

T.C.
Dicle Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
Anabilim Dalı Başkanı
Doç. Dr. Turgay Budak

CİMETİDİNE VE RANİTİDİNE'NİN
MUS MUSCULUS ALBINUS'TA
KARACİĞER VE BAZI KAN PARAMETRELERİ ÜZERİNE
OLAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

Araş.Gör. Kadriye Akgün

DICLE ÜNİVERSİTESİ MERKEZ KÜTÜPHANE	
Demirbaş No	0038190
Tasnif No	615.73 AKG 1985

YİŞLENE

YÜKSEK LİSANS YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Ali Kelle

T. C. DICLE ÜNİVERSİTESİ KÜTÜPHANE	
Demirbaş No.	
Tasnif No.	

Diyarbakır - 1985

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
I. GİRİŞ VE AMAÇ -----	1
II. LİTERATÜR BİLGİLERİ -----	3
A. KULLANILAN İLAÇLAR -----	3
1. Simetidin -----	3
2. Ranitidin -----	4
B. KARACİĞER -----	5
1. Makro ve Mikroskobik Yapısı -----	5
2. Fonksiyonları -----	8
3. İlaç Metabolizmasındaki Rolü -----	9
C. KAN DOKUSU -----	11
III. MATERYAL VE METOD -----	14
IV. BULGULAR -----	17
V. TARTIŞMA VE SONUÇ -----	21
VI. ÖZET -----	27
VII. SUMMARY -----	29
VIII. BULGULARA AİT TABLO VE RESİMLER -----	31
IX. LİTERATÜR -----	52
X. ÖZGEÇMİŞ -----	60
XI. TEŞEKKÜR -----	61

GİRİŞ VE AMAÇ

Sık görülen hastalıklardan biri ülserdir. Duodenum ülseri mide ülserine oranla daha fazla görülür(1-53).

Ülser, çok defa sebepsiz olarak ortaya çıkar. Bunun yanında sinir gerginliği olanlarda, hiç dinlenmeden çalışanlarda, alkoliklerde, devamlı ve yüksek dozda salisilat, aspirin ve benzeri ilaçları alanlarda, anfizemlilerde sık görülür. Kalıtım yoluyla da ortaya çıktığı söylenmektedir(1).

Ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar:

I- Antasidler: Midedeki asidi bağlayarak etkilerini gösterirler. Mide pH'sı normalde 1-2 arasındadır. Antasidler, tedavi dozunda kullanılıncaya kadar pH 3-4'e çıkar. Fakat bu kez gastrin salgısı başlar. Gastrin salgısının başlaması yeniden asit salınımına neden olur. O yüzden antasidler 1-2 saat ara ile verilmelidir(1-34-35).

II- Antikolinergikler: Bu gruptaki ilaçlar, postgangliyonik parasempatik liflerde asetilkolini bloke ederek etkilerini gösterirler(1-34-35).

Mide salgısının yarısı vagus, yarısı da hormonal yolla oluşmaktadır. Antikolinergik ilaçlar, vagusu inhibe ederek mide asiditesini azaltırlar. Yemeklerden evvel ve yatarken verilmelidir(1-34-35).

III- Sedatifler: Çeşitli dönemlerde değişik ilaçlar ve metodlarla ülser tedavi edilmeye çalışılmıştır. 1971'li yıllarda bu amaçla mideyi dondurma yöntemi geliştirilmiştir. Bilhassa kanamalarda mideye konulan bir balonun içinden -17 derece ile -20 derece arasında soğutulmuş alkolün 50 dakika geçirilmesinden oluşan bu yöntem, birkaç merkezde uygulama alanı bulmuştur(1).

Son zamanlarda yaşam koşullarının güçleşmesi, kullanılan ilaçlar, karsinojenik maddelerin çevreyi kirletmesi, stres gibi birçok etkene bağlı olarak, mide ve duodenum ülserlerinin oranı artmıştır. Bu oranın % 10 gibi yüksek bir değere ulaşması, yeni tedavi yollarının geliştirilmesine ve yeni ilaçların bulunmasına neden olmuştur(29-48). Bu amaçla piyasaya sürülen burimamid ve metiamid, kemik iliği depresyonuna neden olduklarından ve gastro intestinal sistemden iyi absorbe edilmediklerinden, kullanımdan çıkarılmışlardır(35). Daha sonra sentezlenen simetidin'in bazı istenmeyen etkilere sahip olması, yeni bir ilacın sentezini gerektirmiştir. İlk etapta yan etkilerinin az olması ile dikkati çeken ranitidin, simetidin'in yerine kullanılmaya başlanmıştır(53).

Alınan ilaçlar, karaciğerde endoplazmik retikulum veya mikrozoom denilen organellerde yerleşen oksidasyon, redüksiyon, hidroliz, konjugasyon enzimleri ile mitokondrilerde yerleşmiş olan asetilasyon enzimlerinin etkileri ile metabolize olurlar(50).

Karaciğer hücrelerinin protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasında önemli rolleri vardır. Buna ilaveten, vitamin depolamak ve plazma proteinlerini sentez etmek gibi özelleşmiş çok sayıda fonksiyonları vardır(4-33-46-51).

Biz bu çalışmayı kliniğe yönelik bir biçimde geliştirmeyi amaçladık. Simetidin ve ranitidin'in farmakolojik dozlarını kullanarak, farelerde karaciğere ve bazı kan parametreleri üzerine yaptıkları etkileri incelemeyi düşündük.

LİTERATÜR BİLGİLERİ

A. KULLANILAN İLAÇLAR

1- Simetidin

Kapalı formülü $C_{10}H_{16}N_6S$. Molekül ağırlığı: 252.3. Er-
gime noktası: $142^{\circ}C$. Kristalize, kokusuz, beyaz bir tozdur.
Sudaki çözünürlüğü $37^{\circ}C$ 'de 1.14 gr/100 ml. Seyreltik asit
ilavesi ile çözünürlük arttırılabilir(31). H_2 -reseptör blokö-
rüdür. Duedonum ve mide ülseri tedavisinde kullanılan sime-
tidin'in, midenin 24 saatlik asit salgısını % 55 ve daha yu-
karı oranlarda azalttığı bildirilmiştir(34). Vücuttaki dağı-
lımı iyidir, kan-beyin bariyerini az geçer, kısmen karaciğer-
de biyotransformasyona uğrar. Böbrekler ve feçes yoluyla it-
rah edilir(25-35). Plazmadaki yarılanma ömrü yaklaşık 2 saat-
tir, tek dozun etkisi 6-8 saat sürer.

Shapre ve Hawkins, kısa ve uzun süreli kullanımda or-
taya çıkan yan etkilerinin doza bağımlı olduğunu bildirmekte-
dirler(60). Karaciğerin kan akımında azalmaya yol açar, böb-
reklerden kreatinin itrahını bilinmeyen bir mekanizma ile
azaltır ve plazma kreatinin düzeyini yükseltir(41-70). Bir
yıl süre ile günde 1,6 gr simetidin kullanan duedonum ülser-
li hastalarda herhangi bir yan etkiye rastlanmamış, ancak
birkaç jinekomasti vakası saptanmıştır. Simetidin'in H_2 re-
septörleri ile ilgisi olmayan önemli etkilerinden biri, andro-

jenik etkisidir. Hedef hücrelerde testosteron ve dihidrites-
tosteron reseptörlerini bloke ettiği in vitro radyoligang
bağlama yöntemleri ile gösterilmiştir(63). Simetidin serum
gonadotropin düzeyini düşürür. Plazma prolaktin miktarında
% 50-112'lik bir artış saptanmıştır(16-27-61).

Simetidin'in agranulositoza neden olmadığı, hatta me-
tiamid'in neden olduğu agranulositozu ranverse ettiği bildi-
rilmiştir(12). Uzun süreli tedavide B₁₂ vitamini eksikliğine
bağlı pernisiyöz anemi gelişmemiştir(31). Nadir olarak agra-
nulositoz, pansitopeni, trombositopeni gibi kemik iliği dep-
resyonuna neden olabilir(31).

Beyinde yeri bilinmeyen bir tür reseptöre bağlanan si-
metidin, özellikle yaşlılarda mental konfüzyona sebep olur(59).
Simetidin, hepatotoksik etki potansiyeli nedeniyle serum tran-
saminaz ve alkalin fosfataz düzeyini yükseltir. Bazı hastalar-
da sentrilobüler nekroz yaptığı biopsi ile saptanmıştır(35).
Karsinojenik etki potansiyeli de vardır. Yapılan araştırma-
larda invitro olarak mutajenik bir metabolit olan nitrozo bi-
leşigine dönüştüğü gösterilmiştir. Değişik amaçlarla kullanı-
lan birçok ilacın simetidin ile birlikte verilmesinin hayvan
deneylerinde belirgin bir etkileşmeye yol açmadığı bildiril-
miştir(43-64). H₂ reseptörleri üzerine etkilidir(34-35).

Günde 4x300 mg 3x200 mg ve gece yatarken 400 mg dozla-
rında kullanılmaktadır. 200 mg.lık tabletleri ve ampulleri
vardır.

2- Ranitidin

Kapalı formülü C₁₃H₂₂N₄O₃S.HCl. Molekül ağırlığı:
314.40. Ergime noktası: 141 C. Etil alkolde ve suda gayet iyi
çözünür(32). Çok iyi absorbe edilir. Sarımsı beyaz acı lez-
zetli ve karakteristik kokulu bir tozdur. Plazma proteinleri-

ne % 15 oranında bağlanır(9-21). Plazmadaki yarılanma ömrü yaklaşık 2 saattir, tek dozun etkisi 2 saat kadar devam eder. Karaciğerde metabolize olur, idrar yoluyla itrah edilir(34-35).

Midenin asit sekresyonunu inhibe etmesinin yanı sıra; mide mukozasını aspirin'e karşı koruduğu, hayvanlarda aspirin veya eksojen asitlerle oluşturulmuş ülserlerin iyileşmesinde etkili olduğu bulunmuştur(38-39). Etki süresi simetidin'e oranla daha uzundur(40-67). H₂-reseptör blokajına bağlı olmayan simetidin'in androjenik etkisi, ranitidin'le invivo ve invitro çalışmalarda görülmemiştir(53)

Serum prolaktin düzeyine etkili olmadığı bildirilmektedir. SSS üzerine önemli bir etkisi henüz bildirilmemiştir. Plazma kreatinin konsantrasyonunu etkilemez. Böbrek bozukluğu olan hastalarda tercihen kullanılır(41-70). Nadir olarak sağlıklı gönüllülerin büyük bölümünde lökosit sayısında küçük bir azalmaya neden olduğu bildirilmektedir(45).

Günde 2x150 mg dozunda kullanılmaktadır(28-58). H₂ reseptörlerinin etkinliğini bloke etmek suretiyle etki gösterir. 150 mg'lık tabletleri ve 25 mg'lık ampulleri vardır(28-53).

B. KARACİĞER

1- Makro ve Mikroskobik Yapısı

Organizmanın en büyük salgı bezi olan karaciğerin taslakları, embriyonal gelişimin 21. gününe doğru belirginleşir. Primitif barsak epitelinde görülen hepato-pankreatik halkadan oluşan dört taslaktan ventral olanı karaciğere aittir. Anatomi olarak karın boşluğunun üst sağ hipokondrial bölgesinde, diyaframın altında, mide ve barsakların üstünde yer alır.

Ağırlığı 1400-1600 gr arasındadır. Kadınlarda daha hafiftir. Esas olarak sağ ve sol olmak üzere iki loba ayrılır(4-14-19-54).

Karaciğerin üzerini seröz bir zar olan periton örter. Bunun altında 50-60 mikron kalınlığında fibröz bir kapsül (Capsula fibrosa glissoni) bulunur. Kapsül kalınlaşarak organın hilusundan içeriye girer, organı bölmeler ile loblara ve fevkalade incelenerek en küçük üniteler olan lobuluslara ayırır. Lobuluslar, longitudinal yönde geçen kesitlerde poligonal görülürler(50).

Karaciğerin en küçük ünitesi olan lobuluslar, 1-1,5 mm genişliğinde, 1,5-2 mm yüksekindedirler. Domuz, deve, buz ayısı gibi hayvanlarda interlobüler bağ doku bölmeleri iyi geliştiğinden, seçilmeleri kolaydır. İnsan ve memelilerde bağ dokusu zayıf olduğundan lobuluslar seçilemezler, bazı karaciğer hastalıklarında bağ dokunun artmasına bağlı olarak belirgin şekilde ayırıldıkları(19-33). İnsan lobuluslarının sınırları, portal sahalar (Kiernan aralığı = Glisson üçgeni) denilen; safra kanalları, arter portal vena dalları, lenf damarları ve sinirler içeren kısımlardan çekilen bir hat ile belirlenirler (Şekil 2). Karaciğer lobu parenkimadan oluşur. Parenkima, işlev yönünden damar sistemi ile yakın ilişkiindedir. Kesit merkezden geçtiğinde, uzun eksende sentral ven, periferde venin kolları, intralobüler safra kanalları, hepatic arterin kolları ve lenfatikler bulunur.(Şekil 1-4).

Parenkima hepatositlerden oluşur. Hücreler, sentral ven'den perifere doğru Remark plakları adı verilen ışınal kordonlar şeklinde uzanırlar. Hücre kordonları arasındaki boşluklar, sinuzoidlerdir. Bunların duvarında endotel ve RES hücreleri yer alır. Bu hücrelere Kupffer hücreleri denilir ve çok kuvvetli fagositoz yeteneğine sahiptirler (Şekil 3). Remark hücre kordonlarını oluşturan hücrelerin salgısı olan

safra, özel duvarı olmayan intraselluler safra kapilları aracılığı ile vena sentralis'ten lobulus periferine akar. Safra yolları, intrahepatik ve ekstrahepatik olarak iki kısımdan oluşur. Karaciğer hücre kordonları ile sinüzoidal kapillaların arasında, elektron mikroskobu ile görülebilen ve lenf sıvısının dolaştığı mesafeye Disse alanı (perisinüzoidal aralık=subendotel aralık) denir(50-51).

Karaciğer hücre kordonlarını oluşturan parenkimal hücreler 20-25 mikron büyüklüğünde çok yüzlü prizma şekindedirler(54). Bu hacim, günün muhtelif saatlerinde ve depo ettiği maddelere göre değişiklik gösterir. Her hücrede bir veya birden fazla çekirdek bulunur. Çekirdekler lobulusların sentral ve perifer bölgelerinde küçük, mid-zonal bölgelerinde büyüktür. Sitoplazmaları glikojen, yağ ve lipoidler, proteinler, pigmentler ve vitaminler içerir(3-19-33).

