

VALPROATE UYGULANAN RATLARDA HEPATOTOKSİSİTE VE KARNİTİN UYGULANMASININ ETKİLERİ*

Hepatotoxicity in valproate-treated rats and effect of carnitine supplementation

Recep Kutlubay¹, Ömer Coşkun², Muhammed Güven³, Murat Alper⁴

Özet: Ratlarda uzun süreli (7 gün) valproate (VPA, 500 mg/kg/gün) veya VPA (500 mg/kg/gün) ile birlikte L-carnitine (300 mg/kg/gün) uygulanmasının karaciğer üzerindeki etkileri araştırıldı. Çalışmamızda 180-200 gram ağırlığında 30 adet erkek rat kullanıldı. Sadece serum fizyolojik uygulanan kontrol grubuna ait ratlar (10 rat) ile karşılaştırıldığında, VPA uygulanan ratların (10 rat) karaciğerlerinde mikroveziküler yağlanma, hepatositlerde şişme ve sitoplazmik kayıp belirlendi. Ayrıca hepatositlerin kordon yapısının bozulduğu ve sinüzoidlerin son derece daralmış olduğu gözlemlendi. Hem VPA hem de L-carnitine uygulanan ratlarda, karaciğerler morfolojik olarak kontrollerinkine benzer görünümdeydi. Mikroveziküler yağlanma belirlenmedi. Sinüzoidler normal genişlikteydi. Ayrıca hücreler morfolojik olarak kontrollerle benzer görünümdeydi. L-carnitine ilave edilmesi VPA'nın hepatotoksik etkilerini engelledi.

Anahtar Kelimeler: Antikonvulsanlar, Valproik asit, L-carnitine, Karaciğer

Summary: The effects of prolonged administration (7 days) of valproate (VPA, 500 mg/kg/day), or VPA (500 mg/kg/day) with L-carnitine (300 mg/kg/day) on liver were assessed in rats. In this study, 30 male rats (180-200gr) were used. When the livers of VPA-treated rats were compared with saline-injected control group, it was found out that microvascular steatosis, swelling and cytoplasmic loss in hepatocytes occurred in the livers of VPA-treated rats. Also there was structural loss in hepatocyte cordones and narrowing in sinusoids. The livers of VPA and L-carnitine treated rats were morphologically similar to the control group. There was no microvascular steatosis, and sinusoids were normal. Also the cells of livers were morphologically similar to the controls. L-carnitine supplementation prevented the hepatotoxic effects of VPA.

Key Words: Anticonvulsants, Valproic acid, L-carnitine, Liver

Valproik asit (VPA) değişik epilepsi tiplerinin tedavisinde kullanılmaktadır (1). Bununla birlikte, amonyak artışı, Reye-benzeri sendrom ve hipokarnitinemi gibi VPA'nın çeşitli yan etkileri rapor edilmiştir (2). Öldürücü hepatotoksisite ilk olarak Donat tarafından belirtilmiştir (3).

Ayrıca, VPA uygulanmasının hepatik harabiyete, hepatik fonksiyon bozukluğuna (4), nekroz'a (5), mikroveziküler yağlanmaya (6) ve hepatositlerde mitokondrial şişmeye (7) sebep olduğu bildirilmiştir.

L-carnitine'in VPA'nın sebep olduğu hepatotoksisiteyi engellediği de ileri sürülmüştür (8).

Çalışmamızda, VPA'nın sebep olduğu hepatotoksisite üzerinde L-carnitine'in koruyucu etkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

*XV. Gevher Nesibe Tıp Günleri, 27-30 Mayıs 1997, Kayseri

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi KAYSERİ
Histoloji-Embriyoloji, Y.Doç.Dr.¹, Araş.Gör.Dr.², Dahiliye,
Araş.Gör.Dr.³, Patoloji, Araş.Gör.Dr.⁴.

Geliş tarihi: 3 Haziran 1997

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda 180-200 gr ağırlığında 30 adet erkek rat kullanıldı. Hayvanlar her biri 10 ratdan oluşan üç gruba ayrıldı. I. gruba (kontrol grubu) günde iki doz halinde 0.5 ml serum fizyolojik verildi. II. gruba yine iki defa 250 mg/kg VPA uygulandı. III. gruba ise aynı şekilde iki kere 250 mg/kg VPA ve 150 mg/kg L-carnitine verildi. Uygulamalar her üç gruba da intraperitoneal enjeksiyon şeklinde yapıldı. Çalışmanın 8. gününde pentobarbital anestezisi altında ratların karaciğerleri çıkarıldı. Karaciğer doku örnekleri Bouin solusyonunda tespit edildi, alkol serilerinde dehidrate edildi ve parafin içerisine gömüldü.

