

Ratlarda Sisplatin ile Oluşturulan Gastrik Distansiyon ve Buna Bağlı Histopatolojik Değişiklikler Üzerine Sıvı Elektrolit Tedavisinin Etkisi

Osman Güler¹, Hanefi Özbek², Murat Karayel³, Serdar Uğraş⁴, Yavuz Eryavuz⁵, Muammer Karaayvaz⁶

¹Yrd.Doç.Dr. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Van.

²Yrd.Doç.Dr. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Van.

³Yrd.Doç.Dr. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Van.

⁴Doç.Dr. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Van.

⁵SSK Okmeydanı Hastanesi 5. Cerrahi Kliniği, İstanbul.

⁶Doç.Dr. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Van.

Özet

Organik platin türevi olan sisplatin, DNA çift-zincirinde çapraz bağlanma yaparak etki gösteren bir antineoplastik ajandır. Ototoksiste, periferik nöropati, kas krampları, iştahsızlık, bulantı, kusma, iştahsızlık ve hepatik toksisite sisplatin'in bilinen yan etkileridir. En önemli yan etkisi ise akut tübüler nekroz ve glomerüler filtrasyon bozukluğudur. Bu çalışmada sisplatin'in gastrointestinal sistemde ne tür histopatolojik değişiklikler oluşturduğu araştırıldı. Her biri yedi adet hayvandan oluşacak şekilde 21 adet Sprague Dawley rat üç gruba ayrıldı. İntraperitoneal yoldan; kontrol grubuna % 0.9 NaCl solüsyonu (2 cc), II. gruba 5 mg/kg sisplatin, III. gruba 5 mg/kg sisplatin + kateterize edilmiş juguler venden sıvı-elektrolit (% 0.9 NaCl + ringer laktat solüsyonu) verildi. Yedi gün sonra ratlardan hemogram ve biyokimyasal testler için kan alınıp hayvanlar sakrifiye edildi. II. gruptaki ratların dördünde gastrik dilatasyon görüldü. Tüm gruplardan mide, ince barsak ve kolon örnekleri alınarak histopatolojik inceleme yapıldı. II. gruptaki ratların özellikle mide duvarının makroskopik olarak belirgin derecede incelendiği, mikroskopik incelemede ise mide mukozasının tamamen ortadan kalktığı, kaslar tabakamın çok incelendiği, sonuç olarak mide duvarının membranöz bir karakter kazandığı gözlemlendi. Grup I ve III'te bu gözlemlere rastlanmadı. Sisplatin'e bağlı olarak oluşan bu yan etkinin III. gruptaki ratlarda gelişmemesinin, etkin sıvı-elektrolit tedavisi sebebiyle olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Sisplatin, gastrik distansiyon, histopatoloji, sıvı elektrolit tedavisi

The Effect of Fluid and Electrolyte Management on Experimental Gastric Distantion with Cisplatin and Subsequent Histopathological Alterations in Rats

Abstract

Cisplatin, which is an organic platinum derivative is an anti-neoplastic agent that functions by cross-binding double helix of DNA molecule. Ototoxicity, peripheral neuropathy, muscle cramps, loss of appetite, nausea, vomiting and hepatic toxicity are some of the known side effects of cisplatin, the most important one being acute tubular necrosis. In this study, the changes that cisplatin causes in the gastrointestinal tract were investigated. Twenty one rats (Sprague Dawley) were used as 3 groups each including seven animals. % 0.9 NaCl solution (2 cc) and cisplatin (5 mg/kg) were given intraperitoneally to the first (control) and second group of animals while the third group received IV fluid treatment (% 0.9 NaCl + ringer lactate solutions) through a catheterized jugular vein in addition to IP cisplatin (5 mg/kg). After seven days, blood samples were drawn from the animals for hematological and biochemical tests and they were subsequently sacrificed. Tissue samples were taken from stomach, small and large intestines of all animals. Macroscopically, gastric dilatation were observed in 4 of the rats in the second group. It was also observed in this group that gastric wall had become quite thin macroscopically while microscopic examination revealed almost complete loss of mucosa, regression of muscular layer and consequent membranous appearance of gastric wall. None of these changes were observed in the first and third groups. The absence of pathological changes in the third group is thought to be due to IV fluid treatment.

