

## SIÇANLARDA CO-TRIMOXAZOLE VE DIPYRONE'UN BÖBREKLER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ\*

Halil SAĞDUYU<sup>1</sup>, Mehmet GÜNGÖR<sup>1</sup>, Feyza ARICIOĞLU<sup>1</sup>,  
Veli UYSAL<sup>2</sup>, Hikmet KOYUNCUOĞLU<sup>1</sup>

### ÖZET

Co-trimoxazole ve dipyrone sıçanlara iki değişik dozda ve 10 gün süreyle ayrı ayrı ve birlikte uygulandı. Araştırmanın başlangıcında ve 10 gün aralarla bir ay süreyle sıçanlardan alınan serumda protein, kreatinin ve BUN (blood urea nitrogen), idrarda ise nicelik, osmotik basınç, protein ve kreatinin düzeyleri saptanarak böbrek işlevleri araştırıldı. Ayrıca böbreklerde histopatolojik inceleme yapıldı. Elde edilen sonuçlar göz önüne alındığında dipyrone'un sıçanlarda böbrek işlevlerini doza bağlı ve dönüşümlü bir biçimde olumsuz yönde etkilediği, co-trimoxazole'un ise bu çalışmada kullanılan dozlarda böbrek işlevlerine bir etki yapmadığı fakat dipyrone'la birlikte uygulandığında onun olumsuz etkilerini artırdığı saptandı.

### SUMMARY

*The effects of co-trimoxazole and dipyrone on renal functions of rats.*

Co-trimoxazole and dipyrone were given to rats at two different doses either individually or in combination for 10 days. Renal functions of rats were studied by determination of blood protein, creatinine and urea nitrogen (BUN), and urine volume, osmotic pressure, protein and creatinine concentrations in specimens which were collected at the beginning of experiment and with 10 days intervals for a month. Pathomorphological alterations in kidneys were also studied microscopically. Our results have shown that dipyrone may induce a reversible deterioration in renal functions of rats dose dependently. Co-trimoxazole did not exert any significant alterations in kidney functions but it may increase the side-effects of dipyrone.

\* Kısmen İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Sağlık 19-19/090184).

1. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

2. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

## GİRİŞ

Özellikle yüksek dozlarda ve uzun süreli antipiretik-analjezik drog alanlarda nefropati oluştuğu 1953 yılından beri bilinmektedir. Kimi araştırmacılara göre klinik olarak belirlenen kronik böbrek bozukluklarının % 8-15'inde başlıca neden bu drogların alınmış olmasıdır (2, 8). Değişik bölümler içinde toplanan antipiretik-analjezik droglardan hangilerinin oluşan nefropatide sorumlu olduğu tam olarak ortaya konamamıştır. Epidemiyolojik ve klinik araştırmalarla her ülke en çok tükettiği drogun nefropati yapıcı yapmadığını araştırmış, böylece olumlu ve olumsuz sonuç bildiren çok sayıda bildiri yayımlanmıştır. Bu araştırmalarda böbrekler üzerinde olumsuz etki yapan drogların birlikte alınması, infeksiyon, taş oluşumu ve benzeri klinik durumlarda nefropati oluşumunun da belirli olarak arttığı sonucuna varılmıştır (4, 5).