Parafin bloklardan alınan 7 mikron kalınlığındaki kesitler hematoksilien-eozin ile boyandı ve Olympus BH-2 ışık mikroskobuyla değerlendirildi.

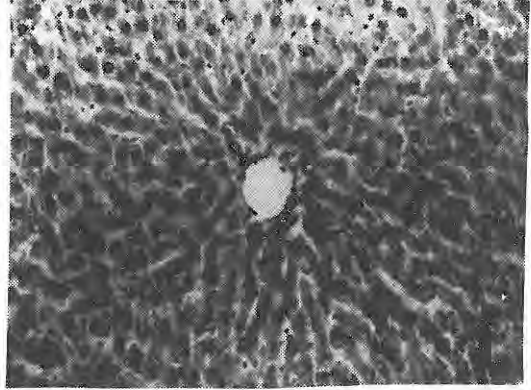
BULGULAR

Deney süresince bütün hayvanlar yaşadı. Kontrol grubu ile deney grupları arasında vücut ağırlığı yönünden belirgin bir fark yoktu.

Mikroskopik olarak kontrol grubuna ait hayvanların karaciğerleri normal morfolojik görünümdeydi (Şekil 1).

VPA uygulanan bütün ratların karaciğerleri makroskopik olarak sarımsak renkli ve atrofik yapıdaydı. Bu gruba ait hayvanların karaciğerlerinde sinüzoidlerde daralma gözlemlendi (Şekil 2A). Yine aynı grubun karaciğerlerinde mikroveziküler yağlanma, hepatositlerde hipertrofi ve sitoplazmik kayıp belirlendi. Ayrıca hepatositlerin nükleuslarının hiperkromatik görünümde olduğu, normal görünümünü kaybetmiş oldukları tespit edildi (Şekil 2B).

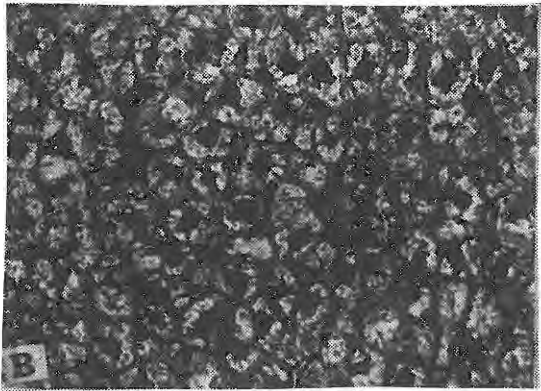
VPA ile birlikte L-carnitine uygulanan ratların karaciğerleri kontrol grubuna benzer morfolojik yapıdaydı. Mikroveziküler yağlanma oluşmadı. Sinüzoidler normale yakın görünümdeydi(Şekil 3).



Şekil 1. Kontrol grubuna (serum fizyolojik uygulanan) ait karaciğer dokusu. Orijinal büyütme: 20X



Şekil 2A: VPA uygulanan Ratlara ait karaciğer dokusunun genel görünümü. Orijinal büyütme: 20X



Şekil 2B: VPA uygulanan ratlara ait karaciğer dokusu hücrelerinin görünümü. Orijinal büyütme: 40X



Şekil 3: VPA+Carnitine uygulanan ratların karaciğer dokusunun görünümü.
Orijinal büyütme: 20X

TARTIŞMA

VPA uygulanması karaciğer üzerinde olumsuz etkiler gösterdi. Daha önce belirtildiği gibi (8) VPA uygulanan ratların karaciğerleri makroskopik olarak sarımsak renkli ve atrofik şekildeydi.

Çocuklar üzerinde VPA ile yapılan bir çalışmada, 10 hastanın 9'unda sirozun ana kriteri olan karaciğer yapısındaki bozulma belirlenmiştir (9). Çalışmamızda benzer olarak hepatositlerin kordonlar şeklinde olan normal düzeninin kaybolduğunu ve sinüzoidlerin görülemeyecek şekilde daraldığını tespit ettik.

