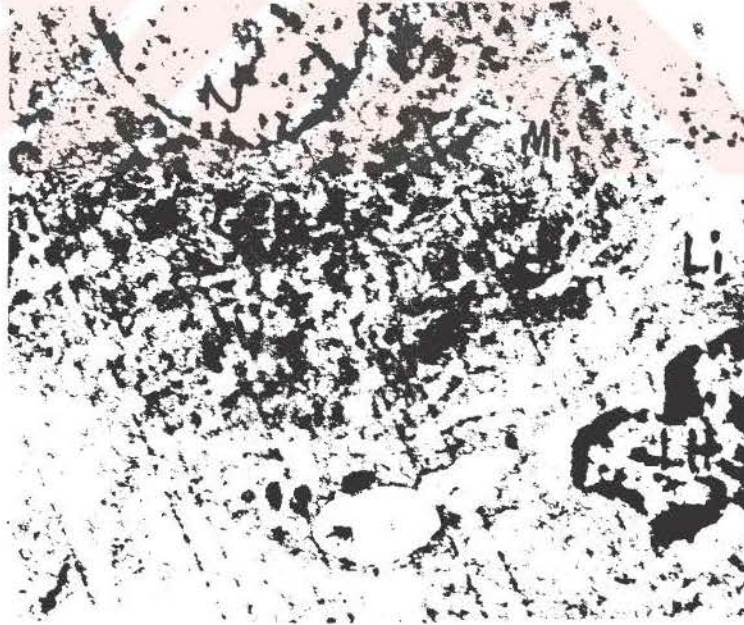
Resim 43- Cimetidine ve theophylline uygulanan sıçan karaciğer lobu-
lüsünde genişlemiş periportal alan görülmektedir.
Boya: PAS+H1
Büyütme x80



Resim 44- Alkali fosfataz reaksiyonu uygulanan cimetidine ve theo-
phylline grubu sıçan karaciğeri lobulüsüne ait ışık mik-
rofotografisi. Vc: Vena centralis
Boyası: Gomori-KKM
Büyütme x 200



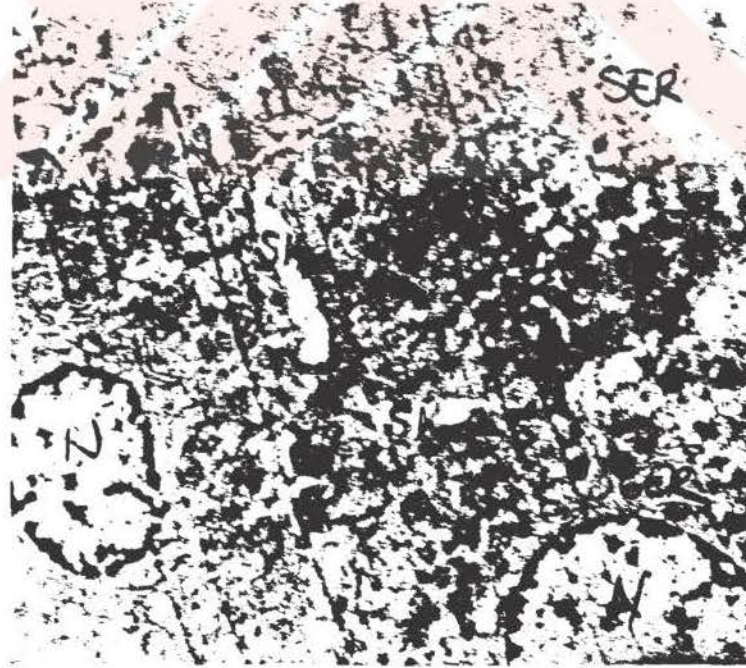
Resim 45- Cimetidine ve theophylline grubu sıçan karaciğerinde çift nucleuslu (N) bir hepatositin ince yapısı görülmektedir. Nu:Nucleolus,GER:Granüllü endoplazmik retikulum,SER:Düz-yüzlü endoplazmik retikulum,Mi:Mitokondri
Büyütmex8 500



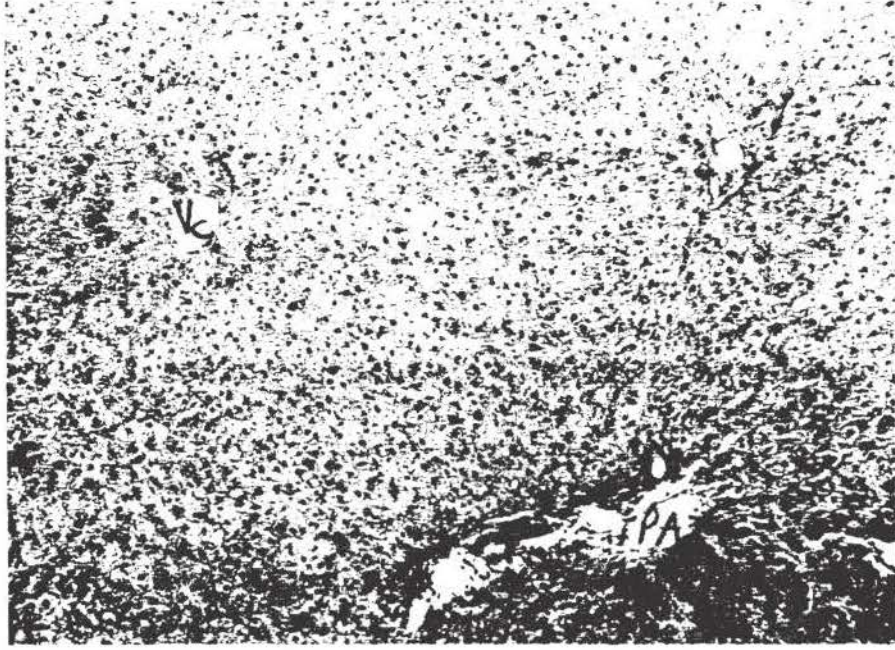
Resim 46- Cimetidine ve theophylline uygulanmış sıçan karaciğeri ince yapısında hepatosit ve bir yağ depo eden hücre (LH) görül -
mektedir.N:Nucleus,GER:Granüllü endoplazmik retikulum,Mi:Mi-
tokondri,Li:Lipid
Büyütmex6 500



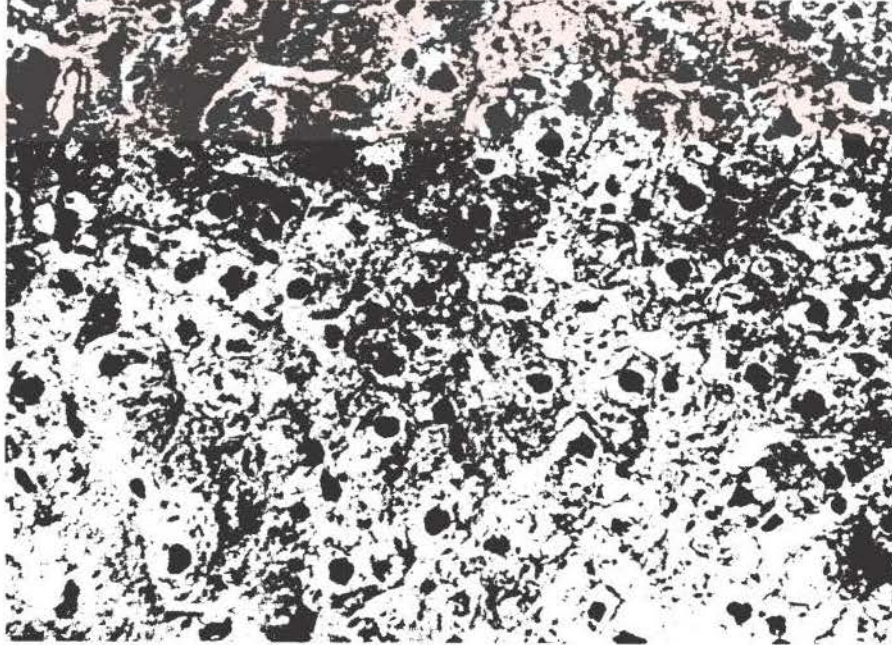
Resim 47- Cimetidine ve theophylline uygulanmış sıçan karaciğerinde hepatosit, sinüzoid (S) ve Disse aralığı (DS) ile yağ depo eden hücre (LH) yi gösteren elektron mikrografı. N: Nucleus GER: Granüllü endoplazmik retikulum, SER: Düzyüzlü endoplazmik retikulum. Li: Lipid, Er: Eritrosit. Büyütmex7 000