Klinik uygulamaya sokulduklarında infeksiyon tedavisinde çarpıcı değişiklikler yapan sulfonamidlerin çeşitli yan ve toksik etkileri yanında özellikle böbrek bozukluğu yaptıkları iyice bilinmektedir. Sulfisoksazol ve sulfametoksazol gibi barsaklardan oldukça hızlı emilip böbrekler yoluyla çabuk atılan sulfonamidlerin kristaller biçiminde çökmeleri ile böbrek tubuluslarının tıkanması sonucu böbrek işlevleri bozulmaktadır. Sulfonamidlerin bunun gibi sakıncalarının ortaya çıkması ve penisilinle başlayarak antibiyotiklerin tedaviye girmesi sulfonamidlerin klinik önemini belirli olarak azaltmıştır. Fakat 1970'lerin başında tedaviye sokulan co-trimoxazole (% 80 sulfamethoxazole+% 20 trimethoprim, Bactrim, Septrin, v.b) geniş spektrumlu bir antimikrobiyal olarak başta üriner sistem infeksiyonları olmak üzere çeşitli infeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Co-trimoxazole kapsamında uygulanan sulfamethoxazole'un miktarı yalnız başına kullanıma göre daha düşük olduğundan böbrek işlevlerine bilinen olumsuz etkilerinin öneminin de daha az olacağı beklenir. Buna karşılık co-trimoxazole kullanan kişilerde de böbrek bozukluklarının görülebileceği gösterilmiştir (3, 7).

Bu çalışmada co-trimoxazole ve dipyrone'un sıçanlarda böbrek işlevlerine etkisi araştırılmıştır. Dipyrone (metimazol, novalgin) diğer antipiretik-analjezikler gibi prostaglandin yapımını inhibe ederek etkili olmaları ve benzer klinik kullanım alanlarına sahip olmalarına karşılık nefropati oluşturup oluşturmadığı araştırılmamıştır. Bunun nedeni dipyrone ve pirazolon grubu diğer antipiretik analjezik drogların bilinen agranulositoz yapıcı etkileri nedeniyle özellikle Anglosakson ülkelerde kullanılmalarının hemen hemen kalkmış olmasıdır. Buna karşılık ülkemizde dipyrone yalnız başına veya özellikle antikolinerjik droglarla hazırlanmış karışık preparatlar biçiminde ağrı kesici, ateş düşürücü ve anti-spazmodik olarak yaygın bir biçimde kullanılmaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmada 180-220 g ağırlıklı olan karışık cinste beyaz sıçan kullanıldı. Sıçanlar deney süresince pelet şeklinde yapay yem ve musluk suyu ile serbest (ad libitum) beslendi. Laboratuvar koşullarına uyum için yeterince süre geçtikten sonra deney

hayvanları üç ana gruba ayrıldı. İki alt gruba ayrılan birinci gruptaki sıçanların ilkinde 10, ikincisine 50 mg/kg dipyrone, ikinci gruptaki sıçanların birinci alt grubuna 10, ikincisine 25 mg/kg co-trimoxazole, üçüncü gruptaki sıçanlara ise 50 mg/kg dipyrone ile birlikte 10 mg/kg co-trimoxazole 10 gün süreyle günde iki kez kasiçi injekte edildi. Deneye alınan her sıçanın başlangıçta, drog uygulamasından hemen sonra (10. gün) ve drog kesildikten 10 ve 20 gün sonra metabolik kafeslere 24 saat süreyle konularak idrarları toplandı ve kardiyak yoldan kanları alındı. Kanda (serum) protein (9), kreatinin (1) ve BUN (blood urea nitrogen) (6), idrarda 24 saatlik hacim (volüm), osmotik basınç, kreatinin (1) ve protein (9) düzeyleri saptandı. Ayrıca her alt gruptan rastgele alınan farelerin böbreklerinde ışık ve elektron mikroskopla histopatolojik inceleme yapıldı.

Her gruptaki sıçanlardan alınan bireysel verilerin ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandıktan sonra Student "t" testi ile anlamlılıkları araştırıldı.

## BULGULAR

**A. Serum protein düzeyi (Tablo 1):** Co-trimoxazole ve dipyrone'un bu çalışmada kullanılan dozları sıçanların serum protein düzeylerinde belirgin bir değişiklik oluşturmamışlar.

Tablo 1. Serum protein düzeyi (% mg).