Karaciğer hücrelerinin mitoz ve rejenerasyon özellikleri çok yüksektir. Vena sentralis civarındaki hücreler daima istirahat halindedirler. Lobulusun diğer bölümleri harap olduğunda, bu hücreler tarafından tamir edilmektedirler(4-11).

Safra Kanalikülleri: Karaciğer hücrelerinin salgısı olan safra, özel bir duvarı olmayan intrasellular safra kapillerleri aracılığı ile vena sentralis'ten lobulusun periferine doğru akar. Böylece gerçek anlamda safra boşaltma işi intra-lobüler olarak başlar. Safra kapillerleri hepatositler arasında mikrovili içeren kanalcıklar şeklinde görülür(19-50-51-54).

Normal farelerle yapılan çalışmalarda, parenkimal hücreler üç bölgeye ayrılmaktadır:

- 1- Periferel Bölge
- 2- Midzonal Bölge
- 3- Sentral Bölge

Normal karaciğer hücresinde % 80'in üzerinde bu üç bölgede yapısal homojenite bulunmuştur(50).

2- Fonksiyonları

Vücudun önemli bir organı olanı karaciğer, yoğun bir metabolizmaya sahiptir. Hem endokrin hem de ekzokrin bez olan karaciğerin fonksiyonları kısaca şunlardır:

Protein Sentezi

Kendi normal proteinlerinden başka kan plazmasının fibrinojen, protrombin ve albüminlerini üretir. Bu proteinler endoplazmik retikulumda sentezlenir. Karaciğer tarafından dışarı verilen proteinin yaklaşık % 5'i makrofaj sisteminde, diğer kısmıda hepatositlerde sentezlenmektedir(8-11-33).

Safra Sekresyonu

Safra üretimi, hepatositlerin safra kanalikülü içinde kan bileşiklerini değiştirme ve taşıma anlamında bir sekresyondur. Safranın % 10 kadarı granülsüz endoplazmik retikulum zarlarında glisin ve taurin aminoasitleri ile kolik asidin birleşmesiyle olur. Bilirubin makrofaj sisteminde oluşur, hepatosite aktarılır. Gulukronik asitle birleşerek safra kanalına verilir. Ayrıca hepatosit, aktif olarak birkaç pigment transportu yapabilmektedir(50).

Metabolitlerin Depolanması ve Fonksiyonu

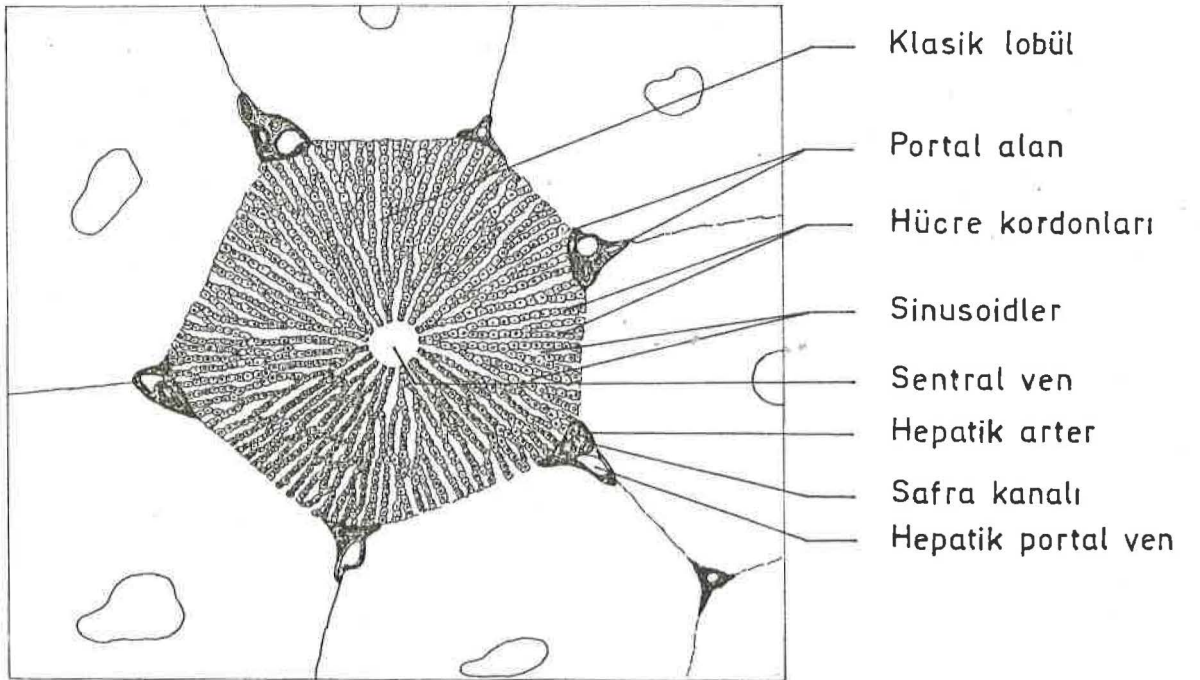
Lipidler ve karbonhidratlar yağ ve glikojen şeklinde karaciğerde depolanırlar. Yine vitaminlerin depolandıkları yer karaciğerdir. Hepatosit glikoneogenez adı verilen kompleks bir enzimatik işlem yolu ile lipidleri ve amino asitleri glikoza çevirmeye yeteneklidir. Üre yapımı ile ilgili amino asitlerin deaminasyonu da karaciğerde olur(7-51).

Detoksifikasyon ve İnaktivasyon

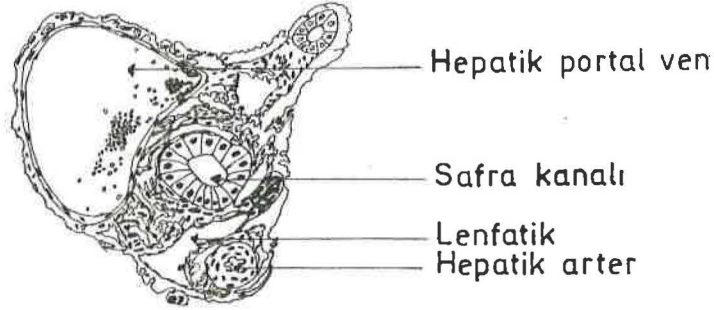
Çeşitli ilaçlar ve yabancı maddeler oksidasyon, metilasyon ve konjugasyon ile inaktive olurlar. Bu işlere katılan enzimlerin esas olarak granülsüz endoplazmik retikulumda yerleştiği düşünülmektedir. Bundan başka bu işlemlere mikrozomlardaki ve mitokondrilerdeki enzimler yardımcı olurlar. Glukuronil transferazın steroidler, barbitüratlar, antihistaminikler gibi ilaçların konjugasyonuna sebep olduğu bilinmektedir(19-26-47-51).

3- İlaç Metabolizmasında Karaciğerin Rolü

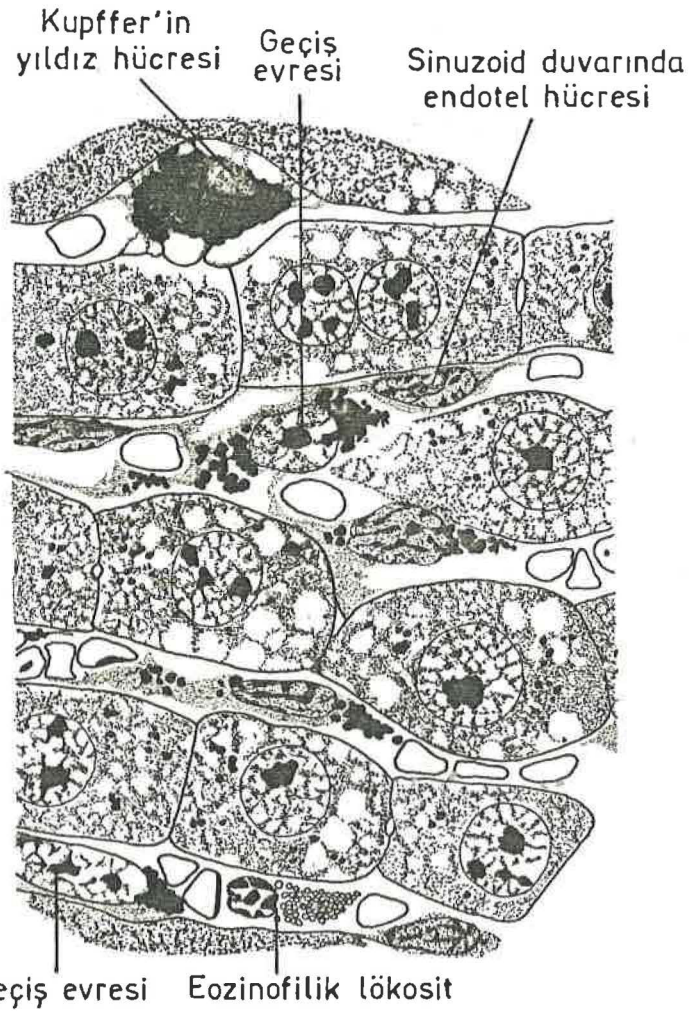
İntoksikasyonlara karşı organizmayı korumak, karaciğerin başlıca görevidir. Karaciğer hücrelerinin endoplazmik retikulumlarına yerleşmiş enzimler, yağda eriyebilen eksojen ve endojen bileşikler, böbrekten kolayca atılabilen suda eriyebilen bileşiklere çevirerek onların birikimine karşı organizmayı korurlar(2-7-8-11-14-19-26-33-51-53).



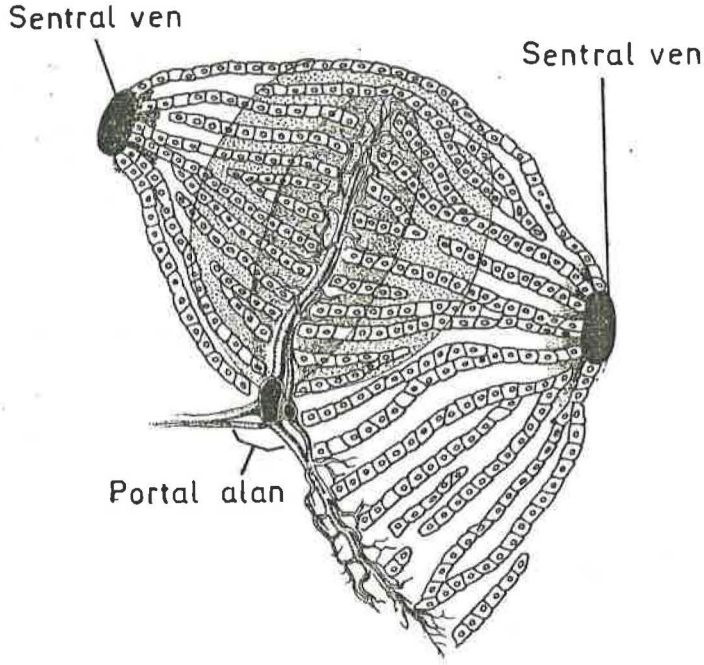
ŞEKİL 1- Bir karaciğer lobülünün şematik görünümü



ŞEKİL 2- Bir portal alanın şematik görünümü



ŞEKİL 3- İntravenöz olarak hint mürekkebi enjekte edilmiş tavşan karaciğeri; sinuzoidin duvarındaki endotelial hücreleri, Kupffer hücrelerinin yıldız şekline dönüşünü gösteriyor. Karaciğer hücrelerinde karbonun bulunmayışı belirleniyor. HE-Azur II boyası (A.A.Matimov'a göre).



ŞEKİL 4- Şema, Rappaport ve arkadaşlarına göre karaciğer parankimasının fonksiyonel birimini temsil etmekte. Bu birim, merkezi parenkima ve onu çevreleyen hepatik arter ve portal ven'in terminal kollarından meydana gelir.

C. KAN DOKUSU

Kan, ekstrasellüler bir sıvı ortamdan ve bu ortam içinde bulunan özelleşmiş hücrelerden kurulmuştur. Esas görevi taşımadır. Dolaşım kanı, vücut ağırlığının % 8'i kadardır(23).

Hücresel elementleri (eritrosit, lökosit, trombosit), plazma denen sıvı ortam içinde süspansiyon halinde bulunur. Kan damardan alındıktan sonra pıhtılaşmasına fırsat vermeden santrifüj edilirse, hücresel elementler dipte toplanır (% 46), üstte plazma kalır (% 54), Plazmanın % 90-92'si su, % 8-10'u katı maddeden oluşur(23-49). İnsanda kanın normal yapısı Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hücrelerin kana oranının yüzde olarak ifadesine hematokrit değeri denir ve yetişkinlerdeki miktarı % 40-50 arasında değişir(11-13-14).