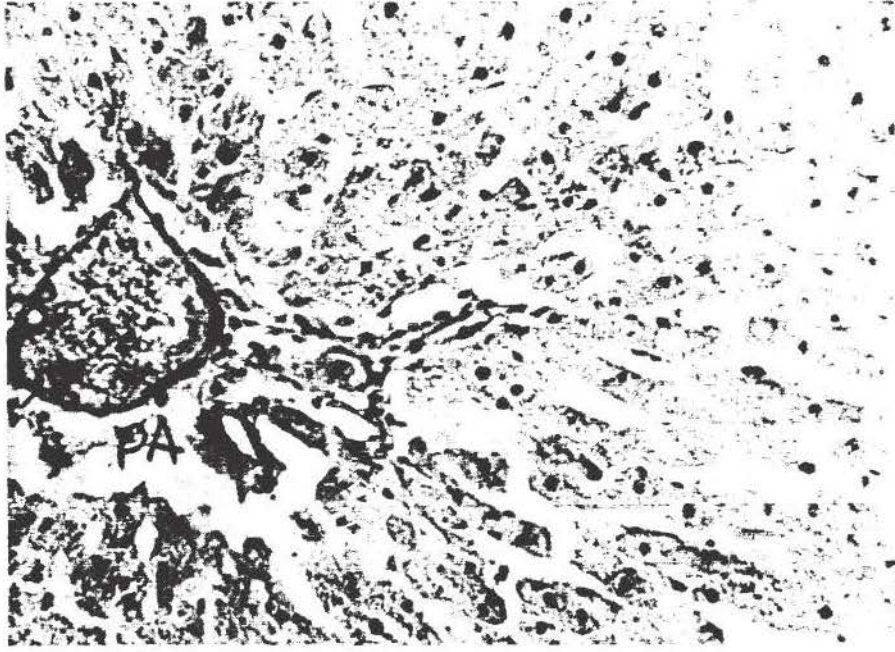
Resim 48- Cimetidine ve theophylline grubu sıçan karaciğer ince yapısında safra kapileri (SK) görülmektedir. N: Nucleus, GER: Granüllü endoplazmik retikulum, SER: Düzyüzlü endoplazmik retikulum. Büyütmex 6500



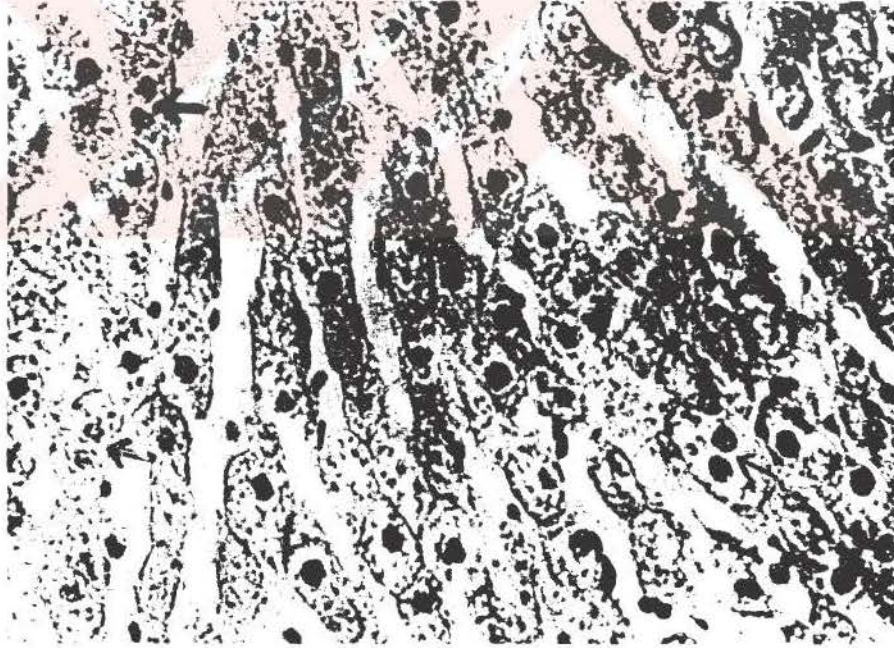
Resim 49- Cimetidine ve theophylline sonrası grubu sıçan karaciğeri lobulüslerine ait ışık mikrofotografisi görülmektedir.Vc: Vena centralis,PA:Periportal alan
Boya: PAS+H1
Büyütme x80



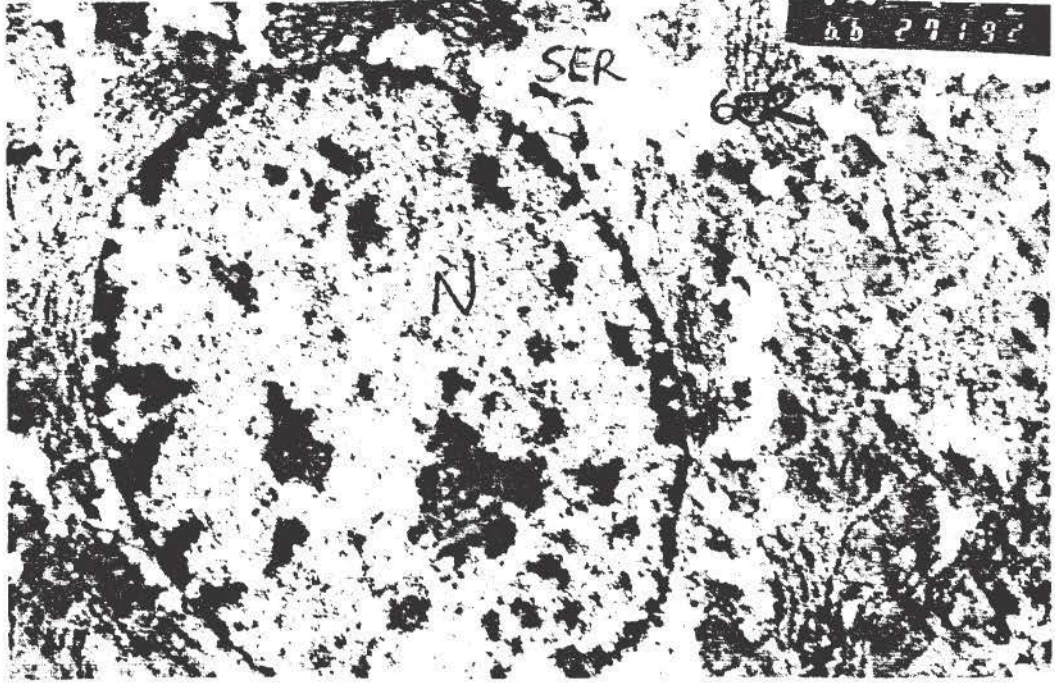
Resim 50- Cimetidine ve theophylline sonrası grubuna ait sıçan karaciğer hücreleri görülmektedir.
Boya: PAS+H1
Büyütme x500



Resim 51- Cimetidine ve theophylline sonrası grubu sıçan karaciğerine ait ışık mikrofotografisi. PA: Periportal alan.
Boya: Gomori-KKM
Büyütmex160



Resim 52- Cimetidine ve theophylline sonrası karaciğerine uygulanan alkali fosfataz reaksiyonunun negatif olduğu görülmektedir.
Boya: Gomori-KKM
Büyütmex500
Oklar: çift nükleuslu hücreler.