Gruplar	G ü n l e r			
	Başlangıç	10. Gün	20. Gün	30. Gün
Co-trimoxazole (10 mg/kg)	6.95±1.25 (9)	7.06±1.42 (9)	6.05±0.57 (9)	6.07±0.41 (8)
Co-trimoxazole (25 mg/kg)	5.88±0.32 (9)	5.89±0.29 (9)	5.86±0.20 (8)	5.91±0.32 (6)
Dipyrone (10 mg/kg)	8.50±0.27 (10)	7.17±0.38 (9)	6.13±0.29 (8)	6.48±0.48 (7)
Dipyrone (50 mg/kg)	7.31±1.42 (10)	6.88±1.35 (9)	6.75±0.65 (9)	6.23±0.51 (9)
Co-trimoxazole (10 mg/kg)+ Dipyrone (50 mg/kg)	7.43±1.68 (19)	7.62±1.54 (17)	7.38±1.49 (13)	6.85±0.78 (13)

**B. Serum kreatinin düzeyleri (Tablo 2):** 10 mg/kg co-trimoxazole verilen sıçanlarda serum kreatinin düzeyinde araştırma süresi içinde herhangi bir değişiklik görülmedi. 25 mg/kg co-trimoxazole ve 10 mg/kg dipyrone verilen sıçanlarda uygulamanın sonunda görülen fakat anlamlı olmayan serum kreatinin düzeyi yükselmesi droglar kesildikten sonra normal düzeylerine indi. 50 mg/kg dipyrone verilen sıçanlarla, aynı dozdaki dipyrone ile 10 mg/kg co-trimoxazole verilen sıçanlarla serum kreatinin düzeyinin anlamlı olarak arttığı saptandı. Uygulanan droglar kesildikten sonra görülen artışın normale indiği görüldü (Tablo 2).

Tablo 2. Serum kreatinin düzeyi (% mg).

Gruplar	G ü n l e r			
	Başlangıç	10. Gün	20. Gün	30. Gün
Co-trimoxazole (10 mg/kg)	0.560±0.10 (9)	0.847±0.20 (9)	0.626±0.10 (9)	0.560±0.09 (8)
Co-trimoxazole (25 mg/kg)	0.667±0.20 (9)	1.144±0.42 (9)	0.885±0.21 (8)	0.715±0.31 (7)
Dipyron (10 mg/kg)	0.608±0.22 (10)	1.181±0.44 (9)	0.715±0.21 (8)	0.685±0.10 (6)
Dipyron (50 mg/kg)	0.535±0.15 (10)	1.54±0.55 (9)	1.152±0.27 (9)	0.712±0.13 (9)
Co-trimoxazole (10 mg/kg)+ Dipyron (50 mg/kg)	0.780±0.21 (19)	2.078±0.31 (17)	1.253±0.31 (13)	0.693±0.20 (13)

C. Serum BUN düzeyi (Tablo 3): Yüksek dozda dipyrone ile dipyrone ve cotrimoxazole'un birlikte uygulandığı sıçanlarda anlamlı olmasa da BUN artışı saptandı. Diğer gruplarda önemli bir değişiklik görülmedi.

Tablo 3. BUN (% mg).

Gruplar	G ü n l e r			
	Başlangıç	10. Gün	20. Gün	30. Gün
Co-trimoxazole (10 mg/kg)	-	-	-	-
Co-trimoxazole (25 mg/kg)	22.4±3.13 (5)	21.47±2.53 (4)	-	-
Dipyron (10 mg/kg)	-	27.44±2.78 (9)	28.55±2.92 (9)	-
Dipyron (50 mg/kg)	24.8±3.42 (5)	27.50±1.91 (4)	26.25±1.70 (4)	24.25±3.09 (4)
Co-trimoxazole (10 mg/kg)+ Dipyron (50 mg/kg)	22.3±2.86 (10)	27.25±3.45 (8)	24.00±3.33 (8)	22.00±3.00 (7)

D. İdrar hacmi ve osmotik basıncı (Tablo 4, 5): Bu araştırmada kullanılan dozları ile co-trimoxazole ve düşük dozda (10 mg/kg) verilen dipyrone sıçanlarda idrar hacmi ve osmotik basıncında anlamlı herhangi bir değişiklik yapmadı. Buna karşılık yüksek dozda dipyrone ve dipyrone ile birlikte co-trimoxazole verilen sıçanlarda idrar osmotik basıncında anlamlı düşme görülürken (Tablo 5) hacim yine anlamlı olarak arttı (Tablo 4). Her iki parametredeki görülen bu değişiklikler drogular kesildikten sonra normale döndü.

