

SIÇANLARDAKİ İFOSFAMİD HEMORAJİK SİSTITİNE NİTRENDİPİNİN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

THE EFFECT OF NITRENDIPINE ON IFOSFAMIDE INDUCED HEMORRHAGIC CYSTITIS IN RATS

DÖNMEZ, T., GÜRER, F., EROL, K., KALE, M., ÖZYÜREK, Y.

Anadolu Üniv. Tıp Fak. Üroloji, Histoloji Farmakoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Siçanlar (n = 2) iki gruba ayrıldı. Bir gruba ifosfomid (I grubu) 150 mg/kg/gün tek doz uygulandı. 40 saat sonra mesaneleri çıkarılıp histolojik olarak değerlendirildi. Aynı zamanda böbrek fonksiyonları biyokimyasal olarak incelendi. I grubunda mukozada belirgin olmak üzere tüm mesane tabakalarında hemoraji, poliform nükleer lökosit infiltrasyonu görüldü. Mukozada hemoraji ile birlikte ödem kataral eksudat ve deskuamasyon görüldü. Kas ve mukoza tabakaları arasında ayrılmalar izlendi. II grubunda ise azalmıştı. Hemoraji gözlenmedi. Kas ve serozada infiltrasyon ve ödem tesbit edilmedi. Her iki grupta böbrek fonksiyonları, BUN, kreatinin düzeylerine bakılarak incelendi. İstatistiksel bir fark bulunmadı ($p > 0.05$ n.s.). İfosfomide bağlı oluşturulan hemorajik sistitisin etkisinin azaltılmasında kalsiyum kanal blokörlerinden nitrendipinin faydalı olabileceği sonucuna varıldı.

SUMMARY

The rats were divided into two groups, one of which (I group) was received ifosfomid 150 mg/kg/a day for one day, and the other group (II group) received nitrendipine 2mg/kg/a day for 4 days + Ifosfomide 150 mg/kg/a day for a day. After forty hours the bladders were investigated histologically and functions of kidneys investigated biochemically. In the first group (I), the whole bladder tissue layers, especially mucosal layers showed hemorrhagic and infiltration of polymorphic nucleated cells. In addition edema and desquamation were found in the mucosal layer. Detachment of some muscles and mucosal

layers were noticed. In the second group (II); the mucosal layer was found to be almost intact, edema and hyperemia were decreased and hemorrhagic was not seen. Serosal and muscular layers were seem to be normal.

The renal functions in both groups were tested by using BUN and creatinine levels, and there was no differences ($p > 0.05$ n.s.). It was concluded that ifosfomid induced hemorrhagic cystitis could be decreased by using nitrendipine, a calcium channel blocker.

GİRİŞ

Hemorajik sistit; akut gelişen diffüz mesane kanaması ile seyreden, bazen yaşamı tehdit edebilen klinik bir durumdur. 1958'den beri kliniklerde kullanılmaya başlanılan cyclofosfamid ve türevi Ifosfamidin mesanedeki etkileri bilinmektedir. Amerika'da 200 binden fazla hasta cyclofosfamid tedavisi görmektedir. Sistit insidansı % 68-78 ve buna bağlı gelişen mortalite oranı % 1.8-4 olarak bildirilmiştir (1,2,3). Oxazaphosphorine grubu alkilleyici ajanların mesanedeki toksik etkileri metabolitlerine (Acrolein) bağlıdır. Akroleinin mesanede kalış süresi mukoza ile teması, ilacın dozu, uzun ve kısa süre kullanılması hemorajik sistit şiddeti ile yakinen ilgilidir. İlacın toksisitesi 4 saat içinde hiperemi, ödem şeklinde gözlenmekte olup 36 saate kadar artarak devam etmektedir. Mukozada dökülmeler ülserasyon, papiller nekroz, fibrozis ve kompliansı düşük mesane meydana gelmektedir. Akut ve kronik hemoraji ile birlikte ileri

derecede sistit semptomları oluşur (1,3,4). Mesanede transisyonal hücreli kanser geliştiğine dair yazılar bulunmaktadır(1,4).