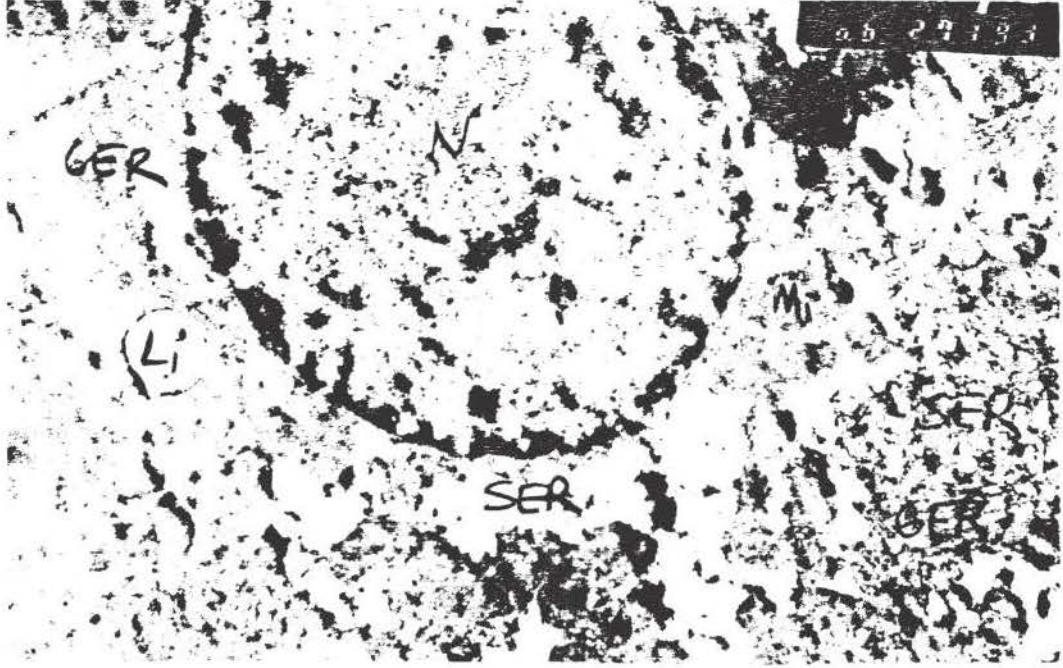


Resim 53- Cimetidine ve theophylline sonrası gruba sıçan hepatositinin elektron mikrografı. N:Nucleus, GER:Granüllü endoplazmik retikulum, SER:Düzyüzlü endoplazmik retikulum, Mi:Mitokondri
Büyütmex11 560

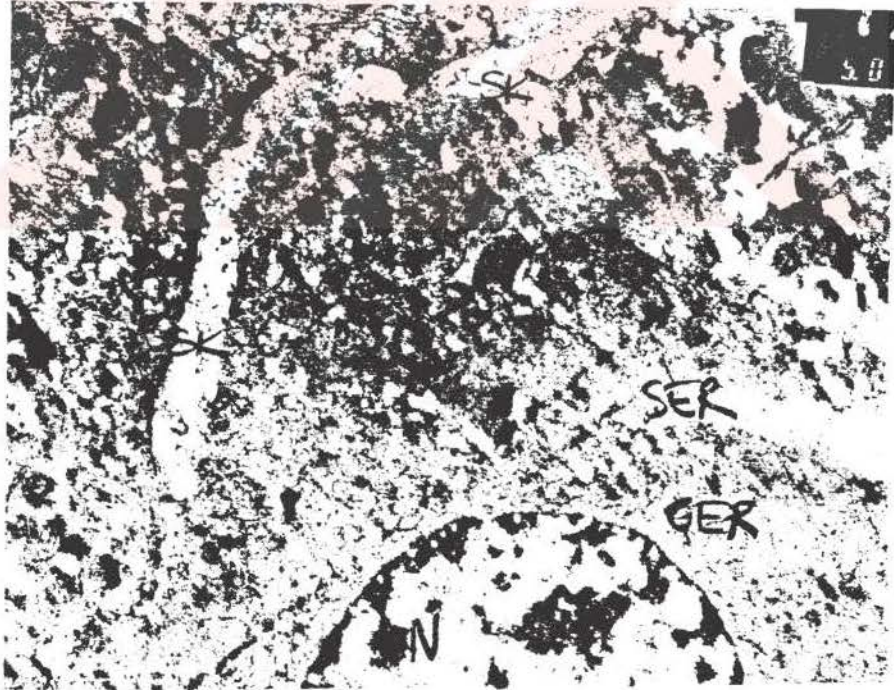


Resim 54- Cimetidine ve theophylline'nin birlikte uygulanmasından sonra bekletilen sıçana ait karaciğer ince yapısında lipid (Li) görülmektedir. SER:Düzyüzlü endoplazmik retikulum