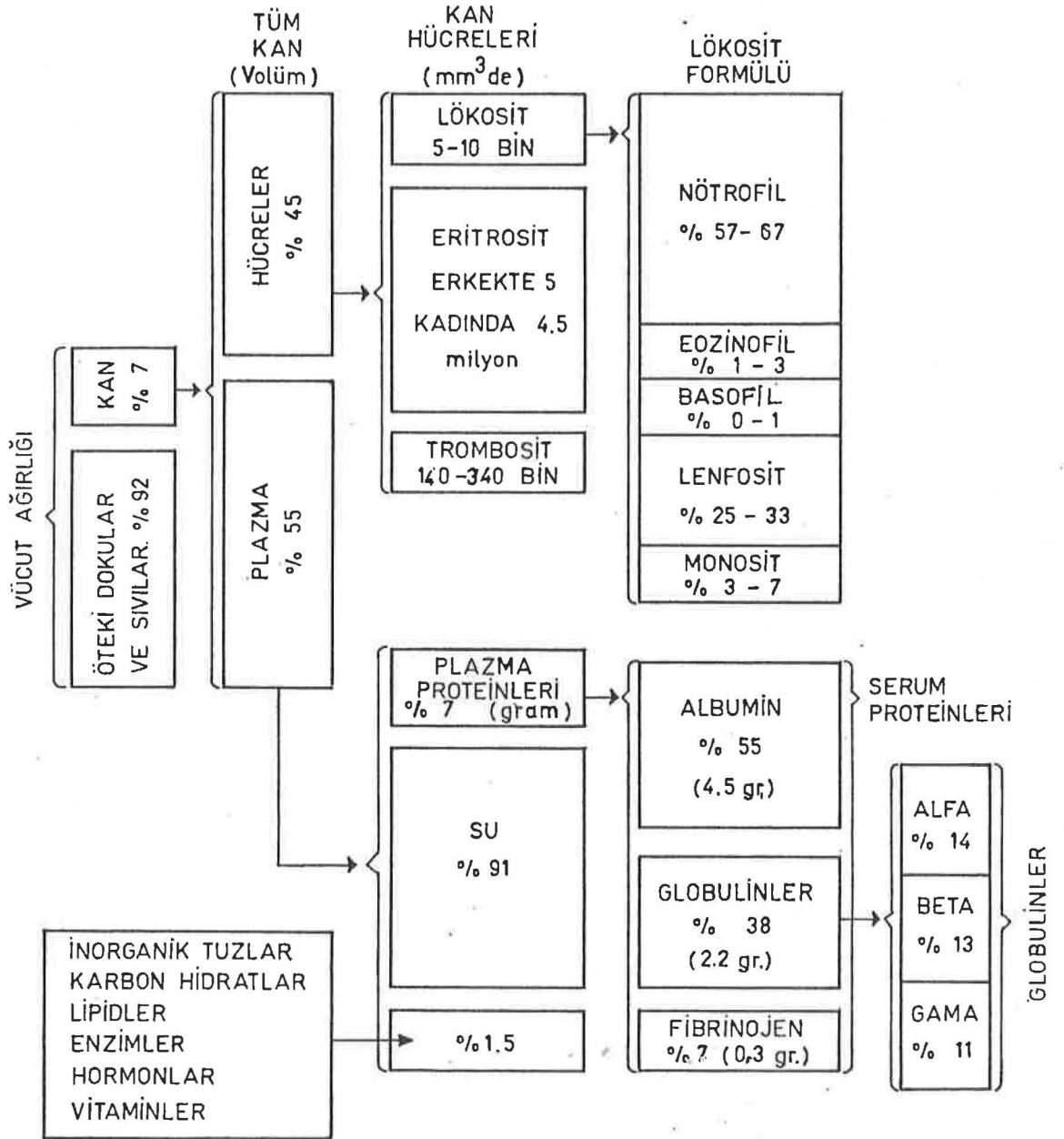
Özet olarak kanın görevleri;

1- Taşıma Görevleri: Besin maddelerini, hormonları, enzimleri, oksijeni doku hücrelerine götürür, metabolizma artıklarını, karbondioksidi vücut dışına atacak organlara getirir(26-47).

2- Düzenleme Görevi: Kanın hemostatik fonksiyonları vardır. Vücut hücre ve sıvılarının pH düzeyinin sabit kalmasını, tampon görevi yaparak sağlar. Vücut ısısının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Vücutta su ve tuz dengesini, asit-baz dengesini korur. Taşıdığı pıhtılaşma faktörleri ile gerektiğinde pıhtı oluşturarak kan kaybını önler(23-26).

3- Savunma Görevleri: Vücuda giren yabancı hücrelerin fagosite edilmesi, bunlara karşı antibadi yapımı ve yabancı hücrelerin tanınıp vücuttan atılması, kan hücreleri tarafından yapılır(23-49).

TABLO 1- İnsanda Kanın Normal Yapısı



MATERYAL VE METOD

Bu araştırma için; 18 dişi, 18 erkek olmak üzere 36 adet beyaz fare (*Mus musculus albinus*) kullanılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce hayvanlar ortama adapte olmaları için 15 gün süreyle, aynı yerte tutularak, aynı besin maddeleri ile beslenmiştir. Hayvanlara besin maddesi olarak standart fabrikasyon (pelet) yem ve musluk suyu yeterince verilmiştir.

Deney hayvanları, Tablo 2'de görüldüğü gibi 3 gruba ayrılmıştır. Gruplar şu şekilde düzenlenmiştir:

GRUP I: Kontrol grubunu oluşturan deney fareleri, 6 dişi ve 6 erkek olmak üzere ayrı ayrı kafeslere konulmuştur. 60 gün süreyle, her sabah 1 cc çeşme suyu ağızdan sonda yardımıyla hayvanlara verilmiştir.

GRUP II: Bu grubu oluşturan deney fareleri, 6 dişi 6 erkek olmak üzere ayrı kafeslere alınmıştır. 60 gün süreyle, her sabah 1 cc çeşme suyunda eritilmiş 306 µg/18 gr simetidin aynı metodla hayvanlara verilmiştir.

GRUP III: Bu gruptaki deney hayvanları 6 dişi, 6 erkek olacak şekilde ayrı kafeslere konulmuştur. 60 gün süreyle 1 cc çeşme suyunda eritilmiş 77.4 µg/18 gr ranitidin ağızdan sonda aracılığı ile her sabah hayvanlara verilmiştir. Sonda, enjektörün ucuna kapillar polietilen tüp takılarak hazırlanmıştır.

Deney süresi içinde saptayamadığımız nedenlerden II. ve III. grup deney hayvanlarımızdan birer tane ölmüştür. Deneye başladıktan 15 gün sonra, her gruptaki 4 hayvandan (2 ♂ 2 ♀), kontrol amacı ile kan frotileri ve doku preparatları hazırlanmıştır. Bunun için önce hayvanların kuyrukları, kuyruk ucundan 1 cm yukarıdan, steril bir bistüri ile kesilmiştir. Kesilen yüzey alkollü bir pamukla silindikten sonra, daha önceden hazırlanmış temiz lamalar üzerine, kuyruğu sıvazlamak suretiyle, bir damla kan alınmıştır. Alınan kan, ince bir tabaka halinde yayılarak kurumaya bırakılmıştır. Kuruyan preparatlar, metil alkolde 5' tesbit edildikten sonra Giemsa ile boyanmıştır(5-52).

Aynı hayvanlar, kafalarına sert bir cisimle vurularak ani ölmeleri sağlanmıştır. Hayvanlardan alınan doku örnekleri % 10 Formalin solüsyonunda fikse edilmiştir. Yükselen alkol serilerinden geçirildikten sonra parafin inkluzyonları yapılarak kalıba alınmıştır. Metexport marka kızaklı mikrotom ile her bir bloktan 6 mikron kalınlığında alınan kesitler, Hematoksilen-Eosin (HE) boya metodu ile boyanmıştır. Hematoksilen boyası olarak Harris Alum Hematoksilen'inden faydalanılmıştır(5-52).

60. günün sonunda bütün hayvanlardan aynı yöntemle ikişer adet kan frotileri ve doku preparatları hazırlanmıştır. Preparatlar, Karl Kaps binoküler mikroskobu ile incelenmiştir.

Çalışma ile ilgili resimler, Leitz Wetslar marka binoküler araştırma mikroskobuna 35 mm'lik Reichert marka kamera takılarak çekilmiştir.

Kan hücrelerinin sayımı için, hayvanların kuyruklarından pipetlere alınan kanlar, Hayem eriyiği ve Türk eriyiği ile sulandırılmıştır. Thoma lamına aktarılarak Karl Kaps

mikroskobunda hücreler sayılmıştır. Hemoglobin tayini için Sahli hemometresi, hematokrit tayini için kapiller tüp ve mikrohematokrit santrifüjü kullanılmıştır(24-37).

B U L G U L A R

İlaçların oral yolla verilmesinden kısa bir süre sonra, deney hayvanlarında hırçınlaşma, bacaklarda tetanik tip-te kasılmalar, aynı yöndeki ön ve arka bacakların birbirlerine dolanıp kalması, diyare, hayvanlarda normalden fazla hareketlenme ve taşikardi gözlenmiştir. Ayrıca deney süresince erkek farelerin testislerinin büyümesine bağlı olarak dıştan gözle farkedilen bir şişkinlik ve kızartı izlenmiştir.

Her iki H₂-reseptör blokörünün belirli süre ve dozda verilmesinden sonra, karaciğerlerinde oluşan sitolojik ve histopatolojik değişiklikleri incelemek için elde ettiğimiz bulgular, kontrol grubundan elde ettiğimiz bulgularla karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

GRUP I: Kontrol grubunu oluşturan hayvanların histomikroskopik kesitlerinin araştırılmasında, normal bir karaciğer dokusu gözlenmiştir (Resim 1,2,6). Farelerin vena sentralis'lerinin insana oranla daha geniş olduğu fark edilmiştir. (Resim 3). Ayrıca hücrelerin az da olsa granüllü bir yapıda ve portal sahaların (portal triad = Glisson üçgeni) insana oranla daha az olduğu görülmüştür (Resim 4,5).

GRUP II ve III: Bu gruptaki deney hayvanlarına materyal ve metod bölümünde bildirilen miktarlarda simetidin ile

ranitidin 60 gün süreyle oral yolla verilmiştir. Bu süre sonunda hayvanların karaciğerinde yapılan kesitlerin ışık mikroskopu araştırmalarından elde edilen sonuçlar şöyledir:

Karaciğer dokusu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vena sentralis'lerin çok sayıda olduğu izlenmiştir. Karaciğer parenkim hücrelerinde yağlanma ve Kupffer hücrelerinin sayısında artma (Kupffer proliferasyonu = Kupffer aktivasyonu) görülmüştür (Resim 11,12,14).

Karaciğer parenkim hücrelerinde koyu boyanma (Hiperkromazi), hücrelerin değişik boyutlarda olması (Anizositozis), çekirdeklerin boyayı farklı şekilde almaları (Anizokromazi) ve çekirdeklerin büyüklüklerinin farklı boyutlarda olduğu (Anizonukleozis) fark edilmiştir (Resim 13,15).

Karaciğer parenkim hücrelerinin nukleus ve sitoplazmalarının, kontrol grubuna göre biraz daha fazla granül içerdikleri görülmüştür. Karaciğer parenkim hücreleri arasında, Kupffer hücreleri ile mononükleer hücrelerin fazla sayıda ve birarada kümeler oluşturdıkları ayırt edilmiştir (Resim 12). Karaciğer parenkim hücrelerinin sitoplazmalarında çok belirgin olarak albuminin çökmesine bağlı (albuminöz dejeneresans) değişiklikler izlenmiştir (Resim 7,8,14). Nukleusların hücrelerdeki sitoplazma kaybına bağlı olarak tek başlarına, genellikle sentral bölgede yer aldıkları ve daha belirgin olarak ortaya çıktıkları görülmüştür (Resim 8). Özellikle kesitlerin periferik kısımlarında fazla miktarda yağ infiltrasyonu (yağlı dejeneresans) fark edilmiştir (Resim 9,10). Kupffer hücrelerinde odaksal proliferasyon izlenmiştir (Resim 12).

Her iki deney grubunda da aynı değişikliklerin görülmesine rağmen; simetidin grubunda bu değişikliklerin ranitidin grubuna oranla biraz daha fazla olduğu izlenmiştir. Kara-

ciğerde yukarıda sözü edilen değişikliklerin meydana gelmesi, karaciğerin az veya çok miktardaki yetersizliğini düşündürebilir.

Araştırmamızın ikinci bölümünde; aynı hayvanların kuyruklarından alınan kandan elde edilen sonuçlar, Tablo 3, 4, 5'de özetlenmiştir. Buna ilaveten II. ve III. gruplarda periferik kanda olgunlaşmamış lökositler gözlenmiştir. Farelerdeki normal ortalama kan değerleri ve değişim sınırları aşağıda gösterildiği gibidir (3-4):

Eritrosit	:	9.0 (8.0-12.0)	$10^6/\text{mm}^3$
Lökosit	:	10.0 (7.0-15.0)	$1000/\text{mm}^3$
Hemoglobin	:	13.5 (11.2-16.5)	gr/100 ml
Hematokrit	:	42 %	hacim

Lökosit Formülü

Parçalı nötrofil:	21 (8-58)
Eozinofil	: 2.6 (0-15)
Bazofil	: Seyrek
Lenfosit	: 67 (36-90)
Monosit	: 5.7 (0.7-14)

Bu normal değerlerle, kontrol grubundaki hayvanlardan elde ettiğimiz değerler karşılaştırıldığında (Tablo 6):

Eritrosit sayıları, 1-2-5-7 numaralı hayvanlarda minimum sınırın üzerinde bir değerde bulunmuştur. 3-4 numaralı hayvanlarda minimum sınırın altında bir değerde, 6-8 numaralı hayvanlarda ise, eritrosit sayısının çok düşük olduğu görülmüştür. Lökosit sayılarının 6-8 numaralı hayvanların dışında, normal değerler arasında, sözü edilen 6-8 numaralı hayvanlarda ise, minimum sınırdan düşük bir değerde olduğu bulunmuştur. Hemoglobin miktarının, normal sınırlar arasında,

hematokrit değerlerinin % 42'nin üzerinde olduğu saptanmıştır.

Çomak nötrofillerle ilgili bir değere rastlayamadığımız için, kontrol grubunun değerlerini normal olarak kabul ettik. Parçalı nötrofil değerleri, 4 numaralı hayvanın dışındayken normal sınırlar arasında, 4 numaralı hayvanda ise normalin altında bir değerde bulunmuştur.

Lenfosit, monosit ve eozinofil değerlerinin normal sınırlar arasında olduğu gözlenmiştir.

Araştırmamızda, deney grupları ile kontrol grubundaki hayvanların, kan parametre değerleri karşılaştırılarak, sonuçlar Tablo 7'de özetlenmiştir.

Kontrol grubu ile simetidin ve kontrol grubu ile ranitidin gruplarının ortalamaları Man-Withney-U testi ile analiz edilerek, sonuçlar Tablo 7'de gösterilmiştir. Bu tabloya göre:

Kontrol-simetidin grubunda; eritrosit, lökosit, hematokrit, lenfosit değerlerinin karşılaştırılması ile elde edilen sonuçlar, istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Geri kalan değerlerden elde edilen sonuçların istatistiksel olarak önemsiz olduğu tespit edilmiştir ($p > 0.05$).

Kontrol-ranitidin grubunda; eritrosit, hemoglobin, hematokrit, lenfosit, monosit değerlerinin karşılaştırılması ile elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Geri kalan sonuçların istatistiksel olarak önemsiz olduğu saptanmıştır ($p > 0.05$).