Günümüzde ifosfamidin üriner sisteme özellikle mesaneye olan toksik etkilerini azaltmak için çeşitli ilaçlar ve tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlar yeterli hidrasyon, diüretikler, N acetyl cystein, 2-mercaptoethane sulfonate (Mesna), PGE₁, PGF₂α ve diğerleri sayılabilir(1,2). Kalsiyum kanal blokörlerinin; hücre içine Ca++ girişini önleyerek lizozomal membranların stabilizasyonunu sağlar. Dahası düz adale vasküler yapısında vazodilatasyon ile natriüretik, diüretik etkileri nedeniyle idrar volümünü artırmaktadırlar (5). Biz bu çalışmamızda kalsiyum antagonistlerinden Nitrendipinin deneysel olarak İfosfamide sekonder oluşan hemorajik sistite koruyucu etkilerin araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Deneyde (Rattus norvegicus albino) 200-250 gr. ağırlığında ortalama 3 aylık sıçanlar kullanıldı. Herbirinde 6 adet sıçan olan İN gruba ayrıldılar. Bir gruba Nitrendipine (Baypress, Bayer, Almanya) 2mg/kg/gün 4 dozda (1.,2.,3.,4. günler), İfosfamid (Holoxan, Asta Pharma, Almanya) 150 mg/kg/gün İfosfamid verildi. (I. grub). Nitrendipin'i çözündürerek; her iki ilaç intraperitoneal olarak yukarıda belirtilen dozlarda ppd enjektörü ile verildi. Deneyin 5. günü (İfosfamid verilmesinden yaklaşık 40 saat sonra) kardiyak ponksiyonla kan alındı. Mesaneleri çıkarıldı, Bouin solüsyonuna konuldu. Histopatolojik değerlendirmeye alındı. Kan örneklerinde BUN, kreatinin değerlerine bakılarak böbrek fonksiyonlarına etkisi araştırıldı. İstatistiksel önem kontrolüne bakıldı.

SONUÇLAR

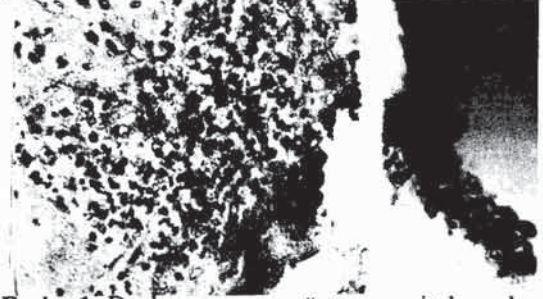
Tablo 1: Böbrek fonksiyonları değerlendirmeleri

Grup	Grup I		Grup II	
	BUN	Kreatinin	BUN	Kreatinin
1	26	0.6	18	0.4
2	22	0.5	18	0.5
3	16	0.6	18	1.2
4	21	0.6	26	0.6
5	22	0.7	21	0.6
6	23	0.5	25	0.5
	21±1.51	0.58±0.03	21.67±1.33	0.63±0.12

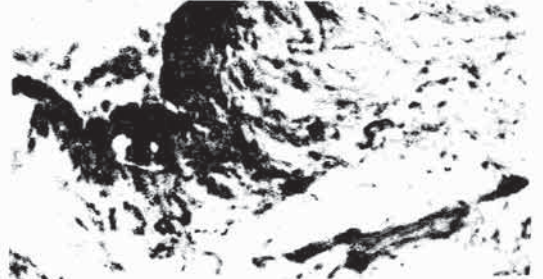
(p>0.05ns)

Resim 4: Fokal mukozal ödem dışında tüm yapılar normal. H.E.X12,8.