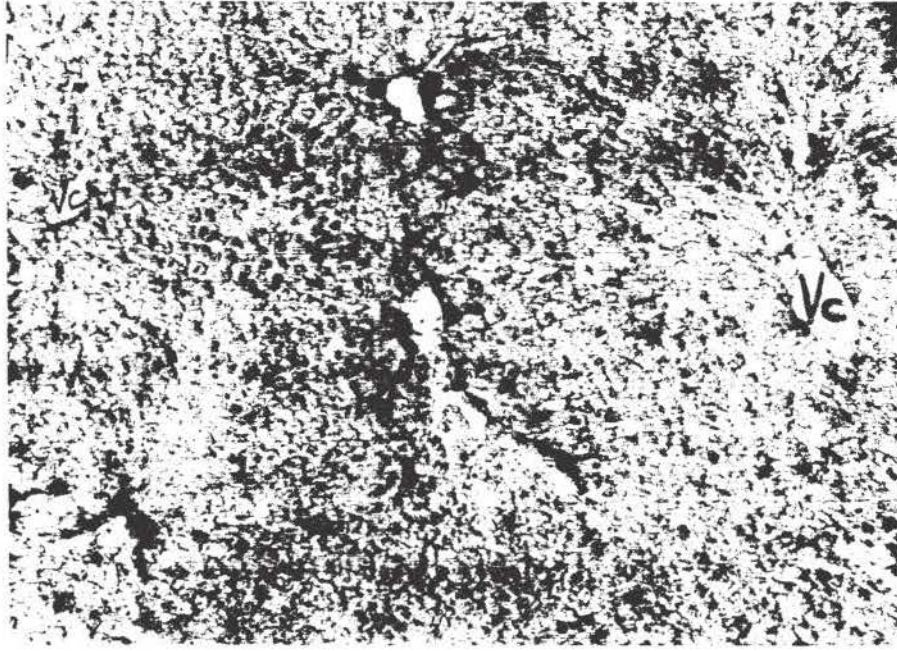
Büy tme x7 500



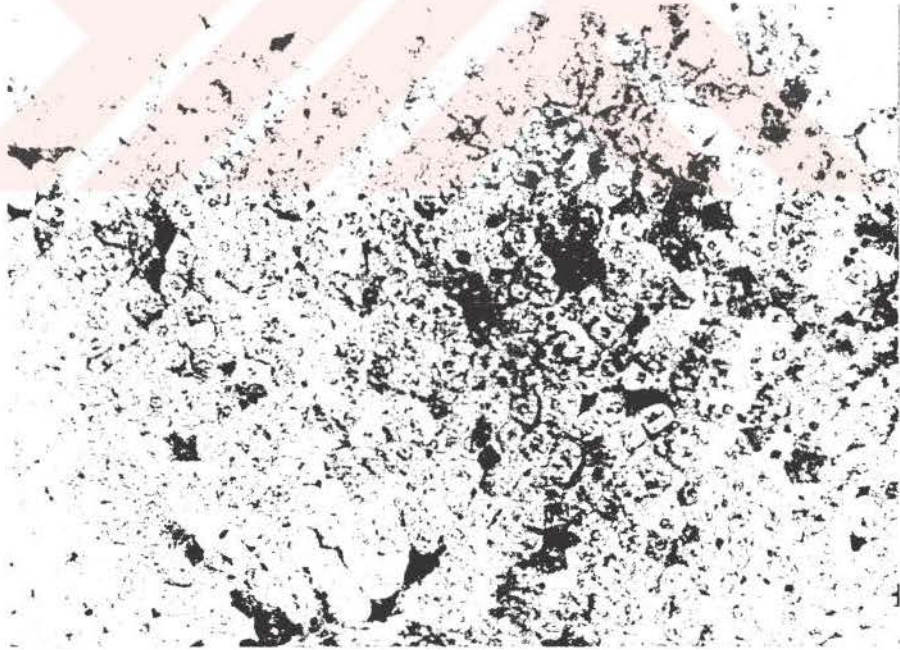
Resim 55- Cimetidine ve theophylline sonrası grubu sıçan hepatositi görülmektedir. N: Nucleus, GER: Granüllü endoplazmik retikulum, SER: Düzyüzlü endoplazmik retikulum, Mi: Mitokondri, Li: Lipid
Büyütme x11 560



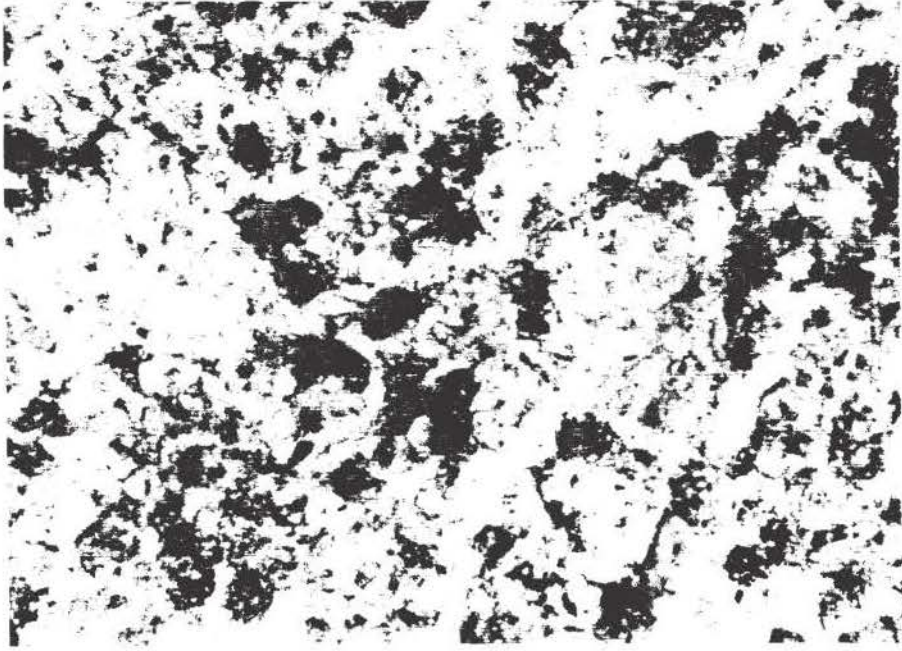
Resim 56- Cimetidine - theophylline sonrası grubu sıçanına ait karaciğer hücresi elektron mikrografı. N: Nucleus, GER: Granüllü endoplazmik retikulum, SER: Düzyüzlü endoplazmik retikulum, Mi: Mitokondri, SK: Safra kapileri.
Büyütme x8 500



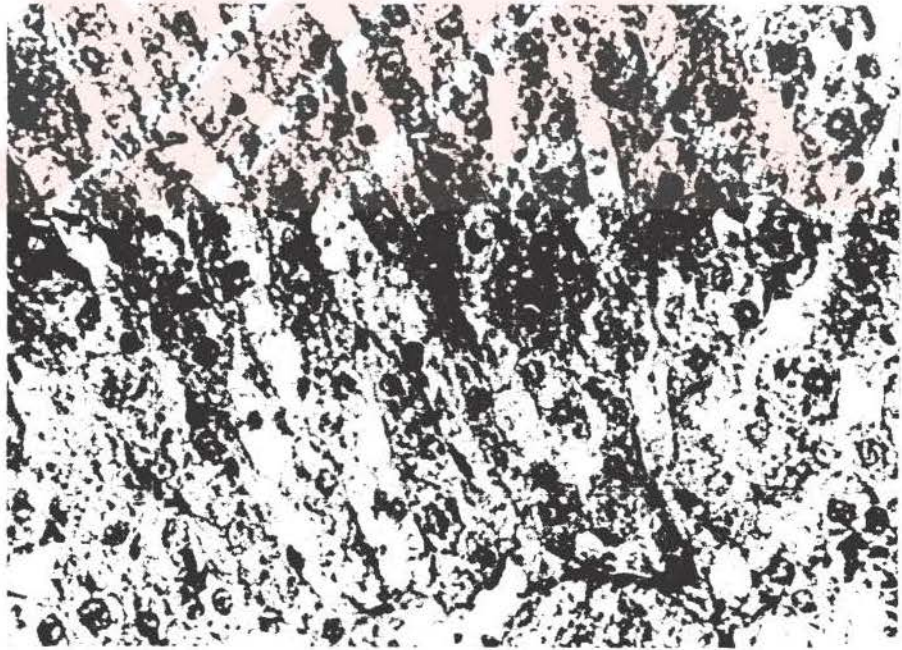
Resim 57- Cimetidine sonrası theophylline grubu sıçan karaciğer lobulüslerini gösteren ışık mikrofotografisi. Vc: Vena centralis
Boya: PAS+H1
Büyütme $\times 80$



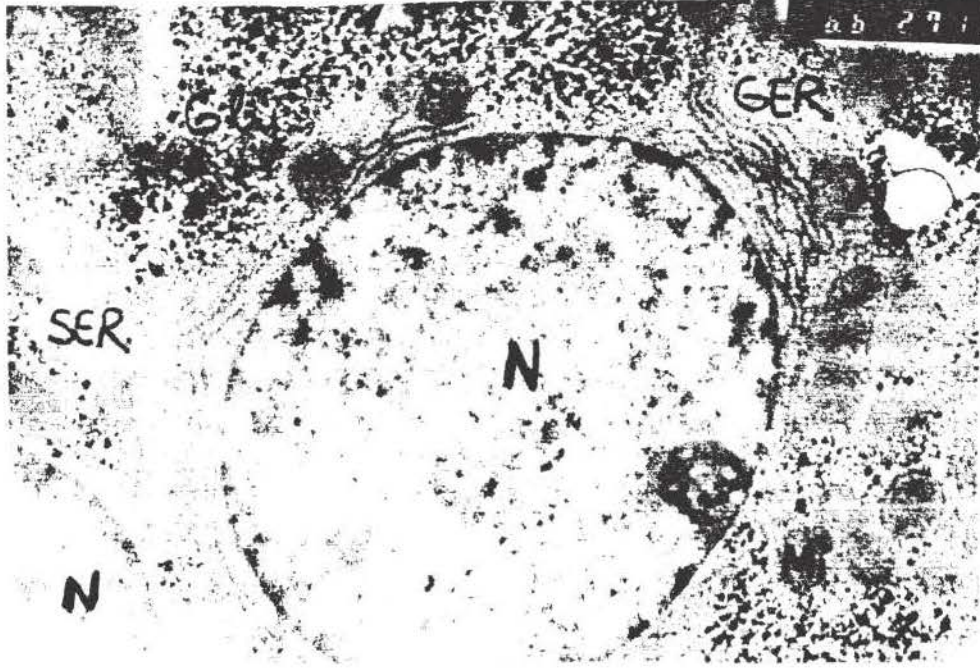
Resim 58- Cimetidine sonrası theophylline uygulanan sıçan karaciğerinde hücre plakları görülmektedir.
Boya: PAS+H1
Büyütme $\times 160$