Key Words: Cisplatin, gastric distantion, histopathology, fluid and electrolyte management

Kimyasal yapısı diaminodiklorür platin olan sisplatin, DNA çift zincirinde çapraz bağlanma yaparak etki göstermektedir (1).

Sisplatin, non seminomatöz testis tümörleri, ilerlemiş over kanseri, mesane, prostat, serviks, özofagus ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserleri, baş ve boyun kanserleri, osteojenik sarkom ve nöroblastoma gibi solid tümörlerin tedavisinde kullanılır (1,2). Ototoksikite, kemik iliği üzerinde supresif etki, periferik nöropati, ateş, hemoliz, elektrolit dengesi bozuklukları (hipomagnezemi, hipokalsemi), tetani, tat kaybı, bulantı, kusma, iştahsızlık ve hepatik toksisite, 5-fluorourasil ile kombinasyonlarında gastrik ülser, mukozit ve subklavian ven trombozu sisplatinin bilinen yan etkileridir. En ciddi yan etkisi ise akut tubuler nekroz yapması ve glomerüler filtrasyonu bozmasıdır (1-5).

Bu çalışmada sisplatinin gastrointestinal sistemde ne tür histopatolojik değişiklikler oluşturduğu araştırıldı.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada 21 adet Sprague Dawley rat kullanıldı. Her bir grupta yedi adet rat olacak şekilde üç grup oluşturuldu.

Birinci gruba 2 cc % 0.9 NaCl solüsyonu, ikinci ve üçüncü gruba 5 mg/kg sisplatin intraperitoneal yolla verildi. Üçüncü gruptaki ratlara juguler venleri kateterize edilip ek olarak K^+ ve $MgSO_4$ destekli sıvı-elektrolit (% 0.9 NaCl solüsyonu + ringer laktat) verildi. Çalışma grupları oda sıcaklığı $20 \pm 2^\circ C$ olan ve 12 saat gece, 12 saat gündüz ritmi uygulanan bir ortamda tutulup standart rat yemi ve çeşme suyu ile beslendi.

Çalışmanın yedinci günü çalışma gruplarından hemogram ve biyokimyasal tetkikler için kan alınıp, eter anestezisi altında laparotomi yapıldı. Ratların mide, ince barsak ve kalın barsak materyalleri makroskopik olarak değerlendirildikten sonra % 10 tamponlu formaldehid içinde fikse edildi. Rutin doku takip işlemlerinden geçirilen materyallerden 4 μm 'lik kesitler alınarak Hema-toksilen Eozin boyası ile boyandı.

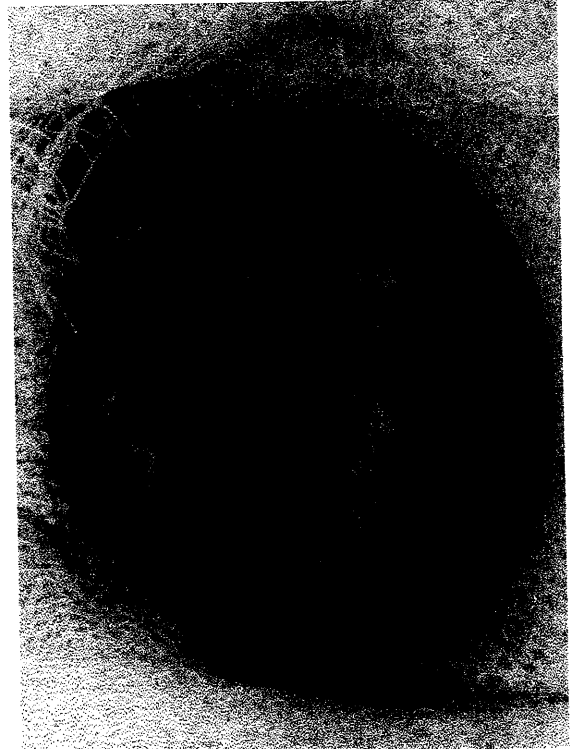
Bulgular

Çalışma grupları çalışma süresince hergün düzenli olarak takip edildi. Birinci ve üçüncü grupta herhangi bir klinik bulgu gözlenmezken, ikinci gruptaki ratlarda çalışmanın üçüncü gününden itibaren ishal gelişti ve genel bir kırgınlık hali gözlemlendi.