Yine yapılan çalışmalarda, VPA uygulanmasının karaciğerin lipid içeriğinin arttığı ve mikroveziküler yağlanma geliştiği rapor edilmiştir (10). Biz de VPA uygulanan ratların karaciğerlerinde mikroveziküler yağlanma belirledik.

Yine rapor edilmiştir ki VPA uygulanması fatal hepatotoksisiteye (3,4) ve hepatositlerde şişmeye (7) sebep olur. Biz de çalışmamız sırasında, hepatositlerin hipertrofik olduğunu ve bu hipertrofiye bağlı olarak sinüzoidlerin son derece daralmış olduğunu gözledik.

VPA carnitine tüketimine sebep olur (11). Klinik olarak, L-carnitine uygulanması epileptik hastalarda

VPA'nın sebep olduğu hepatotoksisiteyi engelleyebilir (12). Biyokimyasal çalışmalar, VPA'nın sebep olduğu negatif etkilerin carnitine uygulanmasıyla engellenebileceğini göstermiştir (12). Hepatositlerin mitokondriumları ile ilgili bir çalışma (12) hariç bu konuda herhangi bir morfolojik çalışmaya rastlayamadık. Çalışmamızın sonucunda, VPA ile birlikte L-carnitine uygulanan ratların karaciğerlerinin kontrol grubundakiler ile benzer görünümde olduğunu belirledik. VPA ile birlikte L-carnitine uygulandığında karaciğerdeki hepatosit kordonları, hepatositler ve kordonlar arasında kalan sinüzoidler kontrol grubundakilere benzer görünümdeydi.

Sonuç olarak, L-carnitine ilave edilmesi VPA'nın sebep olduğu olumsuz etkileri engelleyebilir. Ancak kesin bir yargıya varabilmek için bu konuda kantitatif nitelikte daha pek çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Murakami K, Sugimoto T, Nishida N, et al. Carnitine metabolism and morphometric change of liver mitochondria in valproate-treated rats. *Neuropediatrics* 1990; 21:187-190.
2. Dreifuss FE, Langer DH. Hepatic consideration in the use of antiepileptic drugs. *Epilepsia (Suppl.2)* 1987; 23-29.
3. Donat JF, JA Bocchini Jr, Gonzales E, RN, et al. Valproate acid and fatal hepatitis. *Neurology* 1979; 29:273-274.
4. Mortensen PB, Gregersen N, Kolvraa S, et al. The occurrence of C6-C10-dicarboxylic acids in urine from patients and rats treated with dipropylacetate. *Biochem Med* 1980; 24: 153-161.
5. Palm R, Silseth C, Alvan G. Phenytoin intoxication as the first symptom of fatal liver damage induced by sodium valproate. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17: 597-599.
6. Kesterson JW, Granneman GR, Machinnist JM. The hepatotoxicity of valproic acid and its

- metabolites in rats. I. Toxicologic, biochemical and histopathological studies. *Hepatology* 1984; 4: 1143-1151.
7. Scheffner D, König St, Rauterberg-Ruland I, et al. Fatal liver failure in 16 children with valproate therapy. *Epilepsia* 1988; 29: 530-542.
 8. Murphy JV, Groover RV, Hodge C. Clinical and laboratory observations hepatotoxic effects in a child receiving valproate and carnitine. *J Pediatr* 1983; 123:318-320.
 9. Rodriguez-Sagade S, Alonso de la Pena C, Tutor JC, et al. Carnitine deficiency associated with anticonvulsant therapy. *Clin Chim Acta* 1989; 181: 175-183.
 10. Sugimoto T, Woo M, Nishida N, et al. Hepatotoxicity in rat following administration of valproic acid. *Epilepsia* 1987; 28: 142-146.
 11. Winter SC, Szabo-Aczel S, Curry CJR, et al. Plasma carnitine deficiency: clinical observations in 51 pediatric patients. *Am J Dis Child* 1987; 141: 660-665.
 12. Sugimoto T, Araki A, Nishida N, et al. Hepatotoxicity in rat following administration of valproic acid: effect of L-carnitine supplementation. *Epilepsia* 1987; 28:373-377.