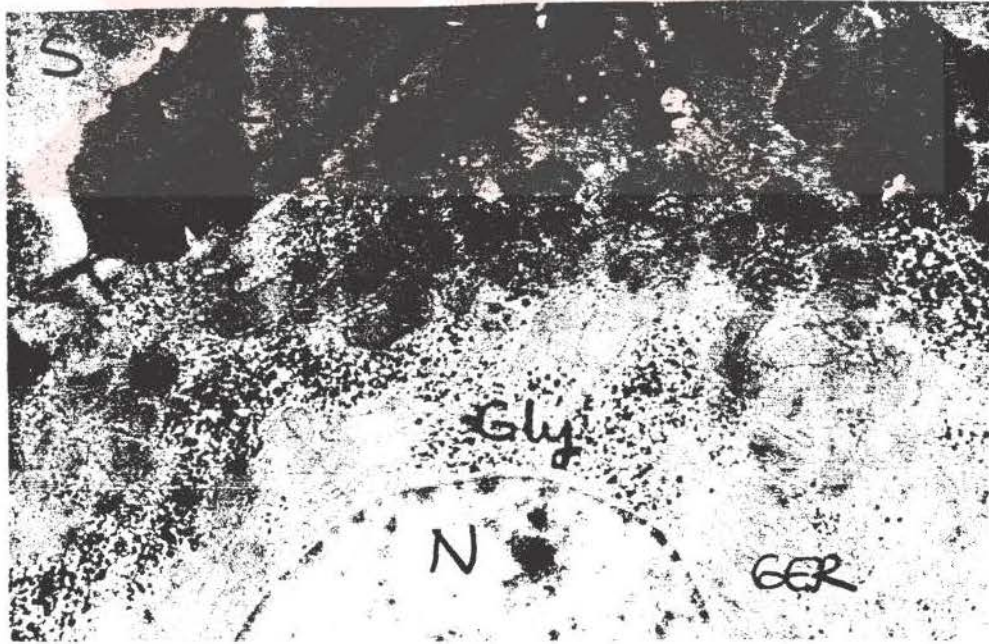
Resim 59- Cimetidine sonrası theophylline grubu sıçan hepatositlerini gösteren ışık mikrofotografisi.
Boya: PAS-H1
Büyütmex200



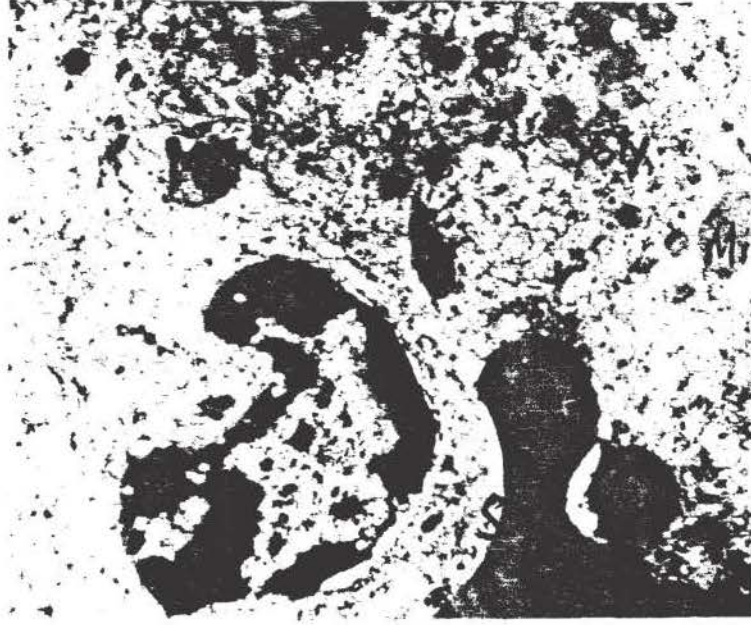
Resim 60- Cimetidine sonrası theophylline grubuna ait sıçan karaciğeri hücre kordonlarında alkali fosfataz reaksiyonunun negatif olduğu görülmektedir. Oklar: çift nukleuslu hücreler.
Boya: Gomori-KKM
Büyütme x500



Resim 61- Cimetidine sonrası theophylline uygulanmış sıçan hepatositi-
nin elektron mikrografı. N:Nucleus, GER:Granüllü endoplaz-
mik retikulum, SER:Düzyüzlü endoplazmik retikulum, Gly:Gliko-
jen.
Büyütme x11560



Resim 62- Cimetidine sonrası theophylline grubu sıçan karaciğer elekt-
ron mikrografında lipid (Li) içeriği ile yağ depo eden hücre
(LH), Kupffer hücreleri (KC), sinüzoid (S) ve hepatosite ait
organellerden Nucleus (N), granüllü endoplazmik retikulum (GER)
ve mitokondri görülmektedir. Gly:Glikojen.
Büyütmex8 500



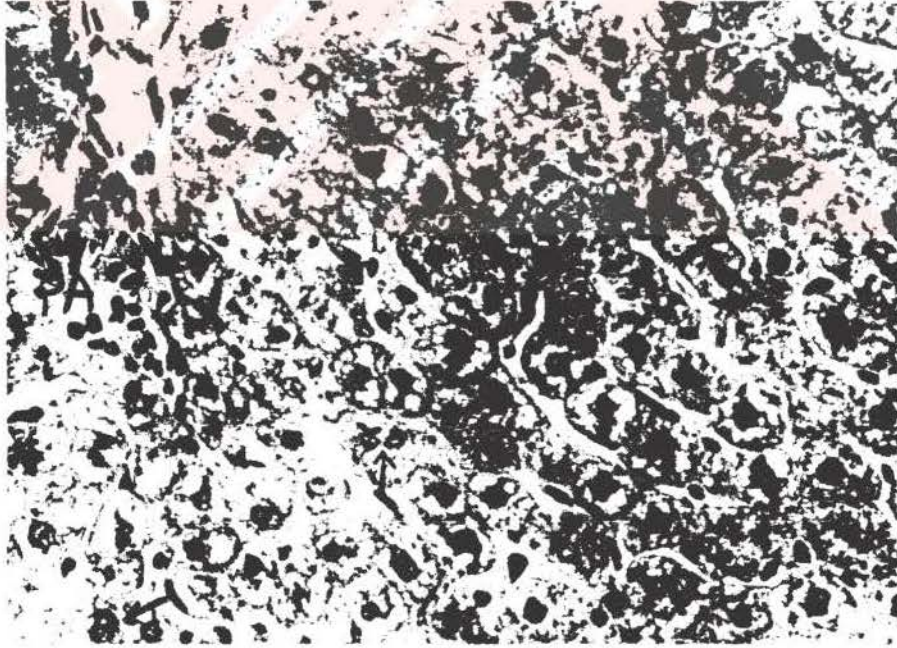
Resim 63- Cimetine sonrası theophylline grubu sıçan karaciğer elektron mikrografında bir sinüzoid (S) görülmektedir. Mi: Mitokondri
Er: Eritrosit. Gly: Glikojen
Büyütmex 8 100