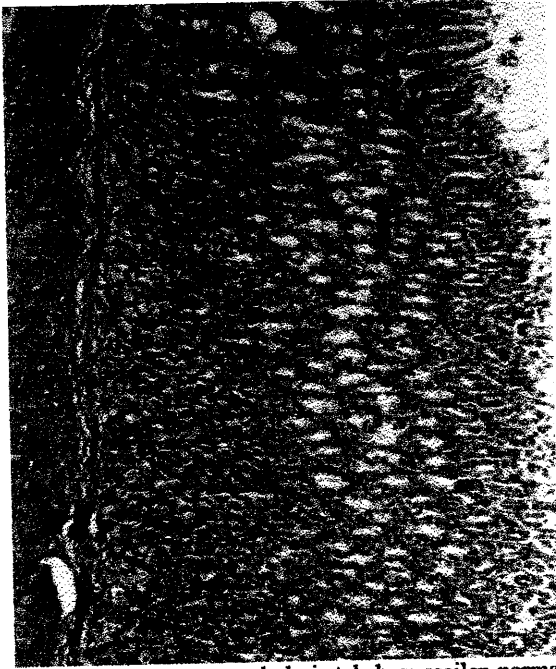
Laparotomi sonrası ratların mide, ince barsak ve kalın barsakları makroskopik olarak incelendi. Birinci ve üçüncü gruptaki ratlarda bu yapılar normal görünümdeydi. İkinci gruptaki ratların ince ve kalın barsakları normal görünümdeyken, midenin aşırı derecede genişlemiş ve cidarının 0.05 cm'ye kadar incelmış olduğu gözlemlendi (Şekil 1).

Birinci ve üçüncü gruba ait materyallerin histopatolojik incelemesinde; mide (Şekil 2), ince barsak ve kalın barsakta patolojik bir değişiklik gözlenmedi. İkinci grupta ince barsak ve kalın barsak normal olarak gözlenirken mide duvarının aşırı derecede incelmış olduğu, mukoza, muskularis ve seroza tabakalarının seçilemediği ve midenin membranöz yapıya dönüştüğü gözlemlendi (Şekil 3).

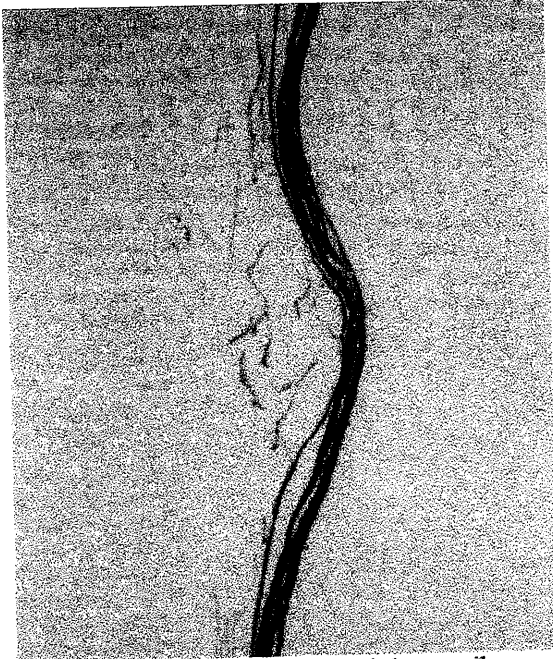
Hemogramda hiçbir grupta değişiklik gözlenmedi. Kan biyokimya parametrelerinde ise sadece ikinci grupta dört ratta K^+ ve Mg^{++} seviyelerinin alt sınırlara indiği tespit edildi. Diğer biyokimyasal parametreler normaldi.



Şekil 1. İleri derecede distandü midenin görünümü (Grup II ratlarda).



Şekil 2. Mukoza ve muskularis tabakası seçilen normal görünümde mide duvarı izlenmektedir (Hematoksilen-eozin boyası, orijinal büyütme, x25).