Tablo 4. İdrar volümü (ml/24 saat).

Gruplar	G ü n l e r			
	Başlangıç	10. Gün	20. Gün	30. Gün
Co-trimoxazole (10 mg/kg)	3.31±0.63 (9)	3.01±0.8 (9)	2.48±0.35 (9)	2.90±1.02 (8)
Co-trimoxazole (25 mg/kg)	3.04±0.89 (10)	5.04±1.50 (9)	3.40±0.76 (8)	2.68±0.60 (7)
Dipyron (10 mg/kg)	2.68±0.77 (10)	3.80±0.60 (9)	3.338±0.92 (8)	3.37±0.61 (9)
Dipyron (50 mg/kg)	2.76±1.02 (10)	5.60±0.79 (9)	3.91±1.23 (9)	2.58±0.58 (8)
Co-trimoxazole (10 mg/kg)+ Dipyron (50 mg/kg)	2.37±0.76 (19)	5.42±2.20 (19)	3.85±1.02 (13)	3.01±0.62 (13)

Tablo 5. İdrar osmotik basıncı (mOsm/kgH<sub>2</sub>OII).

Gruplar	G ü n l e r			
	Başlangıç	10. Gün	20. Gün	30. Gün
Co-trimoxazole (10 mg/kg)	1166±1.93 (9)	1168±185 (9)	1170±84 (9)	1181±75 (8)
Co-trimoxazole (25 mg/kg)	1118±57 (10)	1198±123 (9)	1107±83 (8)	1122±100 (7)
Dipyron (10 mg/kg)	1221±45 (10)	1035±118 (9)	1118±178 (8)	1155±58 (9)
Dipyron (50 mg/kg)	1121±95(10)	840±114 (9)	978±120 (9)	1119±121 (8)
Co-trimoxazole (10 mg/kg)+ Dipyron (50 mg/kg)	1161±109 (19)	794±80 (8)	1071±90 (13)	1135±37 (14)

**E. İdrar kreatinin düzeyi (Tablo 6):** 10 mg/kg dozda co-trimoxazole verilen sıçanlarda idrar kreatinin düzeyinde herhangi bir değişiklik görülmedi. 25 mg/kg co-trimoxazole ve 10 mg/kg dipyrone verilen sıçanlarda idrarla kreatinin atılımında anlamlı olmayan geçici bir azalma saptandı. Buna karşılık yüksek doz dipyrone (50 mg/kg) ve özellikle bu dozda dipyrone ile birlikte 10 mg/kg co-trimoxazole verilen sıçanlarda idrar kreatinin yoğunluğunun anlamlı olarak azaldığı belilendi (Tablo 6). Kreatinin düzeyinde görülen bu azalma drog kesildikten sonra normal düzeylerine doğru dönme göstermekle birlikte iki drogun birlikte uygulandığı sıçanlarda deneyin 30. gününde (drog kesildikten 20 gün sonra) idrar kreatinin düzeyi başlangıca göre hala anlamlı olarak düşük bulunmaktaydı.

Tablo 6. İdrar kreatinin düzeyi (% mg).