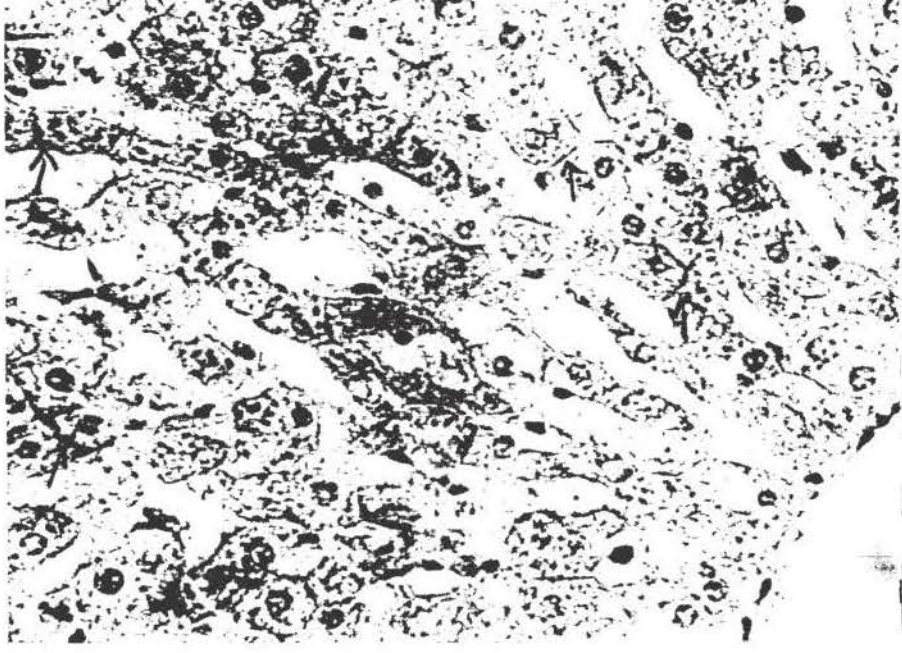
Resim 64- Bu elektron mikrografında cimetidine sonrası theophylline grubu sıçan hepatositleri arasında safra kapileri (SK) ve hücre organellerinden granüllü endoplazmik retikulum (GER) düzyüzlü endoplazmik retikulum (SER) ve mitokondrionlar görülmektedir.
Büyütmex 7 500



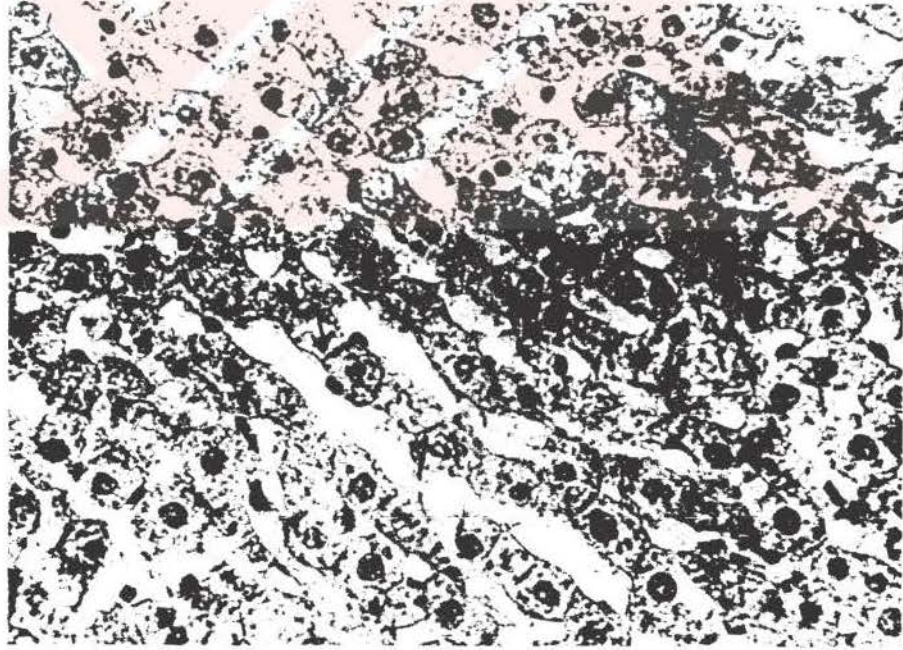
Resim 65- Theophylline sonrası cimetidine grubuna ait sıçan karaciğeri hücre plakları görülmektedir. Oklar: çift nukleuslu hücreler.
Boya: PAS+H1
Büyütmex200



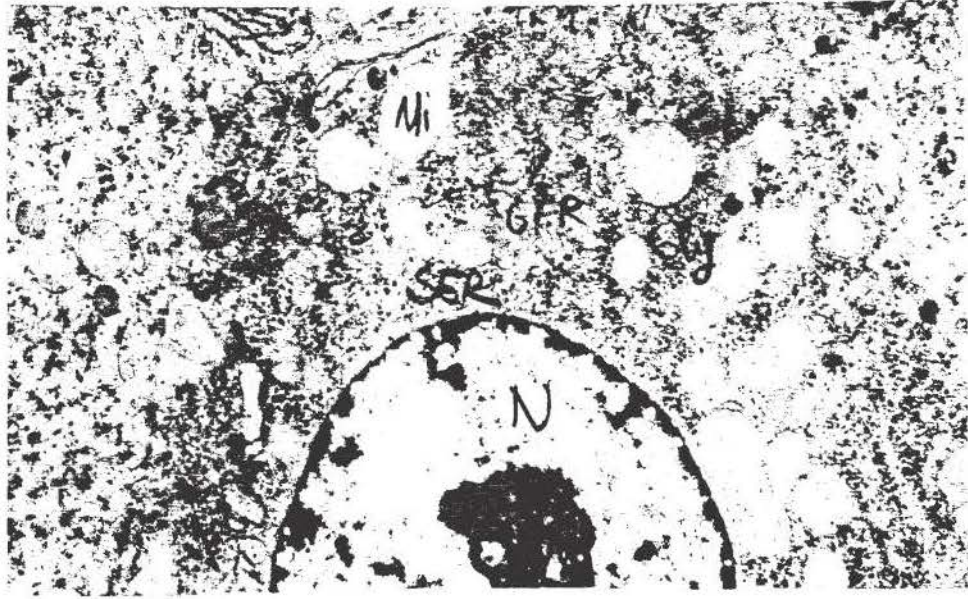
Resim 66- Theophylline sonrası cimetidine uygulanan sıçan hepatositlerini ve periportal alanı gösteren ışık mikrofotografisi.
Boya: PAS+H1
Büyütmex500