Şekil 3. Mukoza ve muskularis tabakası seçilemeyen, çok incelmış ve membranöz karakter kazanmış mide duvarı izlenmektedir (Hematoksilen-eozin boyası, orijinal büyütme, x25).

Tartışma

Sisplatin geniş bir spektrumda kullanılan antineoplastik bir ajandır. Bu nedenle yan etkileri, yapılan çalışmalarla oldukça iyi bir şekilde ortaya

konmuştur. Sisplatinin neden olduğu hematolojik, nefrotoksik, hepatotoksik yan etkiler ve elektrolit bozuklukları ile ilgili çok sayıda çalışma bulmak mümkündür. Gastrointestinal sistemle ilgili olarak; bulantı, kusma, iştahsızlık gibi şikayetler de birçok kez belirtilmiş olup çeşitli nedenlere dayandırılmıştır.

Gastrointestinal sistemde sisplatinin neden olduğu histopatolojik düzeydeki değişiklikler üzerine yapılmış bir çalışmada sisplatin uygulanan deneklerin midelerinde mevcut nitrik oksit sentetaz ve gastrin seviyelerinin belirgin bir şekilde azaldığı, pankreaslarında ise iNOS (inducible nitric oxide synthase) ve somatostatin seviyelerinde artış olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada Nitrik oksitin muskularis mukoza düz kaslarında relaksasyona neden olduğu ve gastrinin azalması sonucu nitrik oksite karşı mukozanın savunma direncinin azaldığı tahmin edilmektedir. Ama fizyopatolojik mekanizma tam olarak izah edilememiştir (6).

Sisplatinin farelerdeki gastrik distansiyon ve letal toksik etkisi üzerine yapılan bir çalışmada ise intra peritoneal sisplatin uygulanan farelerde mide boşalmasının felç olmasına bağlı olarak midede gaz ve distansiyon meydana geldiği, sisplatin uygulanan farelere ayrıca metoklopramid uygulandığında ise gastrik boşalmanın sağlandığı ve midedeki dilatasyonun azaldığı, sonuçta sisplatine bağlı toksisitenin ve ölümlerin azaldığı bildirilmiştir (7).

Bir başka çalışmada bir saat süren intravenöz infüzyonla, 300 mg/m² dozda peşpeşe beş gün süreyle ve üç haftada bir sisplatin uygulanan hastalardan birinde hayatı tehdit edecek derecede gastrointestinal kanamaların ve gastrik ülserlerin geliştiği bildirilmiştir (8).

Diğer bir çalışmada ise 9 mg/kg dozda uygulanan sisplatinin ratların mide düz kaslarını innerve eden aksonların asetilkolin salınımını inhibe ettiği, sonuçta midede distansiyon ve ülserasyon geliştiği bildirilmiştir. Sisplatinin bu etkisi böbrek üstü bezlerinden kortikosteroid salınımını stimüle etmesine bağlanmıştır. Vagatominin bu etkiyi azaltmakla birlikte tamamen ortadan kaldırmadığı, buna karşılık ratlara kalsiyum verilmesi sonucu sisplatinin mide düz kasları üzerinde yaptığı nöromuskuler fonksiyon bozukluklarının düzeldiği bildirilmiştir (9).

Srivastava ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise sisplatin uygulanan ratlarda; Ca⁺⁺ dan bağımsız nitrik oksit sentetaz aktivitesinin böbrekler ve karaciğerde anlamlı derecede arttığı,

gastrik mukoza ve karaciğerde lipid peroksidasyonunun arttığı, bir nitrik oksit sentetaz inhibitörü olan NG-nitro-L-arginine methyl ester verildiğinde ise; sisplatinin yapmış olduğu renal ve gastrointestinal toksisitenin önemli derecede azaldığı bildirilmiştir (10).