Her üç gruba ait ortalama, standart hata, standart sapma ve değişim aralığı, örnek hacmi (n) 24 olarak alınıp Tablo 8, 9, 10'da gösterilmiştir.

TARTIŞMA

H₂-reseptör blokörü olarak kullanılan ilaçların etki mekanizmaları kesin olarak belirlenememiştir. Buna karşın reseptörlerde oluşan histaminin etkisini antagonize ederek etkili olurlar(34-66).

Histamin, parietal hücrelerde lokalize olan H₂ reseptörünü etkileyerek, asit sekresyonunu uyarır. H₂-reseptör blokörleri ise aynı reseptöre etki ederler ve histaminin antagonisti olarak iş görürler. H₂-reseptör blokörlerinin en önemli etkileri, histaminin midedeki asit salgılatıcı etkisini güçlü bir şekilde bloke etmeleridir(34-57).

Ruof ve arkadaşları tarafından ortaya atılan hipoteze göre, histaminin midedeki fundus bölgesinde gastrik mukozadaki adenil siklaz sistemi üzerindeki etkisini inhibe ederler(66).

Simetidin, histaminin stimule ettiği basal ve noktürnal gastrik asit salgısını inhibe eder. Bir araştırmada, enjeksiyonla düşük ve yüksek dozlar (10-200 mg) uygulanmış ve midedeki gastrik farklılaşmanın, yüksek dozda verilende daha fazla olduğu bulunmuştur(47-57).

Gerek ranitidin ve gerekse simetidin tedavi dozlarında kullanıldıklarında; gastrik asit salgılanmasında ve miktarın-

da, ayrıca pepsinin salgılanmasında bir azalmaya neden oldukları ispatlanmıştır. Sözü edilen bu etkiler, 60 mg ranitidin kullanımında 300 mg simetidin kullanımına göre daha fazla bulunmuştur, bu da bize ranitidin'in simetidin'den 5 kat daha güçlü olduğunu gösterir(42).

Henry D.A. ve arkadaşları, yapmış oldukları bir araştırmada; simetidin'in içerdiği imidazol halkası nedeniyle sitokrom-P-450'nin hem parçasının ligandına bağlanabileceğini düşünmüşlerdir. Ayrıca karaciğerde glukuronil transferaz aktivitelerinin tedaviden etkilenmediğini de ifade etmişlerdir. Ranitidin'in ise, içerdiği furan halkası nedeniyle sitokrom-P-450'ye bağlanmadığı açıklanmıştır. Sitokrom-P-450'nin hem parçasının ligandına bağlanmalarının her iki H₂-reseptör blokörünün lipid çözünürlük derecelerinin farklı olması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir(28).

İlaç metabolizması ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, mümkün bir dozda alınan ranitidin'in simetidin'inkine benzer etkilere neden olduğu görüldü. Buna karşın, uyuşturucularla birlikte H₂-reseptör blokörü almak zorunda olan hastalarda ranitidin kullanımının tercih edilebileceği ifade edilmiştir(10).

Biz araştırmamızda, her iki H₂-reseptör blokörünün farmakolojik dozlarını deney hayvanlarına oral olarak uyguladık. Her iki ilacı alan hayvanlarda birbirine yakın bulguları saptadık. Bu bulgularımız her iki ilacın etkilerinin benzer olduğunu göstermektedir.

Simetidin'in, mikrozomal enzim aktivitesini engellemenin yanı sıra, karaciğer kan akışını azalttığı da bildirilmiştir(6). Çalışmamızda 1200 mg dozundaki simetidin'in karaciğerdeki bu etkisine bağlı olarak, damarlarda tesbit ettiğimiz kan stazı, araştırmacıların görüşünü kuvvetlendirmektedir.

Glishan ve arkadaşları, yapmış oldukları bir araştırmada simetidin'in intestinal Ca^{++} transportu üzerine olan etkilerini incelediler. Simetidin enjekte edilen ratların proksimal ve distal segmentlerinde lümenenden mukozaya doğru Ca^{++} transportunun, kontrol grubuna oranla daha az olduğunu istatistiksel olarak önemli buldular. Bu etkinin başka bir nedeni olarak da, simetidin'in mikrozomal P-450 enzimini inhibe etmesini göstermişlerdir(25). Çalışmamızda her iki H_2 -reseptör blokörüne maruz bırakılan deney hayvanlarında tetanik kasılmaların görülmesi, kalsiyum eksikliğine bağlı olabilir.

Bazı araştırmalar, simetidin'in B_{12} absorpsiyonunu inhibe ettiğini ve simetidin kullanımından sonra hipotansiyon, bradikardi, diyare oluştuğunu göstermektedir. Yüksek dozların taşikardiye, sarsılmalara, kalp çarpıntısına, solunum depresyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Bu etkiyi, kalpteki H_2 reseptörlerinde yaptığı tıkama ile oluşturur. Simetidin ile ortaya çıkan bu zehirlenmelerin tehlikeli olmadığı söylenmektedir. Köpeklerdeki LD_{50} miktarı 2,6 gr/kg'dır(18-30-46-70). Çalışmamız sırasında deney hayvanlarında diyare ve taşikardi gözledik. Bu bulgularımız, araştırmacılar tarafından ileri sürülen bulgularla uygunluk göstermektedir.

Simetidin'in, merkezi sinir sistemi üzerine bazı nörotoksik etkileri olduğu da gösterilmiştir. Bu etkiler, geri dönüşümlüdür(18-36-46-69). Deney hayvanlarında tesbit ettiğimiz hırçınlaşma, saldırganlık, aşırı hareketlilik ve duyarlılık, araştırmacıların bulgularına uymaktadır.

Van Thiel ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada; her gün 1200 mg simetidin verilen hastalarda 9 hafta sonra sperm sayısının % 43'e indiğini göstermişlerdir. Simetidin'in bu etkisinin bilinmesine rağmen, fertilité üzerindeki etkisi henüz bilinmemektedir(46-56). Kullandığımız hayvanlarda sperm sayısını saptayan tetkikleri yapamadığımızdan dolayı,

biz bu konuda bir sonuca varamadık. Ancak inguinal bölgede, testislerde oluşan değişikliklere bağlı olarak gözle görülebilen şişme, kızarma ve sıcaklık artışı fark edilmiştir.

Yapılan bir başka çalışmada simetidin'in nitrozo bileşiklerinin, kimyasal karsinojenlerin kromozomlar üzerindeki etkisine benzer etkiler yaptığı bildirilmiştir(3).

Yapılan birçok çalışmada da simetidin'in uzun süre kullanılması halinde jinekomasti yaptığı gösterilmiştir(44-56-63-69).

Simetidin'in sentrilobüler nekroz yaptığıının bildirilmesine karşın, karaciğerdeki tahribatın büyüklüğü ve şeklini değerlendirmek için, yeterli bir biopsi materyalinin olmadığı bildirilmiştir. Bunun yanında böbreklerde nekroz yaptığı gösterilmiştir(17-18-46). Bulgularımızda histolojik olarak karaciğerde sentrilobüler dejenerasyona rastlanmamıştır. Nekroz odakları tesbit edilememiştir. Ancak, hücrelerde albüminin çökmesine bağlı olarak albuminöz degeneresans saptanmıştır (Resim 5,7). Perifer bölgelerde daha fazla olmak üzere yağ infiltrasyonu izlenmiştir (Resim 9,10).

Simetidin kullanımı ile ilgili olarak hayvanlarda yapılan çalışmalar, genellikle geçici, çok düşük bir hepatotoksiteyi göstermiştir(17). Bulgularımızın çok şiddetli olmaması, bunu doğrulamaktadır.

Hayvanlarda yapılan çalışmalar, simetidin'den kaynaklanan karaciğer zehirlenmesini göstermediyse de, insanlarda bu etki görülmüştür.

Örneklerimizde parenkim hücrelerinde sitoplazma kaybı fark edilmiştir. Bu hücrelerde nukleusların hücre ortasında boşlukta gibi durdukları izlenmiştir (Resim 7,8). Kullanılan

ilaçların toksit etkilerine bağlı olarak Kupffer hücrelerinin sayısında artma görülmesi, karaciğerin yetersiz kaldığını göstermektedir (Resim 11,12).

Simetidin'in kimyasal yapısından dolayı, kemik iliğinde toksik etki yaptığı açıklanmıştır. Bu etkisini, stem hücrelerinde histaminin teşvik ettiği DNA sentezini antagonize ederek gösterdiği belirtilmektedir(46). Çalışmamızda, her iki ilacı alan hayvanlarda henüz olgunlaşmamış lökositlerin kanda görülmesi, araştırmacıların yayınladıkları bulgularla benzerlik göstermektedir.

Nadiren agranulositoz yaptığı bildirilmiştir(13-36-55-56). Bulgularımızda lökosit sayısında artış gözlememiz, araştırmacılar tarafından ileri sürülen görüşleri doğrulamaktadır. Metiamid'in oluşturduğu agranulositozu simetidin'in tedavi ettiği gösterilmiştir(12-20).

Bu ilaçların aplastik anemiye nadir olarak neden oldukları bildirilmiştir(13-56). Gözlemlerimizde eritrosit sayılarının fazla miktarda bulunması, bizim vakalarımızda da aplastik anemi gelişmediğini göstermektedir.

Chang, Morrison ve Wolf simetidin kullanan hastalar üzerindeki çalışmalarında, nötropeni vakalarına rastlamışlardır(13-69).Bizim sonuçlarımızda ise, nötrofil sayısında bir artma olduğu görülmüştür. Fakat, her iki H_2 -reseptör blokörünün nötrofil sayısı üzerindeki bu etkileri, istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır.

Peden ve arkadaşları çalışmalarında, her iki ilacı alan hastalarda lenfosit yüzdesinde tutarlı değişikliklerin görülmediğini, lenfosit sayımında görülen düşmelerin istatistiksel olarak önemsiz olduğunu savunmaktadırlar(55). Oysa çalışmamızda her iki H_2 -reseptör blokörünün lenfosit yüzdesine

etkili olduğu bulunmuştur. Bu etkinin istatistiksel olarak önemli olduğu izlenmiştir ($p < 0.05$).

Sonuç olarak: Mide ülseri tedavisinde kullanılan H_2 -reseptör blokörleri mide asidini azaltıcı yönde etki ederlerken, istenmeyen bazı yan etkileri de beraberinde getirmektedirler. Bu etkiler göz önünde bulundurularak, yaygın olarak kullanılan bu ilaçların, uygulanmalarında daha dikkatli davranılmalıdır.

Ö Z E T

Bu çalışma, mide ve duodenum ülserlerinde yaygın olarak kullanılan H₂-reseptör blokörlerinden simetidin ve ranitidin'in, organizma üzerindeki etkilerini araştırmak amacı ile yapılmıştır.

Araştırma, 18 dişi, 18 erkek Mus musculus albinus'lar kullanılarak yapılmıştır. Deney gruplarının düzeni aşağıdaki gibidir:

I. GRUP (Kontrol grubu): 6 dişi 6 erkek hayvandan oluşturulan bu gruba hergün 1 cc çeşme suyu sonda yardımı ile oral olarak verilmiştir.

II. GRUP (Simetidin grubu): Bu gruptaki 6 dişi 6 erkek hayvana, hergün 306 µg/18 gr simetidin içeren 1 cc çeşme suyu sonda ile oral yoldan verilmiştir.

III. GRUP (Ranitidin grubu): 6 dişi 6 erkek hayvandan oluşan bu gruba, hergün içinde 77.4 µg/18 gr ranitidin bulunan 1 cc çeşme suyu ağızdan sonda aracılığı ile verilmiştir.

60 günlük deney süresi sonunda, hayvanlardan karaciğer kesitleri ve kan frotileri hazırlanmış, ayrıca bazı kan parametre değerleri de ölçülmüştür. Karaciğer dokusunda, toksik etkiye bağlı olarak, yağ infiltrasyonu ve Kupffer proliferas-

yonu izlenmiştir. Bunun yanında hücrelerde sitoplazma kaybı, albüminöz dejeneresans, hiperkromazi, anizokromazi, anizokleozis, geliştiği de gözlenmiştir.

Bu ilaçların her ikisinin, kan parametreleri üzerinde de etkili oldukları görülmüştür. Sımetidinin eritrosit, lökosit, hematokrit ve lenfosit değerleri üzerindeki etkisi, istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Ranitidin'in eritrosit, hemoglobin, hematokrit, lenfosit ve monosit üzerindeki etkisi istatistiksel olarak önemli bulunmuştur.

Bulunan sonuçlar, bu konuda yapılan sonuçlarla karşılaştırılarak irdelenmeleri yapılmıştır.

S U M M A R Y

This study has been performed in order to investigate the effects of the H₂-receptor blockers Ranitidine and Cimetidine, which are widely used in the treatment of gastric and duodenal ulcers.

The study has been performed on 18 male and 18 female *Mus musculus albinus*. The animals have been grouped as follows:

GROUP I (The Control Group): Each animal of this group consisting of 6 male and 6 female animals, received daily 1 ml of tap water through a catheter, orally.

GROUP II (The Cimetidine Group): Each animal belonging to this group consisting of 6 male and 6 female animals received daily 306 µg/18gr cimetidine in 1 ml of tap water through the catheter, orally.

GROUP III (The Ranitidine Group): Animals of this group consisting of 6 male and 6 female animals, received daily 77.4 µg/18 gr ranitidine in 1 ml of tap water through the catheter, orally.

At the end of a 60 days study, liver sections and blood smears have been prepared; additionally some blood parameter values have also been determined. Examination of

the liver tissue revealed fatty degeneration and Kupffer proliferation due to the toxic effects. Besides these, cytoplasmic loss, albuminous degeneration, hyperchromasia, anisochromasia and anisonucleosis have also been observed on the cells.

Both of these drugs have proved to be effective on blood values of some parameters too. The effect of cimetidine on the number of the red blood cells, leucocytes and lymphocytes and on the hematocrite level has been found to be statistically significant. Ranitidine has been found significantly effective on red blood cells, hemoglobin, hematocrite, lymphocytes and monocytes.

The results obtained from this study have been discussed by comparing them with the results obtained by other investigators.