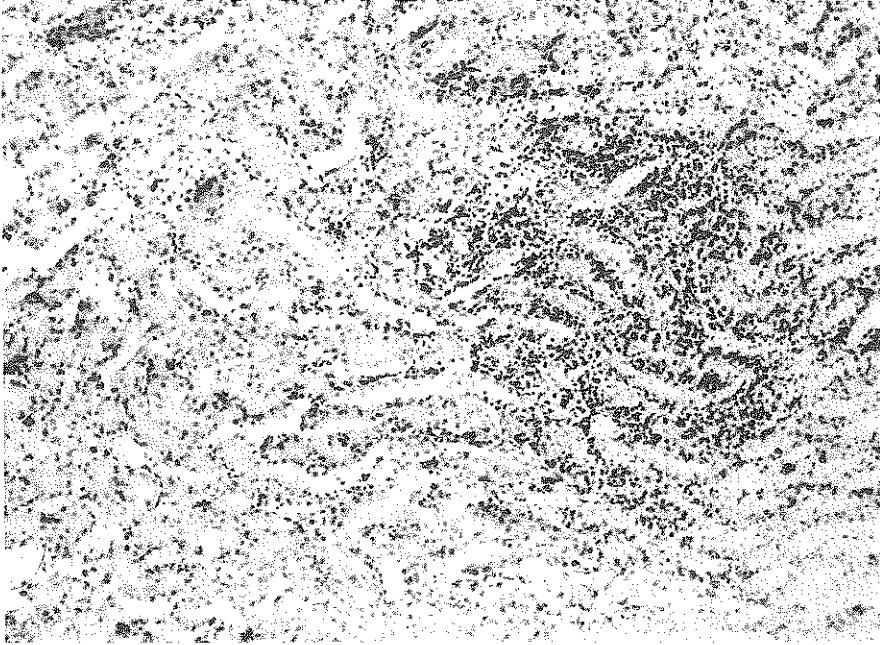
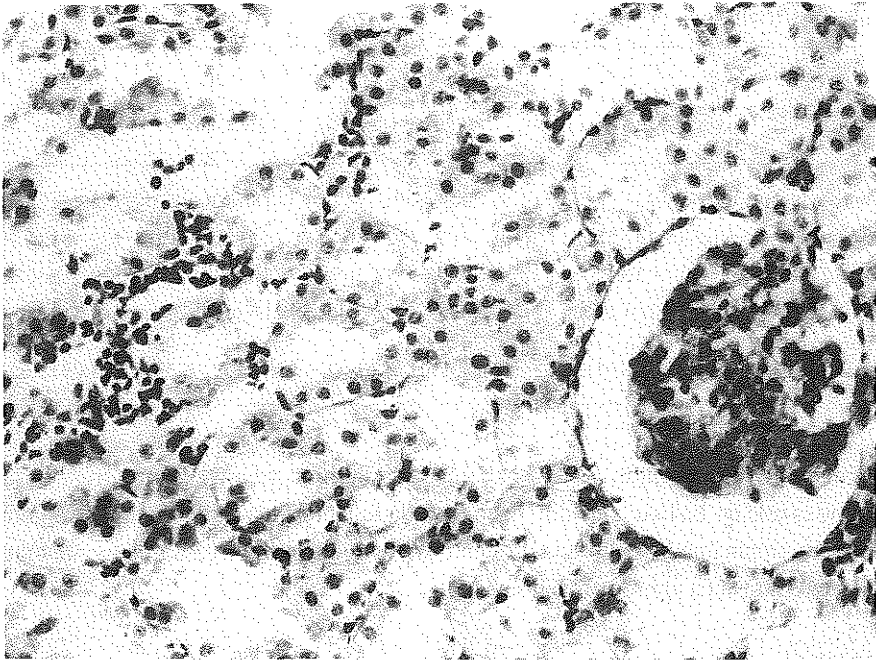
Gruplar	G ü n l e r			
	Başlangıç	10. Gün	20. Gün	30. Gün
Co-trimoxazole (10 mg/kg)	131.45±34.91 (9)	121.42±12.76 (9)	111.67±30.98 (9)	145.44±22.29 (8)
Co-trimoxazole (25 mg/kg)	142.58±58.0 (10)	109.13±33.36 (9)	126.18±23.37 (8)	128.45±25.90 (7)
Dipyron (10 mg/kg)	136±33.63 (10)	115.31±39.56 (9)	108.18±16.29 (8)	139.08±36.63 (9)
Dipyron (50 mg/kg)	144.14±34.52 (10)	93.71±15.06 (9)	103.74±7.40 (9)	130.8±30.09 (8)
Co-trimoxazole (10 mg/kg)+ Dipyron (50 mg/kg)	154.04±26.12 (19)	77.30±24.02 (18)	98.71±19.16 (13)	118.0±19.62 (13)