Çalışmamızda ikinci gruptaki ratların mide duvarının makroskopik olarak ileri derecede incel-diği ve distansiyon geliştini tespit ettik. Ayrıca histopatolojik incelemede mide duvarının aşırı derecede incelmış olması nedeniyle mukoza, muskularis ve seroza tabakaları seçilemiyordu. Ratlara sisplatin uygulaması sırasında gözlenen bulantı, kusma ve iştahsızlık gibi gastrointestinal sisteme ait yan etkilerin de oluşan bu fizyopatolojik olaya bağlanmasının doğru olacağı kanaatindeyiz. Sisplatinin midede oluşturduğu bu etkilerin, yukarıda verilen literatür bilgileri ışığında düşünüldeğinde temelde iNOS seviyelerinin artmasına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülebilir.

İkinci grupta midede görülen fizyopatolojik olayın özellikle üçüncü grupta görülmemesi sisplatin uygulamalarında sıvı-elektrolit desteğinin önemini açıkça göstermektedir. Ancak bu çalışmada sıvı elektrolit tedavisinin hangi mekanizma ile sisplatinin midede oluşturduğu distansiyon ve gastrik duvardaki fizyopatolojik değişlikleri önlediği saptanamamıştır. İndüklenen fizyopatolojik olayı başladığı andan itibaren engellemenin mümkün olamayacağı düşüncesi tedavi süresinin uzatılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle sıvı-elektrolit tedavisinin bir-iki günde kesilmemesi, en az beş gün devam etmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak sisplatin gastrik dilatasyon ve distansiyon neticesinde mide duvarında incelmeye neden olmakta, bu etkiler sıvı elektrolit tedavisi ile etkin bir biçimde önlenilmektedir. Sıvı elektrolit tedavisinin hangi mekanizmayla sisplatinin mide üzerine olan etkilerini önlediğini ortaya çıkaracak ilave çalışmalara gereksinim vardır.

Yazışma Adresi:

Dr. Osman Güler

Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi

Maraş Caddesi

65200/VAN

e mail: oguler59@hotmail.com

Tel: 0 (432) 2167853 (İş)

Kaynaklar

- 1-Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th Edition. International Edition.

- Philadelphia, Mc Graw Hill, 1996; 786-802.
- 2-Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Yedinci Baskı. Ankara: 1994; 123-47.
- 3-Roelofs EJ, Wagener DJ, Conroy T, Wils J, Burghouts JT, Fickers M, de Graeff A, Lalisang F, Paillot B. Phase II study of sequential high-dose methotrexate (MTX) and 5-fluorouracil (F) alternated with epirubicin (E) and cisplatin (P) [FEMTX-P] in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1993; 4(5): 426-8.
- 4-Choi JS, Lee KH, Ahn MJ, Lee JS, Lee JH, Zang DY, Suh CW, Kim SW, Kim WG, Kim JC, Kim SK, Park KC, Lee MS, Kim SH. A randomized trial comparing cisplatin plus 5-fluorouracil with or without levamisole in operable gastric cancer. *Korean J Intern Med* 1997; 12(2): 155-62.
- 5-LoRusso P, Pazdur R, Redman BG, Kinzie J, Vaitkevicius V. Low-dose continuous infusion 5-fluorouracil and cisplatin: phase II evaluation in advanced colorectal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1989; 12(6): 486-90.
- 6-Wang Y, Aggarwal SK. Effects of cisplatin ant taxol on inducible nitric oxide synthase, gastrin and somatostatin in gastrointestinal toxicity. *Anticancer Drugs* 1997; 8(9): 853-8.
- 7-Lee KE, Kubota T, Sawamura M, Kadowaki K. Effect of metoclopramide on gastric distension and lethal toxicity of cisplatin in mice. *Gan To Kagaku Ryoho* 1986; 13(5): 1911-4.
- 8-Asbury RF, Blessing JA, Soper JT. A Gynecologic Oncology Group phase II study of amonafide (NSC #308847) in squamous cell carcinoma of the cervix. *Am J Clin Oncol* 1994; 17(2): 125-8.
- 9-Aggarwal SK, San Antonio JD, Sokhansanj A, Miller C. Cisplatin-induced peptic ulcers, vagotomy, adrenal and calcium modulation. *Anticancer Drugs* 1994; 5(2): 177-93.
- 10-Srivastava RC, Farookh A, Ahmad N, Misra M, Hasan SK, Husain MM. Evidence for the involvement of nitric oxide in cisplatin-induced toxicity in rats. *Biometals* 1996; 9(2): 139-42.