İN ve I grupları arasında böbrek fonksiyonlarının biyokimyasal incelemesinde istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmadı. Histopatolojik olarak incelendiğinde I grubunda mesanelerinde makroskopik olarak küçülme ve hemorajik görünüm vardı. İN grubunda ise bunlar yok denecek kadar azdı. Mesanelerin makroskopik incelemede I grubunda tüm mesane tabakalarında hemoraji, mukozada kataral eksudat ve deskuamasyon, nekroz; mukoza adale ve seroza tabakasında ödem sonucu ayrılmalar ve poliform nükleer lökosit infiltrasyonu izlendi. Lümeninde PMN hücreler ve eritrositlere rastlandı (Resim 1,2,3). İN grubunda ise hiperemi ve ödem fokal-minimal derecede olup, hemoraji ve hücre infiltrasyonu yoktu. Epitelin ise sağlam olduğu görüldü. Kas ve seroza tabakalarında da lezyon yoktu (Resim 4).



Resim 1: Deskuamasyon gösteren epitel, mukozada nötrofil ağırlıklı PMN hücre infiltrasyonu. H.E.X 128.



Resim 2: Deskuamasyon ve dejenerasyon gösteren epitel, ödematöz ve hemorajik mukozaya. Ödem kas tabakasına da ulaştığı ve eritrosit ve PMN hücrelerin lümenine döküldüğü görülüyor. H.E.X 12,8.



Resim 3: PMN hücre infiltrasyonu ve hipereminin serozaya da ulaştığı görülüyor. H.E. X32.



TARTIŞMA

Alkileyici ajanlardan İfosfamid solid tümörler, kemik iliği transplantasyonu immünite ile ilgili hastalıklar lenfoproliferatif hastalıklar, nefrotik sendrom ve romatoid artritte kullanılmaktadır. İfosfamidin, idrarda ekskrete edilen metaboliti mesane mukozası için toksik olup, hemorajik sistite yol açmaktadır (1,2,6). İfosfamidin, mesane mukozasına toksik etkilerini azaltmak veya minimale indirmek için birçok üroprotektif ajanlar, yöntemler denemişler ve kullanılmıştır. Akroleini detoksifiye eden N acetyl sistein, sodium mercaptoethane sulfonate (mesna) ve diğer sülfür bileşikleri hemorajik sistitis insidansını azaltmak için kullanılmaktadır. Yarı ömürleri 1/2 saat olduğundan her 4 saatte bir 2—3 kez uygulanmaktadır(1,7,8).

Prostaglandin $F_2\alpha$, PGE_1 ve PGE_2 'nin deneysel çalışmalarda mesaneyi İfosfamidin zararlı etkilerinden koruduğu belirlenmiştir (9,10,11,12). Prostaglandinler esas sinir sonlarına etki ederek mukus sekresyonunu artırarak inflamatuvar hücrelerin etkilerini süprese ederler. Hidrolazların salınması nötrofillerden lizozomal enzimlerin salınmasını inhibe ederek hücrel dengeleri korurlar (2,9,10). Kalsiyum kanal blokörleri; diüretik, natriüretik etkileri yanında, lizozomal enzim stabilizasyonunu sağlayarak koruyucu etkilerini göstermektedirler. Muhtemelen diürezis sonucu mesane mukozasına akroleinin toksik etkisi azaltılabilmektedir (5). Zaten İfosfamide bağlı gelişebilen hemorajik sistitisin önlenmesinde hidrasyon ve diüresin etkisi bilinmektedir. Nitrendipinin etkileri histopatolojik olarak araştırıldı. Mukozal lezyonların oluşmasını azalttığı ve geriletlediği histolojik olarak gösterildi. Nitrendipine verilen grupta hipereminin yok denecek kadar az olduğu ve minimal derecede ödem bulunduğu görüldü. Halbuki diğer grupta hemoraji, ödem, mukozal dökülmeler ve polimorfların infiltrasyonu vardı. Bazı yerlerde mukoza ve kas tabakaları arasında ayrılmalar gözlemlendi.