**F. İdrarda protein (Tablo 7):** Bu çalışmada kullanılan sıçanların dipyrone ve co-trimoxazole'un birlikte verildiği grup dışında kalanlarında kullandığımız yöntemle protein saptanamadı. Yalnız iki drogun birlikte uygulandığı sıçanlarda uygulamanın hemen sonrasında idrarda protein saptandı.

Tablo 7. İdrarda protein (% mg).

Gruplar	G ü n l e r			
	Başlangıç	10. Gün	20. Gün	30. Gün
Co-trimoxazole (10 mg/kg)	- (9)	- (9)	- (9)	- (8)
Co-trimoxazole (25 mg/kg)	- (5)	- (5)	- (5)	- (5)
Dipyron (10 mg/kg)	- (10)	- (9)	- (8)	- (7)
Dipyron (50 mg/kg)	- (10)	- (9)	- (9)	- (9)
Co-trimoxazole (10 mg/kg)+ Dipyron (50 mg/kg)	- (19)	2.08±1.95 (17)	- (13)	- (13)

**G. Histopatolojik bulgular:** Ayrı ayrı ve iki değişik dozla co-trimoxazole ve dipyrone uygulanan sıçanların böbreklerinde ışık ve elektron mikroskobu ile yapılan incelemede önemli ve özgül morfolojik değişiklik saptanamadı. Buna karşılık iki drogun birlikte uygulandığı sıçanlarda en belirgin değişiklik korteks medulla sınırına yakın alanlarla lenfosit, plazmosit, az miktarda eozinofil, nötrofil ve polimorf infiltrasyonuydu. Bu alanlarda, tubuluslarda da nekroz görüldü (Resim 1). Ayrıca tubulus epitel hücrelerinin sitoplazması içindeki değişik büyüklükte vakuol oluşumu, hyalin damlalar ve fırçamsı kenar kaybı gözleniyordu. Bazı alanlarda tubulus hücrelerinin yerlerinden ayrılarak lumene döküldüğü görülüyordu. İnterstüyal alanlarda yer yer hücre infiltrasyonu ve küçük de olsa nekroz alanlarına rastlanmaktaydı (Resim 2).



Resim 1, 2: Co-trimoxazole ve dipyrone'nun birlikte uygulandığı sıçanlarda böbreklerde oluşan yapısal (morfolojik) değişikliklerin ışık mikroskopundan görüntüsü.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada elde edilen veriler co-trimoxazole'un uygulanan dozlarda böbrek işlevlerini önemli bir biçimde etkilemediğini ortaya koymaktadır. Dipyron ise özellikle yüksek dozda böbrek işlevlerini olumsuz yönde etkilemektedir. Dipyron ile birlikte küçük dozda co-trimoxazole verilmesi ise dipyron'un böbrek işlevlerini bozucu etkisini arttırmaktadır. Böbrek işlevlerinde drogların etkisi ile ortaya çıkan olumsuz tabloların dönüşümlü olduğu ve drogların kesilmesi ile böbrek işlevlerinin normale döndüğü görülmektedir.

Co-trimoxazole'un böbrek işlevlerini bozucu etkisi daha önce bildirilmiştir (3, 7). Bu çalışmada benzer etkinin saptanmamış olması olasılıkla kullanılan dozların düşük olması ve uygulama süresinin kısa olmasının sonucudur. Ayrıca düşük dozda uygulanan co-trimoxazole'un dipyron'un toksik etkilerini arttırmış olması uygun koşullarda bu drogun da böbrek işlevlerini bozabileceği olasılığını göstermektedir.