VIII. BULGULARA AİT TABLO VE RESİMLER

TABLO 2- Deneý Gruplarının Dağılımı

GRUPLAR	NEVİ	CİNS (SEKS)	SIRA NO	GÜNLÜK DOZ		VERİLİŞ ŞEKLİ	SÜRE (gün)
				SİMETİDİN µg.	RANİTİDİN µg.		
I (KONTROL)	FARE	♂	1	-	-	-	60
	"	♂	2	-	-	-	"
	"	♂	3	-	-	-	"
	"	♂	4	-	-	-	"
	"	♀	5	-	-	-	"
	"	♀	6	-	-	-	"
	"	♀	7	-	-	-	"
	"	♀	8	-	-	-	"
II	"	♂	9	306	-	Oral	"
	"	♂	10	"	-	"	"
	"	♂	11	"	-	"	"
	"	♂	12	"	-	"	"
	"	♀	13	"	-	"	"
	"	♀	14	"	-	"	"
	"	♀	15	"	-	"	"
	"	♀	16	"	-	"	"
III	"	♂	17	-	77,4	"	"
	"	♂	18	-	"	"	"
	"	♂	19	-	"	"	"
	"	♂	20	-	"	"	"
	"	♀	21	-	"	"	"
	"	♀	22	-	"	"	"
	"	♀	23	-	"	"	"
	"	♀	24	-	"	"	"

SIRA NO	1	2	3	4	5	6	7	8
CİNS (SEKS)	♂	♂	♂	♂	♀	♀	♀	♀
ERİTROSİT	8.500.000	8.730.000	7.850.000	7.540.000	9.440.000	5.600.000	8.200.000	6.950.000
LÖKOSİT	7800	7600	8000	7500	9400	6000	7200	6900
HEMOGLOBİN	11.8 gr. % 75	11 gr. % 71	11.5 gr. % 73	11 gr. % 71	14 gr. % 86	11 gr. % 71	11.5 gr. % 73	11 gr. % 71
HEMATOKRİT	% 44	% 43	% 43	% 43	% 42	% 43	% 43	% 43
Ç. NÖTROFİL	% 16	% 17	% 15	% 20	% 13	% 10	% 18	% 10
P. NÖTROFİL	% 30	% 23	% 23	% 6	% 19	% 24	% 20	% 24
LENFOSİT	% 46	% 54	% 55	% 58	% 59	% 58	% 60	% 58
MONOSİT	% 3	% 2	% 4	% 4	% 5	% 3	% 5	% 3
EOZİNOFİL	% 4	% 4	% 3	% 4	% 3	% 4	% 2	% 5
BAZOFİL	-	-	-	-	-	-	-	-

TABLO 3- Kontrol Grubundaki Hayvanların Kan Parametreleri

SIRA NO	1	2	3	4	5	6	7	8
CİNS (SEKS)	♂	♂	♂	♂	♀	♀	♀	♀
ERİTROSİT	15.220.000	6.050.000	12.510.000	11.320.000	10.630.000	12.740.000	11.240.000	10.500.000
LÖKOSİT	7600	8600	9600	10 200	10 600	10 400	9800	10 200
HEMOGLOBİN	13 gr % 81	11 gr % 71	13 2 gr % 82	12 2 gr % 77	12 gr % 76	12 1 gr % 77	12 gr % 76	11 gr % 71
HEMATOKRİT	% 62	% 46	% 53	% 52	% 50	% 47	% 49	% 50
Ç. NÖTROFİL	% 18	% 17	% 23	% 12	% 9	% 9	% 11	% 4
P. NÖTROFİL	% 14	% 29	% 15	% 18	% 14	% 42	% 15	% 19
LENFOSİT	% 63	% 51	% 67	% 60	% 72	% 68	% 72	% 72
MONOSİT	% 2	% 2	% 3	% 4	% 3	% 3	% 2	% 3
EOZİNOFİL	% 3	% 3	% 3	% 6	% 4	% 4	% 1	% 2
BAZOFİL	-	-	-	-	-	-	-	-

TABLO 4- Simetidin Grubundaki Hayvanların Kan Parametreleri

SIRA NO	1	2	3	4	5	6	7	8
CİNS (SEKS)	♂	♂	♂	♂	♀	♀	♀	♀
ERİTROSİT	13.560.000	12.240.000	12.400.000	10.220.000	3.920.000	10.340.000	10.960.000	11.040.000
LOKOSİT	9200	7800	8600	8300	6000	7800	10.400	5000
HEMOGLOBİN	12 gr. % 76	12.8 gr % 80	12.8 gr % 80	12.4 gr % 78	12.2 gr % 77	12.8 gr % 80	11.2 gr % 72	12.2 gr % 77
HEMATOKRİT	% 52	% 50	% 52	% 54	% 42	% 53	% 53	% 50
Ç. NÖTROFİL	% 5	% 6	% 6	% 7	% 4	% 7	% 5	% 6
P. NÖTROFİL	% 28	% 20	% 25	% 13	% 30	% 28	% 28	% 22
LENFOSİT	% 66	% 74	% 68	% 71	% 63	% 62	% 62	% 69
MONOSİT	% 2	% 3	% 2	% 2	% 3	% 2	% 2	% 4
EOZİNOFİL	% 1	% 3	% 1	% 6	% 1	% 3	% 4	% 2
BAZOFİL	-	-	-	-	-	-	-	-

TABLO 5- Ranitidin Grubundaki Hayvanların Kan Parametreleri

	NORMAL DEĞERLER		KONTROL GURUBU	
	\bar{x}	DEĞİŞİM ARALIĞI	\bar{x}	DEĞİŞİM ARALIĞI
ERİTROSİT ($10^6/mm^3$)	9.0	8.0 — 12.0	7.851.250	5.600.000 — 9.440.000
LÖKOSİT ($1000/mm^3$)	10.0	7.0 — 15.0	7.550	6000 — 9400
HEMOGLOBİN(gr/100ml)	13.5	11.2 — 16.5	11.6	11 — 14
HEMATOKRİT (% Hacim)	42	—	43	42 — 44
Ç. NÖTROFİL	—	—	14.875	10 — 20
P. NÖTROFİL	21	8 — 58	21.125	6 — 30
LENFOSİT	67	36 — 90	56	46 — 60
MONOSİT	5.7	0.7 — 14	3.625	2 — 5
EOZİNOFİL	2.6	0 — 15	3.625	2 — 5
BAZOFİL	Seyrek	—	—	—

TABLO 6- Normal Parametre Değerleri ile Kontrol Grubuna Ait Parametre Değerleri

	KONTROL—SİMETİDİN			KONTROL — RANİTİDİN		
	U	P	KARAR	U	P	KARAR
ERİTROSİT — ERİTROSİT	50	$P < 0.05$	ÖNEMLİ	49	$P < 0.05$	ÖNEMLİ
LÖKOSİT — LÖKOSİT	53	$P < 0.05$	ÖNEMLİ	35.5	$P > 0.05$	
HEMOGLOBİN — HEMOGLOBİN	41	$P > 0.05$		46	$P < 0.05$	ÖNEMLİ
HEMATOKRİT — HEMATOKRİT	56	$P < 0.05$	ÖNEMLİ	49.5	$P < 0.05$	ÖNEMLİ
Ç. NÖTROFİL — Ç. NÖTROFİL	35	$P > 0.05$		0	$P > 0.05$	
P. NÖTROFİL — P. NÖTROFİL	35.5	$P > 0.05$		41.5	$P > 0.05$	
LENFOSİT — LENFOSİT	43.5	$P < 0.05$	ÖNEMLİ	56	$P < 0.05$	ÖNEMLİ
MONOSİT — MONOSİT	42.5	$P > 0.05$		44.5	$P < 0.05$	ÖNEMLİ
EOZİNOFİL — EOZİNOFİL	33.5	$P > 0.05$		40	$P > 0.05$	
BAZOFİL — BAZOFİL						

TABLO 7- Kontrol Grubu ile Simetidin ve Ranitidin Gruplarının Karşılaştırılması

	\bar{x}	SD	\pm SH	DEĞİŞİM ARALIĞI
ERİTROSİT	7.851.250	1.184186.731	418736.467	5 600 000 - 9 440 000
LÖKOSİT	7550	973.946	344.393	6000-9400
HEMOGLOBİN	11.6	1.018	0.359	11gr-14gr
HEMATOKRİT	43	0.534	0.188	42 - 44 %
C. NÖTROFİL	14.875	3.642	1.287	10 - 20 %
P. NÖTROFİL	21.125	6.937	2.452	6 - 30 %
LENFOSİT	56	4.503	1.592	46 - 60 %
MONOSİT	3.625	1.060	0.374	2 - 5 %
EOZİNOFİL	3.625	0.916	0.323	2 - 5 %

TABLO 8- Kontrol Grubuna Ait Ortalama, Standart Hata, Standart Sapma ve Değişim Aralığı

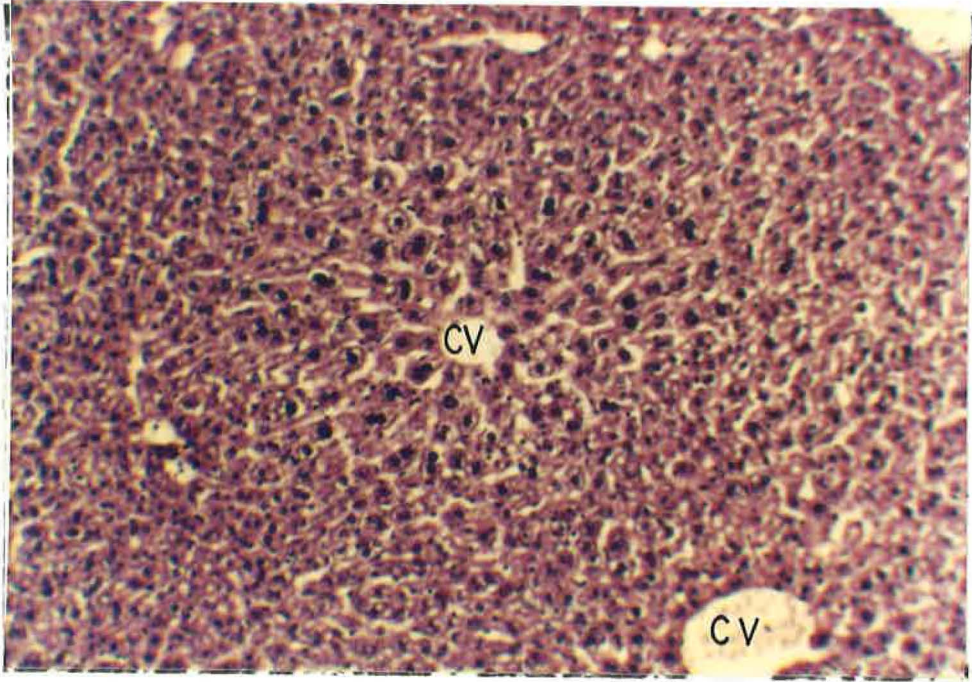
	\bar{x}	SD	\pm SH	DEĞİŞİM ARALIĞI
ERİTROSİT	11.276.250	2606447.719	921657.609	6.050.000 - 15.220.000
LÖKOSİT	9625	1027.827	363.446	7600-10.600
HEMOGLOBİN	12.0625	0.798	0.282	11 - 13.2
HEMATOKRİT	51.125	4.969	1.757	46 - 62 %
Ç. NÖTROFİL	12.875	6.081	2.150	4 - 23 %
P. NÖTROFİL	20.75	9.910	3.504	14 - 42 %
LENFOSİT	64.375	7.945	2.809	56 - 72 %
MONOSİT	2.75	0.707	0.25	2 - 4 %
EOZİNOFİL	3.25	1.488	0.526	1 - 6 %

TABLO 9- Simetidin Grubuna Ait Ortalama, Standart Hata, Standart Sapma ve Değişim Aralığı

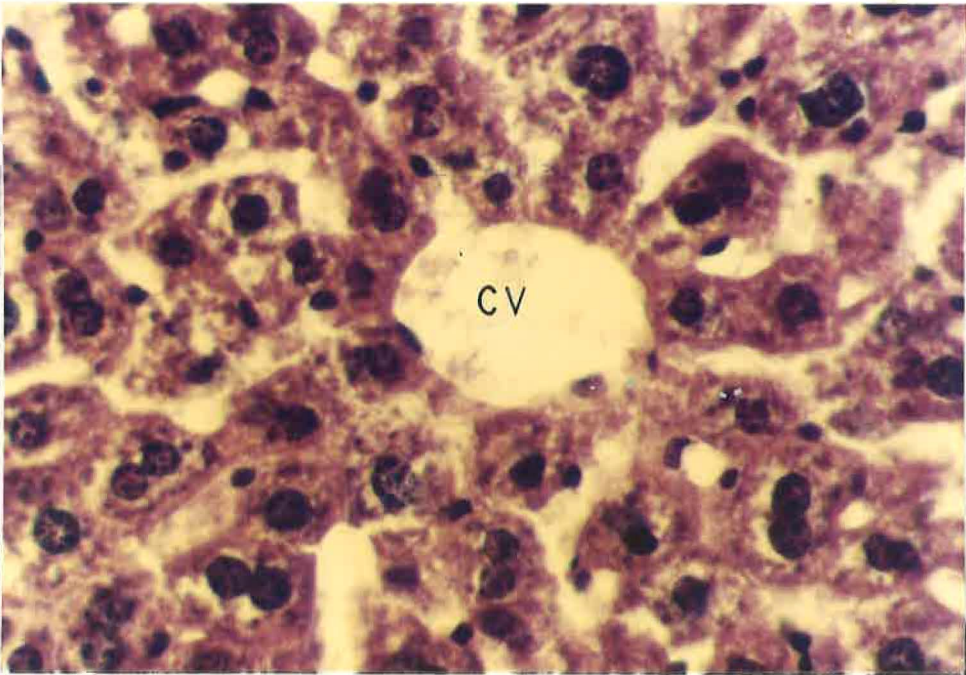
	\bar{x}	SD	\pm SH	DEĞİŞİM ARALIĞI
ERİTROSİT	10.587.500	2923734.15	1033852.245	3.920.000 - 13.560.000
LÖKOSİT	7887.5	1716.672	607.026	5000 - 10.400
HEMOGLOBİN	12.3	0.545	0.192	11.2 - 12.8
HEMATOKRİT	50.75	3.807	1.346	42-54 %
Ç. NÖTROFİL	5.75	1.035	0.365	4 - 7 %
P. NÖTROFİL	24.25	5.675	2.006	13-30 %
LENFOSİT	66.875	4.421	1.563	62-74 %
MONOSİT	2.5	0.755	0.266	2-4 %
EOZİNOFİL	2.625	1.767	0.624	1-6 %

