

**Metotreksat kaynaklı karaciğer ve böbrek hasarında misoprostolün koruyucu etkisi**

Halil Aşçı, Mehmet Kaya Özer

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

**Özet**

Metotreksat folat antagonisti olan bir antineoplastik ilaçtır. Metotreksata (MTX) bağlı hepatotoksisite ve nefrotoksisite daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir. Bilimsel kanıtlar PGE1 analogu olan misoprostolün (MP) doku koruyucusu olduğunu göstermektedir. Bu bilgilere dayanarak MTX'e bağlı oluşan karaciğer ve böbrek hasarını önlemede MP'nin alternatif bir profilaktik seçenek olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda 24 adet Wistar albino erkek rat kullanıldı. Her bir grupta 6'şar adet rat olmak üzere 4 grup oluşturuldu. Gruplar; Kontrol, MTX (20 mg/kg, i.p, tek doz), MTX (20 mg/kg, i.p, tek doz) + MP (200µg/kg, oral, 5 gün) ve MP (200µg/kg, oral, 5 gün) olacak şekilde planlandı. Deney sonunda karaciğer ve böbrek dokusunda malondialdehid (MDA), süperoksit dismutaz (SOD) ve Katalaz (CAT) gibi biyokimyasal parametrelere bakıldı. Ayrıca dokuda histopatolojik incelemeler yapıldı. Yapılan biyokimyasal analizler sonucunda karaciğerde lipid peroksidasyon ürünü olan MDA seviyelerinde, MTX kullanılan ratlarda, kontrol grubuna göre anlamlı bir artışın gözlemlendiği ve bu artışın MP kullanımı ile azaldığı saptandı. Antioksidan enzim olan CAT ve SOD seviyeleri, MTX kullanımına bağlı anlamlı olarak azalırken, MP kullanımı bu enzim düzeylerini arttırmıştır. Böbrek dokusunda ise biyokimyasal olarak MTX'in MDA seviyesini artırdığı, CAT ve SOD değerlerini azalttığı bulundu. Buna karşın MP'nin MDA seviyesini anlamlı olarak azalttığı, CAT ve SOD değerlerini düzelttiği gözlemlendi ancak sadece CAT anlamlı çıktı. Biyokimyasal bulgularımıza paralel olarak, MTX grubuna ait karaciğer ve böbrek dokularının histolojik incelemelerinde oksidatif hasarın göstergesi olabilecek bulgular gözlemlendi. MTX ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, her iki dokuda, bu bulgular anlamlı (  $p < 0,05$  ) iken, MP verilmiş MTX grubunda ise, bu histopatolojik değişikliklerde anlamlı ölçüde azalma izlenmiştir. Sonuç olarak, MTX'in rat karaciğer ve böbrek dokusu üzerine olan toksik etkilerinin MP'nin ile düzeltilebileceği sonucuna ulaşıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Metotreksat, Misoprostol, Oksidatif doku hasarı, Antioksidan**Abstract****Protective effect of misoprostol in methotrexate induced liver and kidney damage.**

Methotrexate, a folate antagonist, is an antineoplastic drug. Methotrexate-induced hepatotoxicity has been reported in previous studies. Scientific evidence achieved from previous studies suggests that Misoprostol has had a tissue protective effect in such toxic damage cases; thereby Misoprostol could be an alternative prophylactic agent against methotrexate-induced hepatotoxicity. A total of twenty-four male Wistar albino rats were included in this study. Animals were equally divided into four groups as follows: Controls, only MTX (20 mg/kg, i.p, single dose) given group, MTX (20 mg/kg, i.p, single dose) plus Misoprostol (200µg/kg, orally, 5 days) administered group and only Misoprostol (200µg/kg, orally, 5 days) given group. At the end of the study, liver tissues and blood samples were collected for biochemical and histopathological analysis. According to the biochemical findings, a lipid peroxidation marker, MDA levels were significantly increased in MTX

Yazışma adresi/Correspondence to: Halil AŞCI,  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD  
32260, Isparta, Turkey.  
Telephone: + 90 246 211 36 26  
Telefax: + 90 246 237 11 65  
E-Mail: drhalil4122@hotmail.com

Müracaat tarihi: 20.01.2011  
Kabul tarihi: 02.08.2011

treated group to control and by the use of MP, this increase was found reduced. Antioxidant enzymes, CAT and SOD levels were significantly decreased with MTX and increased with MP. According to the biochemical findings of kidney tissue, MDA levels were increased; CAT and SOD levels were decreased in MTX group. Unlikely, MDA levels were significantly decreased, CAT and SOD levels were raised but only CAT levels were significantly increased in MP treated group. Parallel to biochemical findings, in histological examinations of liver and kidney tissues, there were evidences as the indicator of oxidative damage. The changes in MTX group were significant to control, and these changes were decreased in MTX group treated with MP. As a result, MP can be effective in liver and kidney injury in MTX treated rats.

**Key Words:** Methotrexate, Misoprostol, Oxidative tissue damage, Antioxidant

### Kaynaklar

1. Jahovic N, Cevik H, Sehirli AO, Yeğen BC, Sener G. Melatonin prevents methotrexate induced hepatorenal oxidative injury in rats. *J Pineal Res.* 2003; 34(4):282-7.
2. Uzar E, Sahin O, Koyuncuoglu HR, Uz E, Bas O, Kilbas S, Yilmaz HR, Yurekli VA, Kucuker H, Songur A. The activity of adenosine deaminase and the level of nitric oxide in spinal cord of methotrexate administered rats: protective effect of caffeic acid phenethyl ester. *Toxicology.* 2006; 1:218(2-3):125-33. Epub 2005 Dec 2.
3. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 1. Cilt. 11. Baskı. Ankara. Hacettepe-Taş Yayıncılık 2005; 317-343.
4. Goodman and Gillman, Tedavinin Farmakolojik Temeli, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2009; 1315-1405
5. Bertram G. Katzung, Basic and Clinical Pharmacology, 9. Edition, Singapore: The McGraw-Hill Companies, 2004; 898-931
6. Hemeida RA, Mohafez OM, Curcumin attenuates methotrexate-induced hepatic oxidative damage in rats. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute.* 2008; 20(2):141-8
7. Salam OM, Sleem AA, Omara EA, Hassan NS, Hepatoprotective effects of MP and silymarin on carbon tetrachloride-induced hepatic damage in rats. *Fundamental & Clinical Pharmacology.* 2009; 23(2):179-88
8. Lim SP, Andrews FJ, O'Brien PE, Acetaminophen-induced microvascular injury in the rat liver: protection with MP. *Hepatology* 1995; 22: 1776-1781.
9. Cetinkaya A, Bulbuloglu, E, Kurutas EB, Kantarceken B, N-acetylcysteine ameliorates methotrexate-induced oxidative liver damage in rats. *Medical Science Monitor.* 2006; 12: 274-8
10. Widemann BC, Adamson PC, Understanding and managing ethotrexateneurotoxicity. *The oncologist.* 2006;11(6):694-703.