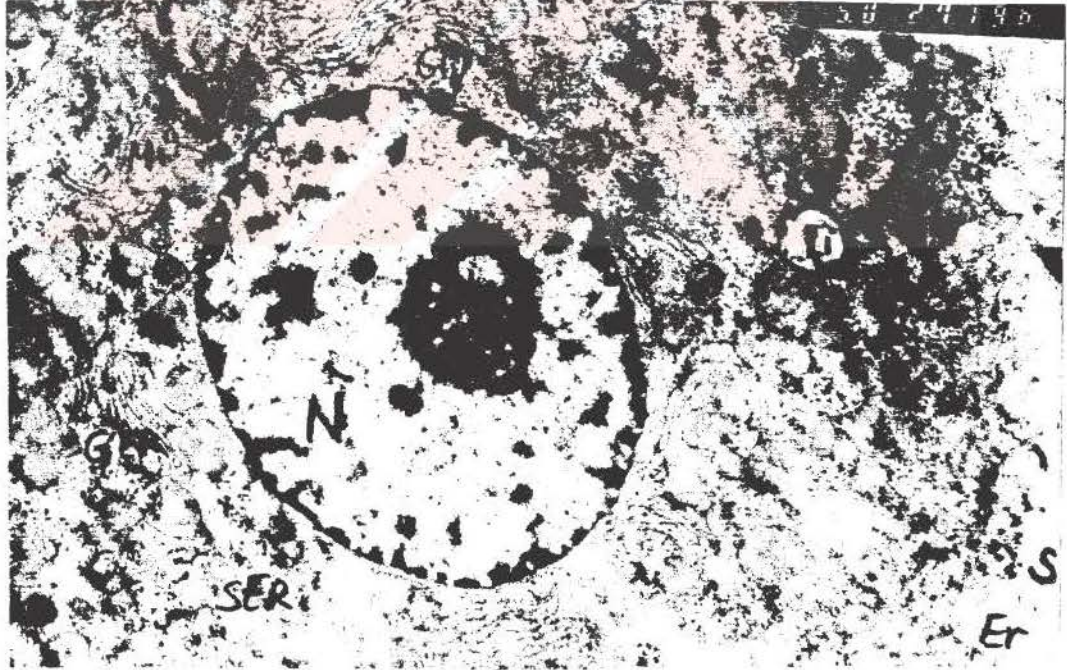
Resim 67- Theophylline sonrası cimetidine grubu sıçan karaciğerinde yer yer alkali fosfataz aktivitesi görülmektedir(oklar).
Boya Gomori-KKM
Büyütmex500



Resim 68- Theophylline sonrası cimetidine uygulanan sıçan karaciğer ışık mikrofotografisi.Oklar:safra kapillerleri.
Boya:Gomori-KKM
Büyütmex500



Resim 69- Theophylline sonrası cimetidine grubu sıçan karaciğeri elektron mikrogramında nucleus (N), nucleolus (Nu), granüllü endoplazmik retikulum (GER), düzyüzlü endoplazmik retikulum (SER) mitokondri (Mi) ve glikojen (Gly) görülmektedir. BüyütmeX8 500



Resim 70- Theophylline sonrası cimetidine grubuna ait sıçan karaciğer ince yapısında bir hepatosit ve sinüzoid (S) görülmektedir. N:Nucleus, Nu:Nucleolus, GER:Granüllü endoplazmik retikulum, SER:Düzyüzlü endoplazmik retikulum, Mi:Mitokondri, Gly:Glikojen, Li:Lipid, Er:Eritrosit. BüyütmeX8 500



Resim 71- Theophylline sonrası cimetidine grubuna ait sıçan karaciğer ince yapısında hepatositler arasındaki safra kapileri (SK) görülmektedir. N: Nucleus, SER: Düzyüzlü endoplazmik retikulum. Büyütme $\times 8100$

KAYNAKLAR

- 1-Bancroft, J.D. and Stevens, A.: Theory and practice of histological techniques. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, 1977.
- 2-Baron, J.H.: Cimetidine in the 80s. Churchill Livingstone, London, 1981.
- 3-Bernstein, A. and Temple J.G.: Gastro-oesophageal reflux and bronchial asthma-a relationship?. In: (ed by) J.H. Baron: Cimetidine in the 80s. Churchill Livingstone, London, p.167-171, 1981.
- 4-Bezooijen, Van: Morphology, Ultrastructure, and Function of Hepatocytes During Liver Drug Metabolism. Journal of Electron Microscopy Technique, 14:152-174, 1990.
- 5-Bloom, W. and Fawcett, D.W.: Text book of histology. W.B. Saunders Com. Philadelphia, London, Toronto, p.679-715, 1986.
- 6-Breen, K.J., Bury, R., Desmond, P.V., Mashford, M.L.: Effects of Cimetidine and ranitidine on hepatic drug metabolism. Clin. Pharmacol. Ther. March p.297-300, 1982.
- 7-Bronfenmajor, S., Schaftner, F. and Popper, H.: Fat-storing cells (Lipocytes) in human liver. Archs. Path., 82, 447, 1966.
- 8-Bruni, C. and Porter, K.R.: The fine structure of the parenchymal cell of the normal rat liver. I. general observations. Am. J. Path. 46, 691, 196
- 9-Cambar, J. and Gendre, Ph.: Theophylline-induced ultrastructural glomerular changes. Electron microscopy 2, 398-399, 1980.
- 10-Campbell, M.A., Plachetka, J.R., Jackson, J.E.: Cimetidine decreases theophylline clearance. Ann. Intern. Med. 95:68-69, 1981.
- 11-Cardell, Robert R., Cardell, Emma Lou: Heterogeneity of Glycogen Distribution in Hepatocytes. Journal of Electron microscopy Technique. 14:126-139, 1990.
- 12-Chamlan, A., Benkoel, L., Minko, D., Njee, T., and Gulian, J.M.: Ultrastructural heterogeneity of glycogen in human liver. Liver, 9:346-350, 1989.

- 13-Chan, J.R., Stinson, R.A.: Dephosphorylation of phosphoproteins of human liver plasma membranes by endogenous and purified liver Alkaline phosphatases. *J. Biol. Chem.* 261(17)7635-7639, 1986.
- 14-Chida, Kohseku: Changes in Alkaline Phosphatase and γ -Glutamyl Transpeptidase During the Process of Rat Hepatocyte Proliferation. *Acta Histochem. Cytochem.* 22, 5, 509-515, 1989.
- 15-Cluxton, R.J., Rivera, J.O., Ritschel, W.A., Pesce, A.J., Hanenson, I.B.: Cimetidine-Theophylline interaction. *Ann. Int. Med.* 96(5)684, 1982.
- 16-Cremer, K.F., Secor, J., Speeg, K.V.: The effect of route of administration on the cimetidine-theophylline drug interaction. *J. Clin. Pharmacol* 29, 451-456, 1989.
- 17-Damjanov, I., and Solter, D.: Ultrastructure of acute tetracycline induced liver change. *Experientia.* 27, 1204, 1971.
- 18-David, Heinz: The Hepatocyte. Development, Differentiation and Ageing. 1st edition, Jena VEB Gustav Fischer Verlag, 1985.
- 19-Di Magno, E.P., Malagelada, J.R., Go, V.L.W., Hoertel, C.G.: Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency. *New England Journal of Medicine.* 296:1318-1322, 1977.
- 20-Erensoy, N.: Cyclosporin-A'nın karaciğer morfolojisi üzerine etkileri: ışık ve elektron mikroskopik düzeyde araştırılması. Yüksek Lisans tezi. İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1988.
- 21-Fishman, W.H., Ghosh, N.K.: Isoenzymes of human alkaline phosphatase. *N. Y. Academy of Sciences*, p. 255-370, 1966
- 22-Foster, L.J., Trudeau, W.L., Goldman, A.L.: Bronchodilator effects on gastric acid secretion. *JAMA*, 241:2613-2615, 1979.
- 23-Gazilerli, Sacide: Karaciğer hücrelerinde glikojen yıkımı ve yapımına bağlı ışık ve elektron mikroskopik yapı değişimleri. *Ankara Üni. Tıp Fak. Mecmuası Cilt: 31, Sayı: 111, 1161-1179, 1978.*