TABLO 10- Ranitidin Grubuna Ait Ortalama, Standart Hata, Standart Sapma ve Değişim Aralığı

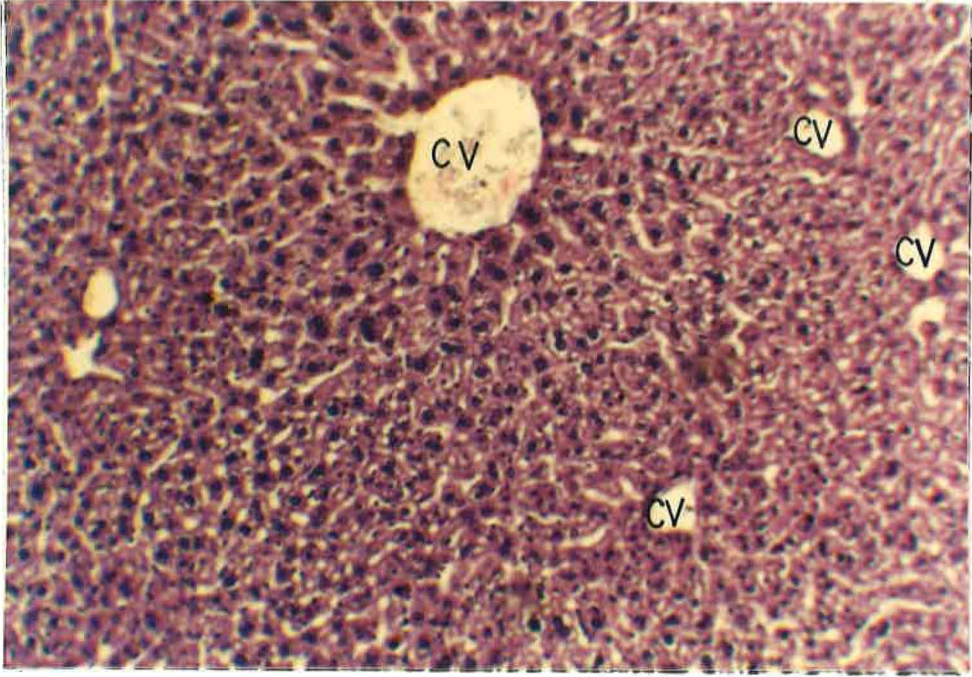
GRUP I- KONTROL GRUBUNA AİT RESİMLER



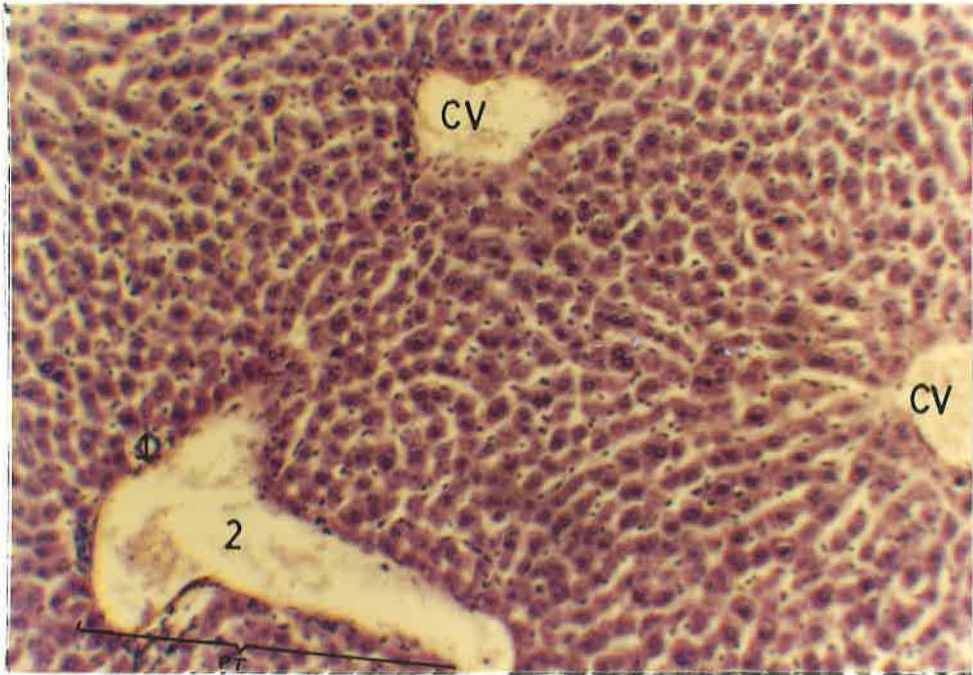
RESİM 1- Sentral ven (CV) ve Remark hücre kordonları (Kontrol grubu) H.E; 6.3x10 X.



RESİM 2- Ortada bir central ven (CV) ve az granüllü karaciğer hücreleri (Kontrol grubu) H.E; 6.3x40 X.



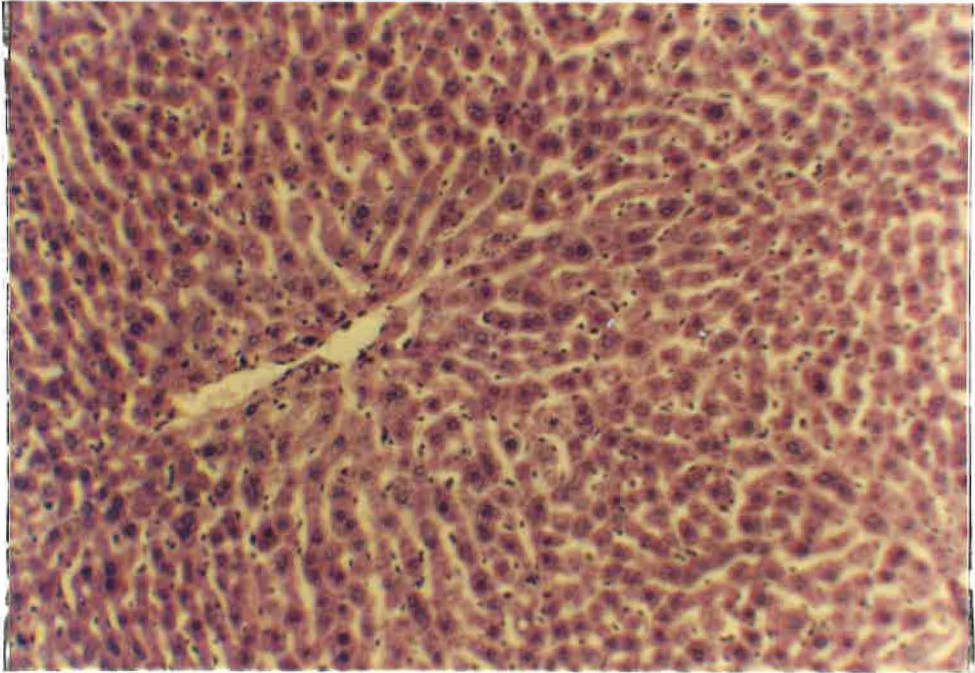
RESİM 3- Vena sentralis'ler (CV) ve karaciğer hücreleri (Kontrol grubu) H.E; 6.3x10 X.



RESİM 4- İki sentral ven (CV) ve büyük bir portal alan (PT). Safra kanalı (1), büyük bir ven (2) görülüyor (Kontrol grubu) H.E; 6.3x10 X.

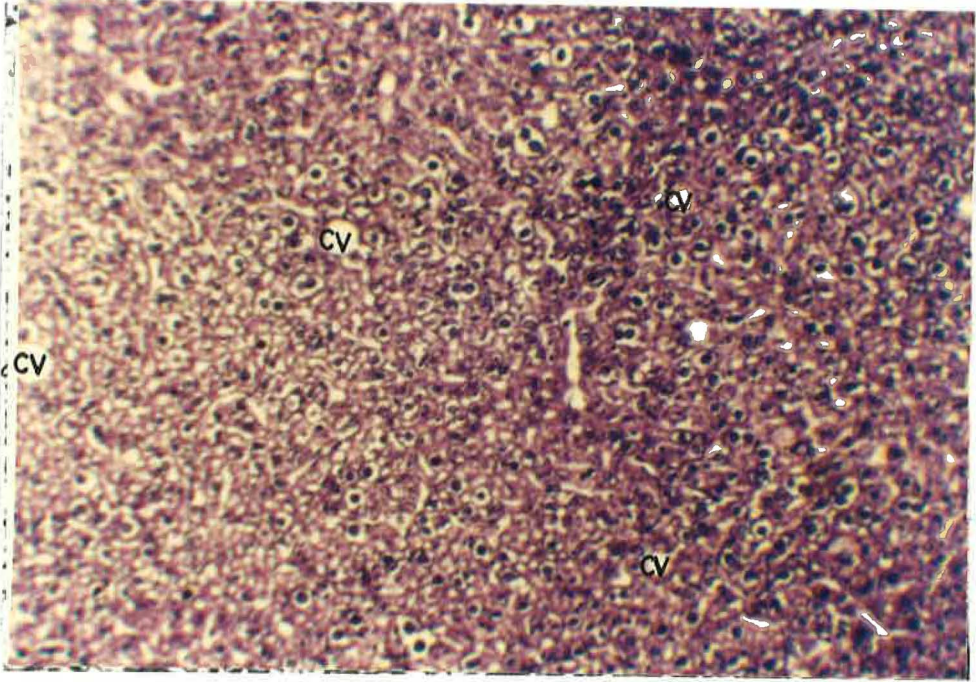


RESİM 5- Bir portal alanın büyütülmüş fotoğrafı. Safra kanalikülü (1), içinde kan hücreleri bulunan ven (2) (Kontrol grubu) H.E; 6.3x10 X.

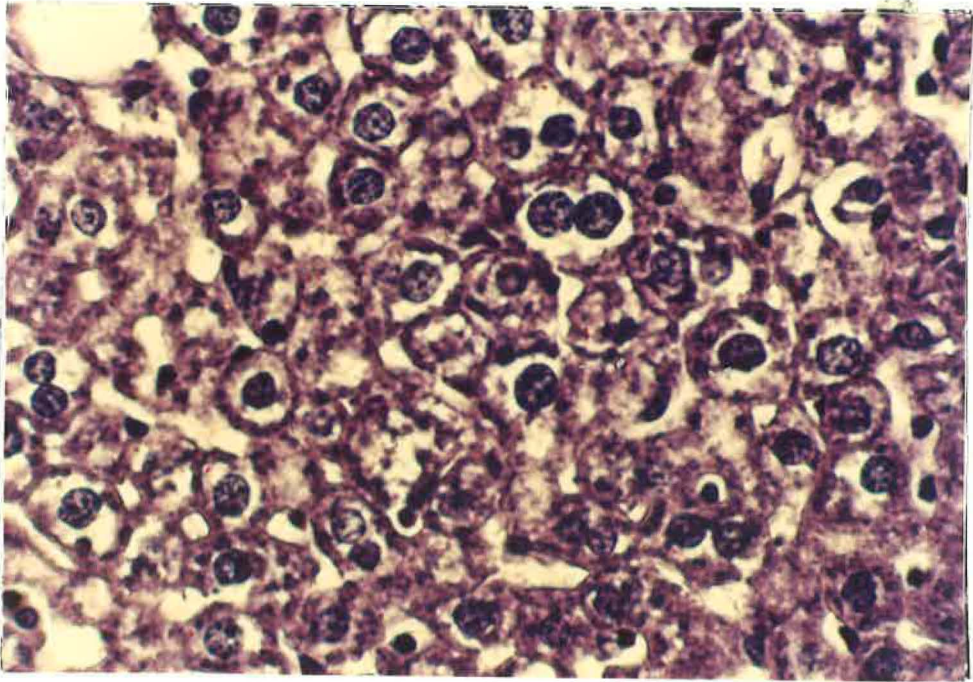


RESİM 6- Düzgün bir tertiplenme gösteren karaciğer (Kontrol grubu) H.E; 6.3x10 X.