Böbrek işlevlerinde dipyron ile oluşan bozukluğun özellikle yüksek dozda açıkça ortaya çıkması bu drogun nefrotoksik etkisinin doza bağlı olduğunu ortaya koymaktadır. Analjezik drogların nefrotoksik etkilerinin doza ve uygulama süresine bağlı olarak arttığı daha önce yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda da bildirilmiştir (8). Gerçi dipyron ile nefropati oluşumunu bildiren ne deneysel ne de klinik herhangi bir yayın bulamadık. Daha önce de belirtildiği gibi bunun olası nedeni dipyron ve benzeri drogların insanlarda ağır agranulitoza yol açmaları ve kullanımlarının son derece sınırlı, dahası bazı ülkelerde uygulamaların tümüyle kaldırılması olabilir. Buna karşılık ülkemizde analjezik-antipiretik olarak ağrı, ateş ve inflamasyonda, özellikle antikolinergik droglarla karışık preparatları ayrıca antispazmodik olarak yaygın bir biçimde kullanılmaktadır.

Öte yandan diğer analjezik-antipiretik droglarda olduğu gibi dipyron'un da etkilerini vücutta prostaglandin yapımını inhibe ederek oluşturduğu bilinmektedir. Prostaglandinlerin böbrek işlevlerinin sağlıklı sürmesindeki önemi de kabul edilmektedir. Bazı araştırmacılara göre analjezik droglara bağlı nefropati bu drogların prostaglandin yapımını inhibe etmesinin sonucudur (2, 4).

Sonuç olarak nefrolithiasis, üriner infeksiyonlar gibi nefrotoksisitenin oluşumuna eğilim (predisposition) yaratan klinik durumlarda zaman zaman birlikte ve yaygın kullanılan co-trimoxazole ve dipyron'un bu çalışmada saptanan etkilerinin önemli ve üzerinde durulması gerektiğine inanıyoruz. Ülkemizde çeşitli tedavi yöntemlerinin ve özellikle klinik uygulamada kullanılan drogların yan ve toksik etkilerine ilişkin araştırma ve yayınların oldukça az sayıda bulunması bizde konuya yeterince önem verilmediği izlenimini doğurmaktadır. Bu yönde daha ayrıntılı araştırmalara yönelmede katkıda bulunması umuduyla.



## KAYNAKLAR

1. Bonsnes R W, Taussky H H: On the colorimetric determination of creatinine by the joffe reaction, *J Biol Chem* 158: 581 (1945).
2. Carmichael J, Shankel S W: Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on prostaglandins and renal functions, *Am J Med* 78: 992 (1985).
3. Curtis J R: Disease of urinary system. Drug induced renal disorders, *Br Med J* 2: 242 (1977).
4. Duggin G G: Mechanism in the development of analgesic nephropathy, *Kidney Internatl* 18: 553 (1980).
5. Dunn M J, Zambraski E J: Renal effects of drugs that inhibit prostaglandin synthesis, *Kidney Internatl* 18: 609 (1980).
6. Friedman H S: Modification of the determination of urea by the diacetyl monoxime method, *Anal Chem* 25: 662 (1953).
7. Kalowski S, Nanra R S, Mathew T H, Kincaid-Smith P: Determination in renal function in association with Co-trimoxazole therapy "KDG Edwards, S Kanger (ed): *Progress in Biochemical Pharmacology: Drugs and the Kidney*" kitabında s.129, S.Karger, Basel (1974).
8. Kleinknecht D, Landais P, Goldfarb B: Analgesic and non-steroidal anti-inflammatory drug-associated acute renal failure: a prospective collaborative study, *Clin Nephrol* 25: 275 (1986).
9. Lowry D H, Rosebrough N J, Farr A L, Randall R J: Protein measurement with the folinphenol reagent, *Biol Chem* 193: 265 (1951).