- 24-Green, A.W., Ebling, W.F., Gardner, M.J., Jusko, W.J.: Cimetidine-Methylprednisolone-Theophylline metabolic interaction. Am.J.Med. 77:1115-1118, 1984.
- 25-Gutfeld, M.B., Lynda B.S., Welage, S., Cynthia, A., Walawander, M.A., Wilton J.H., Harrison, N.J.: The influence of intravenous cimetidine dosage regimens on the disposition of theophylline. J.Clin.Pharmacol, 29: 665-669, 1989.
- 26-Hallaç, P., Hepyüksel, G., Erbençi, T., Dalkır, İ., Özkal, E.: Cimetidine verilen sıçan karaciğerinin elektron mikroskopik incelenmesi. İst.Tıp Fak. 7.Kurultayı, Serbest Bildiriler Özet kitabı, s:33, 25-29 Eylül 1983.
- 27-Jackson, J.E., Powell, J.R., Wandell, M., Bentley, J., Dorr, R.: Cimetidine-theophylline interaction. Pharmacologist 22:231 Abs.396, 1980.
- 28-Johansen, J.V.: Electron microscopy in human medicine. Mc Graw-Hill international book Comp. New York, 1979.
- 29-Karnovsky, M.J.: Simple methods for "staining with lead" at high pH in electron microscopy. J.Biophys.Biochem.Cytol. 11:729-732, 1961.
- 30-Lamothe, P.H., Rao, E., Serra, A.J., Castellano, J., Woronick, C.L.: Comparative efficacy of cimetidine, famotidine, ranitidine and mylanta in postoperative stress ulcers. Gastroenterology. 100, 1515-1520, 1991.
- 31-Langstone, V.C., Koritz, G.D., Davis, L.E.: Pharmacokinetic properties of theophylline given intravenously and orally to ruminating calves. Am.J.Vet.Res. 50(4), 493-497, 1989.
- 32-Lauterburg, B.H., Todd, E.L., Smith, C.V. and Mitchell, J.R.: Cimetidine inhibits the formation of the reactive, toxic metabolite of isoniazid in rats but not in man. Hepatology 5(4) 607-609, 1985.
- 33-Lewis, J.H.: Hepatic effects of drugs used in the treatment of peptic ulcer disease. Am.J.Gastroenterol. 82(10):987-1003, 1987.
- 34-Lewis, J.H. and Zimmerman, H.J.: Drug-induced liver disease. Medical Clin-

- nics of North America.73 (4) 775-792,1989.
- 35-Machell,J.R.:Gastric ulcer-longterm treatment with cimetidine .In:
(ed by) J.H.Baron:Cimetidine in the 80s.Churchill livingstone,London
p.135-138,1981.
- 36-Metaye,T.,Mettey,Y.,Lehuede,J.,Vierfond,J.M.and Lalegerie,P.:Compa-
rative inhibition of human alkaline phosphatase and diamine oxidase
by bromolevamisole,cimetidine and various derivatives.Biochem.Phar-
macol.37 (22):4263-4268,L988.
- 37-Miners,J.O.,Grygiel,J.J.,Drev,R.,Birkett,D.J.:Interaction between
cimetidine and theophylline in smokers and non-smokers.14th Ann.Mee
Aus.Soc.Clin.Exp.Pharm:Abs.61,1980.
- 38-Misiewicz-J.J.:Treatment of haemorrhage with cimetidine.In:(ed.by)
J.H.Baron:Cimetidine in the 80s.Churchill livingstone,London p.185-
189,1981.
- 39-Myerson,R.M.,Seaman,J.J.,Frank,W.O.:Theophylline interaction with
H₂ receptor antagonists.Arch.Intern.Med.144,2094-2095,1984.
- 40-Novikoff,A.B.and Essner,E.:The liver cells.Some new approaches to
its study.Am.J.Med.29,102,1960.
- 41-Pisi,E.,Cavalli,G.,Branchi,F.B.:Ultrastructural localisation of a-
cid and alkaline phosphatase activity in normal human liver and in
the course of acute hepatitis.Acta Hepato-Splenologica.18 (5) 348-
354,1971.
- 42-Plummer,J.L.,Wanwimalruk,S.,Jenner,M.A.,Hall,P.D.L. and Cousins,M.J.
Effects of cimetidine and ranitidine on halothane metabolism and he-
patotoxicity in an animal model.Drug Metabolism and Disposition.12
(1),106-110,1983.
- 43-Powell,J.R.,Rogers,J.F.,Wargin,W.A.:Inhibition of theophylline cle-
arance by cimetidine but not ranitidine.Arch.Intern.Med.144:484-486
1984.

- 44-Puurunen, J. and Pelkonen, O.: Cimetidine inhibits microsomal drug metabolism in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 55, 335-336, 1979.
- 45-Puurunen, J., Sotaniemi, E. and Pelkonen, O.: Effect of cimetidine on microsomal drug metabolism in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 18, 185-187 1980.
- 46-Reitberg, D. P., Bernhard, H. and Schentag, J. J.: Alteration of theophylline clearance and half-life by cimetidine in normal volunteers. *Annals internal Medicine.* 95, 582-585, 1981.
- 47-Remmer, H., Merker, H. J.: Drug-induced changes in the liver endoplasmic reticulum. Association with drug-metabolising enzymes. *Science.* 142, 1657-1658, 1963.
- 48-Remmer, H.: The role of the liver in drug metabolism. *The American Journal of Medicine.* 49, 617-629, 1970.
- 49-Ross, M. H., Reith, E. J.: *Histology A Text and Atlas.* Harper-Row, Publishers: J. B. Lipponcott Company. 472-499, 1985.
- 50-Rowley, J. D. and Flind, A. C.: Continuing evaluation of the safety of cimetidine. In: (ed. by) J. H. Baron: *Cimetidine in the 80s.* Churchill-Livingstone, London, 261-269, 1981.
- 51-Schaffner, Fenton , Popper, H. and Perez, V.: Changes in bile canaliculi produced by Norethandrolone: Electron microscopic study of human and rat liver. *Journal Lab. Clin. Med.* 623-628, October, 1960.
- 52-Sherlock, S.: Disease of the digestive system. *Drugs and the liver.* Br. Med. J. 1 (5586) 227, 1968.
- 53-Somoqyi, A. and Muirhead, M.: Pharmacokinetic interactions of cimetidine. *Clin. Pharmacokinetics.* 12, 321-366, 1987.
- 54-Wachstein, M. and Meisel, E.: Histochemistry of hepatic phosphatase at a physiologic pH. With special reference to the demonstration of bile canaliculi. *Am. J. Clin. Path.* 27, 13, 1957.

- 55-Wisse, E., Daaems, W.T.: Fine structure study on the sinusoidal lining cells of rat liver. In R. van Furth (ed.) Mononuclear phagocytes. Davis, Philadelphia, 200, 1970.
- 56-Wormsley, K.G.: Short-term treatment of duodenal ulceration. In: (ed. by) J.H. Baron: Cimetidine in the 80s. Churchill-Livingstone, London, 3-8, 1981.
- 57-Yamagishi, M.: Electron microscope studies on the fine structure of the sinusoidal wall and fat-storing cells of rabbit liver. Archum. Histol. Jap. 18, 223. 1959.
- 58-Zentler-Munro, P.L., Fitzpatrick, W.J.F., Bird, R., Northfield, T.C.: Acid-mediated bile acid precipitation in pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. Gut. 20, A920, 1979.
-

ÖZGEÇMİŞ

1963 yılında Sivas'ta doğdum. İlk ve orta eğitimimi aynı ilde tamamladım. 1981 yılında Sivas Lisesi'nden mezun oldum. 1983 yılında İ.Ü. Fen Fakültesi Biyoloji bölümünde yüksek öğrenime başladım. Fakülteden 1988 yılında mezun olduktan bir yıl sonra, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji bölümünde biyolog olarak memuriyete başladım. Halen M.Ü. Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji bilim dalı elektron mikroskobu ünitesinde ultramikrotom ve elektron mikroskobu operatörü olarak görev yapmaktayım. Üç yıllık evli ve bir çocuk babasıyım.