Böbrek fonksiyonları araştırıldığında BUN, kreatinin değerleri her iki grupta normal sınırlarda bulunmuştur ($p > 0.05n.s.$) İfosfamide bağlı değişik derecelerde proteinüri, mikroskopik hematüri ve granüler silindirler görülebilmektedir. İfosfamide bağlı Fanconi's sendromundaki gibi tübüler toksisite belirtileri görülebilmektedir.

İfosfamidin tekrarlayan uygulamalarında böbrek fonksiyonları reversibl olarak azalabilir. Renal toksisite insidansı % 1,8-4 tür. Bunun yanında hemorajik sistitis insidansı % 68-78 gibi oldukça yüksektir. Glomerüler filtrasyon değerleri değişmez (13,14).

Biz böbrek fonksiyonlarını biyokimyasal olarak araştırdık. İstatistiksel önemli bir fark bulmadık ($p > 0.05 n.s.$) Bu bulgularla nitrendipinin ifosfomide bağlı gelişen hemorajik sistitinde faydalı koruyucu etkileri olacağı izlenimini edindik.

KAYNAKLAR

1. Devries, C.R., and Freiha, F.S.: Hemorrhagic cystitis: The J. Urology. 143:1 (1-7), 1990.
2. Grimberg, D.J. et al: The use of prostaglandin F_2 alpha for the prophylaxis of cyclophosphamide induced cystitis in rats. The J. Urology. 144:6 (1500-1503), 1990.
3. Javdipour, N.: Management of Urologic Emergencies in cancer patients in Principles and Management of Urologic Cancer. Ed. Nasser Javdipour. Chapter. 38, page: 639-646, second edition, William, Wilkins. Baltimore, London. 1983.
4. William, V. et al: The incidence of bladder carcinoma after cyclophosphamide therapy. J. Urol., 122(6):163-164, 1979.
5. Rullope L.M. et al.: Persistence of the natriuretic effect of calcium entry blockers. J. of Cardiovascular Pharmacology, 12 (suppl. 4) p. 136-139, 1988.
6. Brade, W., Seeber, S., and Herdrich, K.: Comparative activity of ifosfamide and cyclophosphamide. Cancer Chemother Pharmacol., 18(Suppl 2): p 1-9, 1986.
7. Ehrlich, R.M. et al.: The use of sodium 2-mercaptoethane sulfonate to prevent cyclophosphamide cystitis. J. Urol., 131:960, 1984.
8. Schmahl, D. and Habs M.R.: Prevention of cyclophosphamide-induced carcinogenesis in the urinary bladder of rats by administration of mesna. Cancer Treat Rev., suppl. A 10: 57, 1983.
9. Mohuddin, J. et al.: Treatment of cyclophosphamide induced cystitis with prostaglandin E_2 . Ann. Intern. Med. 101:142, 1982.
10. Shurafa, Shumaker, E. and Cronin, S.: Prostaglandin F_2 alpha bladder irrigation for control of intractable cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis, J. Urol. 137:1230, 1987.
11. Gray, K.J. et al.: Evaluation of misoprostal cytoprotection of the bladder with cyclophosphamide (cytoxan) therapy. J. Urol., 136:497, 1986.
12. Hacker, M.P., Newman, R.A. and Erschler, W.B.: the prevention of cyclophosphamide induced cystitis in mice with disulfiram. Res. Comm. Urol. Path. Pharm., 35: 145, 1982.
13. Holoxan (Ifosfamide), Cytostatic.: Asta Oncologica, 1984.
14. Goren, M.P. et al.: Decline in tubular nephrotoxicity after effect. Abstract no: 1100. Ifosfamide Abstract San Francisco, California, Asta Pharma, Asta Oncologia, 1989.