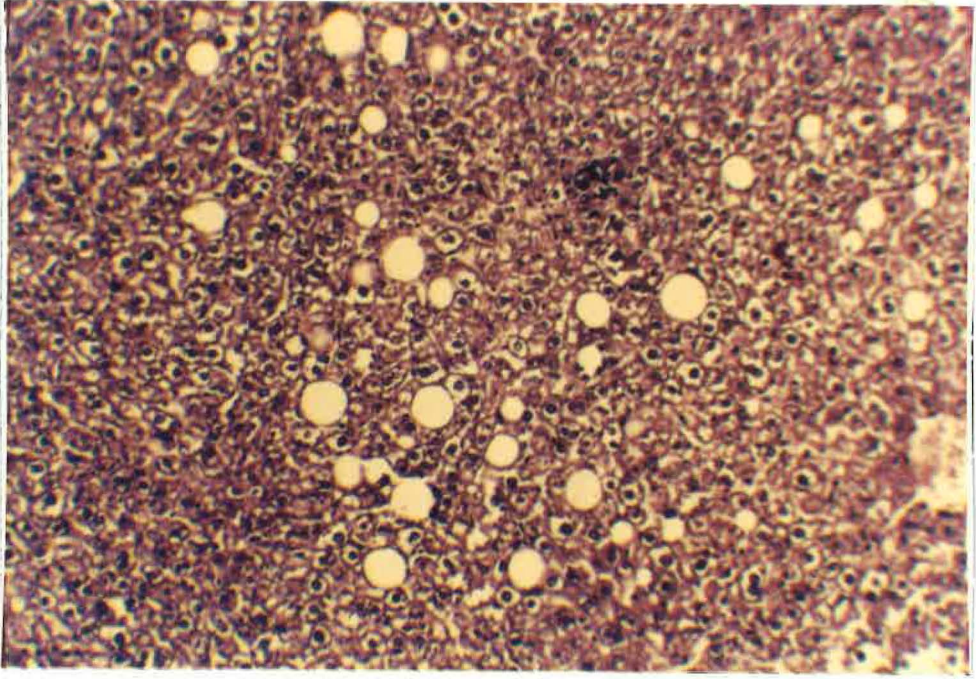
GRUP II- SİMETİDİN GRUBUNA AİT RESİMLER



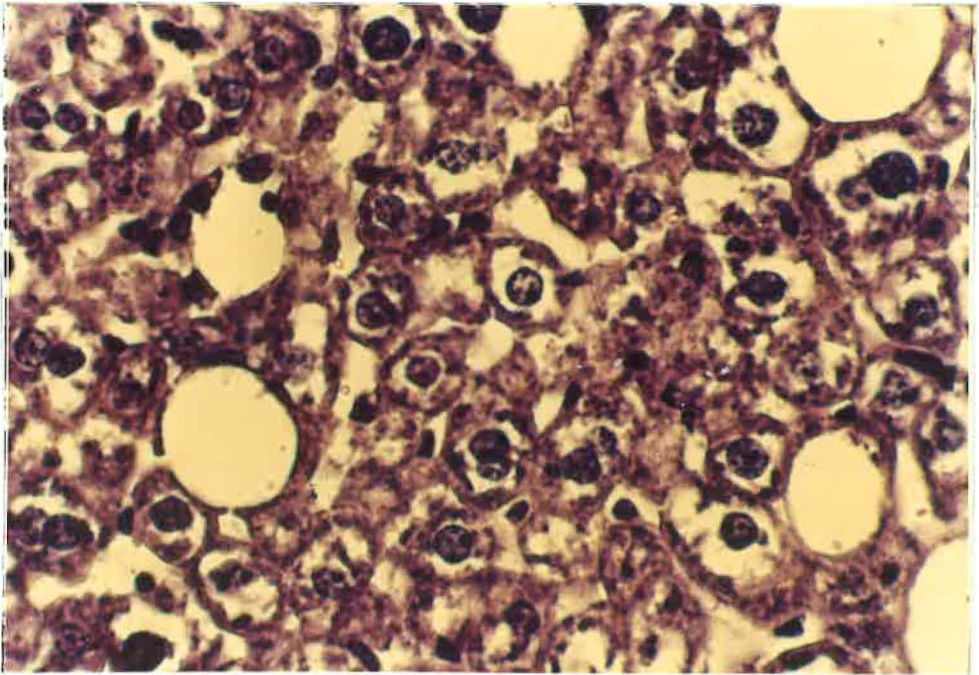
RESİM 7- Karaciğer hücrelerinde albüminöz dejeneresans ve sentral venler (CV) (Simetidin grubu) H.E; 6.3x10 X.



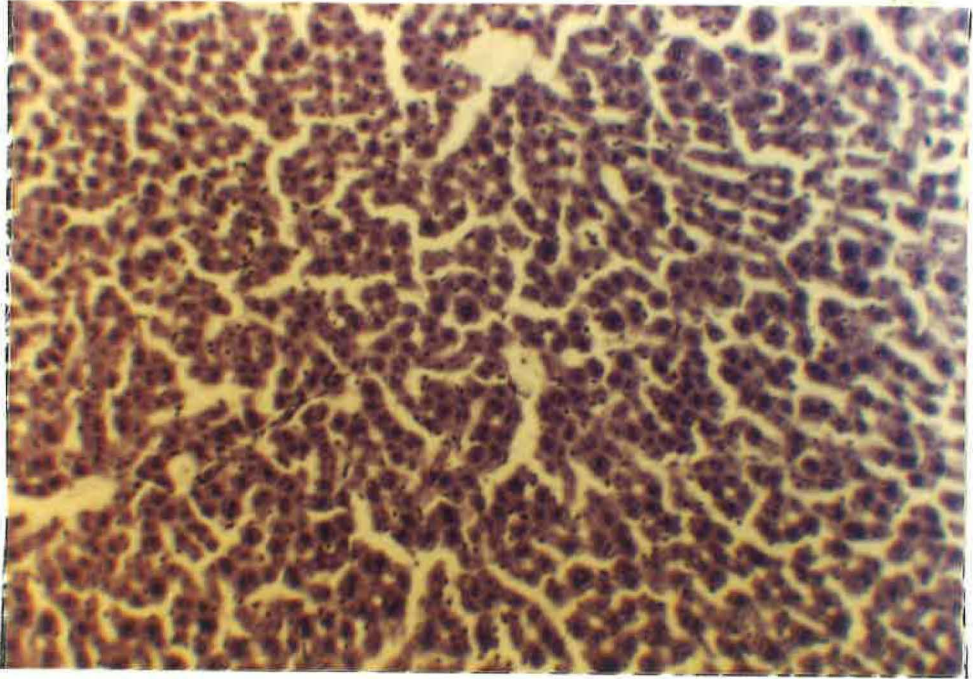
RESİM 8- Hücrelerdeki sitoplazma kaybına bağlı olarak, çekirdeklerin ortada yer almaları (Simetidin grubu) H.E; 6.3x40 X.



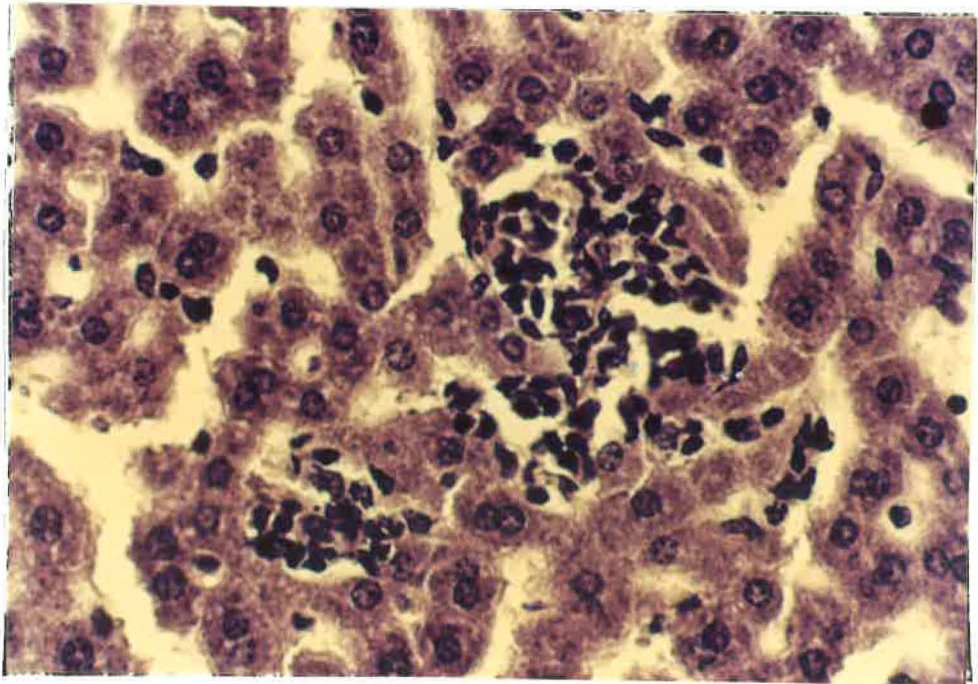
RESİM 9- Karaciğer parenkim hücrelerinde yağlanma (Simetidin grubu) H.E; 6.3x10 X.



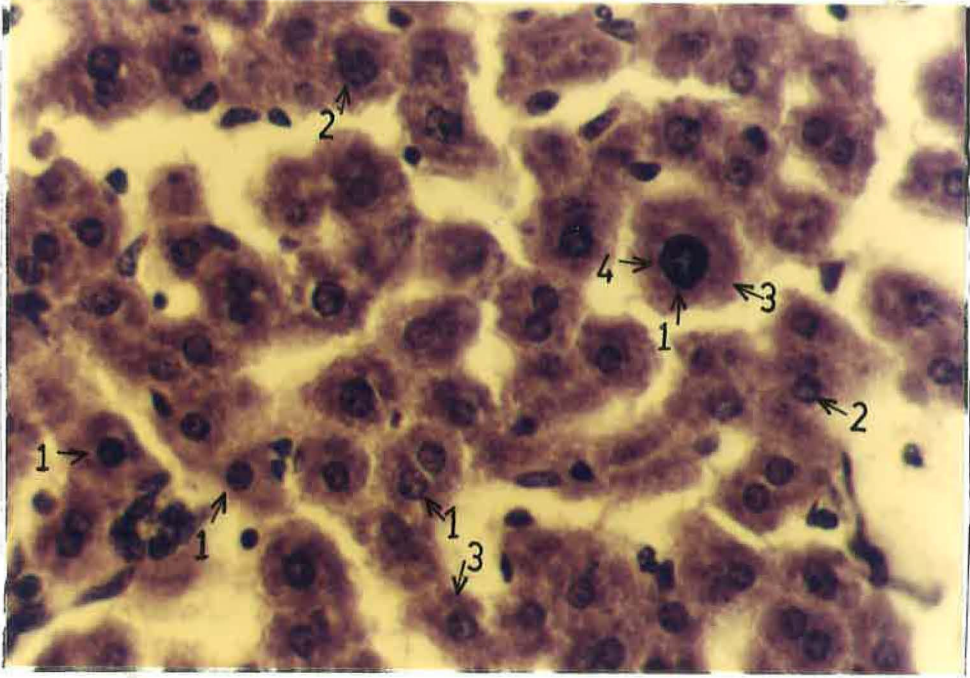
RESİM 10- Yağlanma, albüminöz dejeneresans gösteren karaciğer parenkim hücreleri (Simetidin grubu) H.E; 6.3x40 X.



RESİM 11- Karaciğerde Kupffer hücreleri aktivasyonu
(Simetidin grubu) H.E; 6.3x10 X.

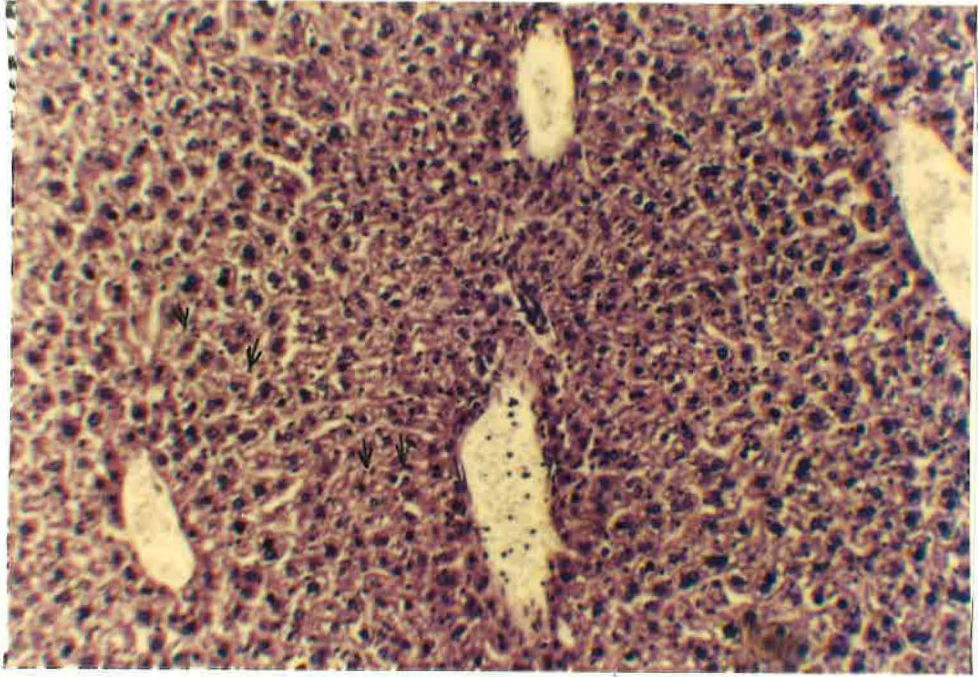


RESİM 12- Odaksal Kupffer hücreleri proliferasyonu ve mono-
nuklear hücre infiltrasyonu (Simetidin grubu)
H.E; 6.3x40 X.

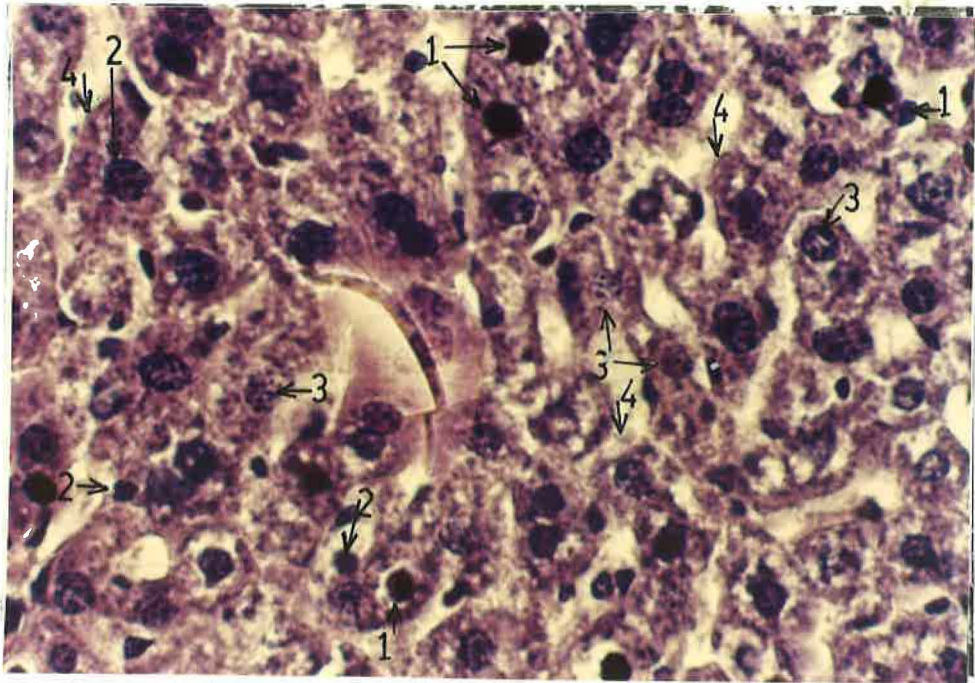


RESİM 13- Parenkim hücrelerinde anizokromazi (1), anizonukleozis (2), anizositozis (3), hiperkromazi (4) (Simetidin grubu) H.E; 6.3x40 X.

GRUP III- RANİTİDİN GRUBUNA AİT RESİMLER



RESİM 14- Hücrelerde albüminöz dejeneresans, Kupffer aktivasyonu (okla işaretli, Ranitidin grubu) H.E; 6.3x.10 X.



RESİM 15- Koyu boyanma (hiperkromazi)(1), anizonukleozis (2), anizokromazi (3), anizositozis gösteren ve granül içeren karaciğer parenkim hücreleri (4) (Ranitidin grubu) H.E; 6.3x40 X.

IX. LİTERATÜR

- 1- Abaoğlu, Cihad., Aleksanyan, Vahe.: Teşhisten Tedaviye. VII Baskı. sf.404-428. Filiz Kitabevi, İstanbul, 1975.
- 2- Akçay, Mehmet: Fizyoloji. Güven Matbaası, Ankara, 1969.
- 3- Athanasion, K., et al.: Induction of sister chromatid exchange and chromosome aberations in cultured mammalian cells N-nitroso cimetidine. Cancer Letters, 71-75, 1981.
- 4- Aykaç, İ.: Histoloji Ders Notları. D.Ü.Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, 1980.
- 5- Aykaç, İ.: Histolojik ve Histoşimik Boya Teknikleri. Atatürk Üniversitesi Basımevi, sf: 68,72,124, Erzurum, 1977.
- 6- Bauman, J.H., et al.: Cimetidine and drug metabolism (Letter). Can. Med. Assoc. J., 1:127(3):199, 1982.
- 7- Bilge, Muammer: Fizyolojide Hormonlar Bilgisi, Güven Kitabevi Yayınları, sf:155-165, Ankara, 1979.
- 8- Bingöl, Gazanfer: Biyokimya Ders Kitabı. III.Baskı, sf:38-41; 188-96, Güven Matbaası, Ankara, 1983.

- 9- Bogues,K., Dixon,G.T., et al.: Pharmacokinetics and bio-availability of ranitidine in humans. British Journal of Pharmacology, 73:275, 1981.
- 10- Breen,K.J., et al.: Effects of cimetidine and ranitidine on hepatic drug metabolism. Clin. Pharmacol. 31(3).297-300, 1982.
- 11- Bumin,Orhan: Sindirim Sistemi Cerrahisi. III.Baskı. Ankara Üniversitesi Basımevi, sf:364-374, Ankara, 1973.
- 12- Burland,W.L., and et al.: Letter: Reversal of metiamide induced agranulocytosis during treatment with cimetidine. Lancet., 2(7944):1085, 29 November, 1975.
- 13- Chang,K.H., Morrison,M.D.: Bone-Marrow suppression with cimetidine. Ann.Intern.Med. 91:580, 1979.
- 14- Ciliv,Gönenç., Emerk,Kaya., Karan,Aysen: İnsan Biyokimyası-na Giriş. Hacettepe Üniversitesi Yayınları. A-40, sf:235-242, Ankara, 1980.
- 15- Colin-Jones,D.E.: Ranitidine in the treatment of peptic ulceration in: Ranitidine, pp: 16-29 Eds.: A.J.Riey and P.R.Salmon. Excerpta Medica, Amsterdam, 1982.
- 16- Delle,Fave G.F., et al.: Gynecomastia with cimetidine (Letter). Lancet, 1(8025):1319, 18 Jun, 1977.
- 17- Delpre,G., et al.: Hepatitis following cimetidine administration. Am.J.Med.Sci., 283(3):153-6. May-Jun., 1982.
- 18- Dennis,Sawyer., Christoper,S. Conner and Robert,Scalley: Cimetidine: Adverse reactions and acute toxicity. Am.J. Hosp.Pharm., 38:188-97, 1981.

- 19- Erençin,Z.: Özel Histoloji. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları. Ankara Üniversitesi Basımevi, sf: 91-105, Ankara, 1971.
- 20- Flescher,D., Santoff,M.: Cimetidine therapy in a patients with metiamide-induced agranulocytosis. N.Engl.J.Med. 296:342, 1977.
- 21- Gang,D.C., Weidler,D.J., Baltodono,N., and Eshelman,F.N.: Plarmacokinetics of ranitidine, a new histamine H₂-receptor blocer. Abstract. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 29:248, 1981.
- 22- Glistan,F.K., et al.: Intestinal calcium transport effect of cimetidine. I. Nutr. III(12):2157-61. Dec., 1981.
- 23- Gökhan,Nuran., Çavuşoğlu,Hayrünnisa., Kayserilioğlu,Abidin: İnsan Fizyolojisi. Cilt I. Servet Matbaası, sf: 586-648, Kırklareli-Vize, 1983.
- 24- Gökhan,Nuran., Emiroğlu,Firuzan: Fizyoloji Uygulamalı Çalışma Kitabı. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi. Çeliker Matbaacılık San. ve Tic. Koll.Şti., sf:4-11; 20-32; 35; 42, İstanbul, 1979.
- 25- Grifiths,R., et al.: Kinetics of Cimetidine in Man and Experimental Animals, Proceedings of the Second International Symposium on Histamine H₂-Receptor Antagonists. pp:38-53 (Oct.26-27), 1976.
- 26- Guyton,Arthur.C.: Fizyoloji. Cilt I, II, III. Güven Kitabevi Yayınları, sf:89-121; 221-232, Ankara, 1978.
- 27- Hall,W.H.: Breast changes in male on cimetidine. New England Journal of Medicine. 295:841, 1976.

- 28- Henry,D.A., et al.: The effects of H₂-receptor antagonist or hepatic drug metabolism. Scand. J. Gastroenterol. (Suppl), 69:85-7, Jun., 1981.
- 29- Hirschman,J.L., Herfindal,E.: Clinical pharmacy and Therapeutics, 107. The Williams and Wilkins. Baltimore, 1975.
- 30- Ingwerth,R.N., Jarvie,D.R.: Absence of toxicity in cimetidine overdose. Br.Med.J., 1:453-4, 1979.
- 31- Jacobs,R.S., Catania,H.: Cimetidine. Drug Intel.Clin. Pharm., 11, 723, 1977.
- 32- James,E.F., Reynolds,Martindale: The Extrapharmacopoeia. 28.Edition, Pharmaceutical press, London, 1982.
- 33- Kalaycı,Ş.: Özel Histoloji Ders Notları. Bursa Üniversitesi Tıp Fakültesi, sf:56-69, Bursa, 1982.
- 34- Kayaalp,Oğuz: Tıbbi Farmakoloji. Cilt II. Ayyıldız Matbaası A.Ş., sf:1430-1456, Ankara, 1979.
- 35- Kayaalp,Oğuz: Tıbbi Farmakoloji. Cilt III. II.Baskı, sf: 2281-2287, Nüve Matbaası, Ankara, 1983.
- 36- Kletg,S.A., Kay,B.F.: Cimetidine and agranulocytosis (Letter). Ann.Intern.Med. 88(4):579-80, 1978.
- 37- Konuk,T.: Pratik Fizyoloji. Ankara Üniversitesi Basımevi, sf:42-58; 61-68; 71; 83-95; 97-100, Ankara, 1975.
- 38- Konturek,S.J., Radecki,T., et al.: Gastric cytoprotection by prostoglandin, ranitidine and probantine in rats. Role of endogenous prostaglandins. Scand. J.Gastroenterol., 16:7, 1981.

- 39- Konturek, S.J., et al.: The clinical use of Ranitidine. Med. Publ. Found. Symp. 123, Oxford, 1982.
- 40- Konturek, S.J., Obtulawicz, W., et al.: Kinetics and duration of action of ranitidine on gastric secretion and its effect on pancreatic secretion in duodenal ulcer patients. Scan. Jour. Gastroenterol., 16:91, 1981.
- 41- Longman, M.J.S., et al.: Cimetidine and ranitidine in duodenal ulcer. British Medical Journal. 281:473, 1980.
- 42- Lebert, P.A., et al.: Ranitidine kinetics and dynamics II. Intravenous dose studies and comparison with cimetidine. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 30(4):545-50, Oct., 1981.
- 43- Leslie, G.B., and Walker, T.F.: A Toxicology Profile of cimetidine, Proceedings of The Second International Symposium on Histamine H₂-Receptor Antagonists. pp:24-33 (Oct. 26-27), 1976.
- 44- Levine, M.L.: Cimetidine induced coma in cirrhosis of the liver (Letter). JAMA 240:1238, 1978.
- 45- Lombardo, L.: Reversible amenorrhoea after ranitidine treatment (Letter). Lancet, 23:1(8265):224, Jan., 1982.
- 46- Mangla, J.C., I Clin.: A second look at cimetidine. Gastroenterol., 3(4):341-5, Dec., 1981.
- 47- Massarrat, S., et al.: Effect of low dose of cimetidine on gastric potential difference and acetylsalicylic acid-induced change. Klin Wochenschr., 17:59(16):911-2, Aug., 1981.

- 48- Menteş, N.K.: Klinik Gastroenteroloji. Cilt II. Ege Üniversitesi Matbaası, sf:291-307, İzmir, 1972.
- 49- Noyan, Ahmet: Fizyoloji Ders Kitabı. Anadolu Üniversitesi Yayınları No:2, Meteksan Ltd.Şti. Baskı Tesisleri, sf: 431-462; 578-579, Ankara, 1980.
- 50- Orrienius, Sten and Ericsson, J.L.E.: Enzyme-membrane relationship in phenobarbital induction of synthesis of drug metabolizing enzyme system and proliferation of endoplasmic membranes. The Jour. of Cell. Biol. Vol.28, 1966.
- 51- Özarslan, Saime: Karşılaştırmalı Hayvan Fizyolojisi. Matematik Araştırma Enstitüsü Baskı Atölyesi. sf:78-84, İstanbul, 1978.
- 52- Özban, Neriman: Mikropreparasyon Yöntemleri. İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Basımevi. Sayı:2984, No:170, sf: 66-81; 128, İstanbul, 1982.
- 53- Özdemir, Osman, Ekinci, Ahmet: Ranitidine. Acta Pharmaceutica Turcica. Volume:27, pp:33-35, İstanbul, 1985.
- 54- Özer, Fikri: Sindirim Fizyolojisi, Ankara Üniversitesi Basımevi. sf:67-79, Ankara, 1969.
- 55- Peden, N.R., et al.: Mitogen stimulation of peripheral blood lymphocytes of duodenal ulcer patients drug treatment with cimetidine or ranitidine. Gut. 23(5):398-403, May., 1982.
- 56- Phillips, T.E., et al.: Uses and abuses of cimetidine. J. Iowa Med.Sci., 72(4):157-62, Apr., 1982.

- 57- Romankiewicz, J.A., and Reidenberg, M.M.: Current Status of cimetidine in acid peptic disorders. *Rat. Drug. Ther.*, 15(5):1, 1981.
- 58- Ryan, F.A.: Comparison of ranitidine and placebo in the acute treatment of gastric ulcer: In the Clinical Use of Ranitidine: (Proceeding of the second International Symposium on ranitidine). pp:201-205. Eds. J.J. Misiewicz and K.G. Wormsley. Medicine Publishing Foundation, Oxford, 1982.
- 59- Schentag, J.J., Cerra, F.B., Calleri, G., De Glopper, E. Rose and Bernhard, H.: Pharmacokinetic and clinical studies in patients with cimetidine-associated mental confusion. *Lancet*, 1:177, 1979.
- 60- Shapre, P.C., Hawkins, B.W.: Efficacy and Safety of Cimetidine-Long-Term Treatment with Cimetidine; Proceedings of the second International Symposium on Histamine H₂-Receptor Antagonists. pp:358-359 (Oct., 26-27), 1976.
- 61- Shapre, P.C., and Hawkins, B.W.: Efficacy and safety of cimetidine: Long Term treatment with cimetidine: In Burland and Simkins (Eds) *Cimetidine*. p:358. Excerpta Medica, Amsterdam, 1977.
- 62- Snedecor, G.W., and Cochran, W.G.: *Statistical Methods*. Sixth ed. The Iowa State University Press. Ames, Iowa, USA, 1978.
- 63- Spence, R.N., and Celestin, L.R.: Gynecomastia associated with cimetidine. *Gut*, 20;154-157, 1979.
- 64- Van Rijthoven: Cimetidine Intoxication. *Lancet* 2:370, 1979.

- 65- Villeneuve, J.P., Warner, H.A.: Cimetidine hepatitis. Gastroenterology. 77:143-4, 1979.
- 66- Von Kleist, D., et al.: Effect of cimetidine and ranitidine on gastric transmural potential difference and on prolactin secretion in man. Hepatogastroenterology, 28(4):210-2, Aug., 1981.
- 67- Walkenstein, S.S., et al.: Bioavailability of cimetidine in Man. Gastroenterology. 74:360, 1979.
- 68- Wilson, J.B.: Cimetidine overdose (Letter). Brit. Med. J., 1:955, 1979.
- 69- Wolf, M.M.: Impotence on cimetidine treatment (Letter). N. Engl. J. Med., 300:94, 1979.
- 70- Zeiotun, P., and d'Azemor, P.: International multicentre clinical trial of ranitidine in duodenal ulcer: Comparison with cimetidine: In the Clinical Use of Ranitidine: Proceedings of the Second International Symposium on Ranitidine. pp: 144-147. Eds. J.J. Misiewicz and K.G. Wormsley., Medicine Publishing Foundation, Oxford, 1982.

X. ÖZGEÇMİŞ

16.2.1956 Diyarbakır doğumluyum. İlk ve orta tahsilimi Doğu ve Güneydoğu Anadolu'nun çeşitli illerinde tamamladıktan sonra, lise tahsilime İstanbul Kız Lisesinde devam ettim. İ.Ü.Fen Fakültesi Biyoloji Bölümüne 1975 de girerek, 1979 yılında mezun oldum. Bir yıl süre ile Adana Anafartalar Lisesinde Biyoloji öğretmeni olarak görev yaptıktan sonra, üç yıl D.Ü.Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalıştım. Halen İ.Ü.Fen Fakültesi Zooloji Anabilim Dalı Biyoloji Bölümünde araştırma görevlisi olarak görev yapmaktayım.

XI. TEŞEKKÜR

Çalışmalarım süresince, büyük yardım ve desteklerini gördüğüm, yüksek lisans yöneticim sayın Doç.Dr.Ali Kelle'ye; yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, Anabilim Dalı Başkanımız sayın Doç.Dr.Turgay Budak'a; bulguların değerlendirilmesinde yardımcı olan değerli hocam Prof.Dr.Recai İlçayto'ya; fotoğraflarımın çekilmesinde yardımlarını esirgemeyen sayın Dr.M.Nail Alp'e ve sayın M.Emin Erdal'a, Fakültemiz Patoloji, Anabilim Dalı ile Histoloji Anabilim Dalı ve Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, araştırma görevlilerine ve tüm mesai arkadaşlarıma şükranlarımı sunarım.