

SIÇANLARDA SİSPLATİNİN OTOTOKSİK ETKİSİNİN GÖSTERİLMESİ VE SODYUM TİOSULFATIN BU ETKİYİ AZALTMADAKİ ROLÜNÜN ULTRASÜTÜRÜKTÜREL ARAŞTIRILMASI

OTOTOXICITY OF CISPLATIN IN RATS AND THE ROLE OF THIOSULFATE IN DECREASING THIS EFFECT

Dr. Cemal CİNGİ*, Dr. İmer OKAR**, Dr. M. İpek CİNGİ***, Dr. Emre CİNGİ*

K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 2 : 1-4

ÖZET : *Sisplatin pek çok malign hastalığa karşı etkinliği ispatlanmış bir antineoplastik ilaçtır. Tek başına veya diğer ilaçlarla kombine edilerek geniş ölçüde kullanılmaktadır. Ancak kullanımı sırasında bulantı, kusma, mielosupresyon, periferik nöropatiye neden olduğu, ayrıca ototoksik ve nefrotoksik etkilerinin olduğu bildirilmektedir. Sodyumtiosulfat ise bir serbest oksijen radikalidir.*

Bu çalışmanın amacı sisplatinin ototoksik etkisini sıçanlarda scanning elektron mikroskopisi ile göstermek ve bu etkiyi azaltmada sodyum tiosulfatın rolünü araştırmaktır.

Çalışmamız sonucunda sisplatinin kohlear hücrelerde harabiyet ve dejenerasyona neden olduğu ve sisplatin ile birlikte sodyum tiosulfat verildiğinde bu etkiyi azalttığı kanaatine varıldı.

Anahtar Sözcükler : *Sisplatin, Tiosulfat, Kohlea, Scanning Elektron Mikroskop (SEM)*

SUMMARY: *Cisplatin has proven efficacy against a broad spectrum of human malignancies. It is widely used alone or in combination with other antineoplastic drugs. However, its administration is complicated by diverse side effects, including nausea and vomiting, myelosuppression, peripheral neuropathy, nephrotoxicity and ototoxicity. Sodium thiosulfate has been described as a free radical scavenger.*

The purpose of this experimental study was to show the ototoxicity of cisplatin by scanning elektron microscope in rats and to investigate the role of sodium thiosulfate in decreasing this effect when administered concomitantly with cisplatin.

It is concluded the cisplatin causes damage and degeneration of cochlear cells and this damage and degeneration is decreased when sodium thiosulfate is administered with cisplatin.

Key words : *Cisplatin, Sodium Thiosulfate, Cochlea, Scanning Electron Microscope (SEM)*

GİRİŞ

Sisplatin etkinliği kanıtlanmış, özellikle baş boyun, testis ve over malign hastalıklarında yaygın olarak kullanılmakta olan antineoplastik bir ilaçtır. Kemoterapide tek başına veya diğer ilaç-

larla kombine edilerek güvenle kullanımını sağlamak amacıyla yan etkileri konusunda pek çok çalışma yapılmıştır. Bulantı, kusma, mielosupresyon, periferik nöropatiye neden olduğu ayrıca ototoksik ve nefrotoksik etkilerinin olduğu bildirilmiştir (5). Nefrotoksisite en belirgin yan etki olarak saptanmış daha sonra yapılan araştırmalar sonucunda yoğun intravenöz hidrasyon ve mannitol veya furasemid diürezi ile birlikte ilacın uygulanması ile nefrotoksisite riski azaltıl-

(*) Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı ESKİŞEHİR

(**) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı İSTANBUL

(***) Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı ESKİŞEHİR

mıştır. (4,5).

Sisplatinin iç kulağa etkisi konusunda da bir çok klinik ve deneysel araştırma yayınlanmış, tinnitus ve işitme kaybının tek doz sonrası dahi görülebileceği bildirilmiştir (1-5). Kemoterapinin belirli periodlarla tekrarlayan kürler halinde uygulanması, ilacın kümülatif etkisi ile ototoksik etkiyi artırmaktadır (2, 7, 8).

Sodyumtiosulfat ise bir serbest oksijen radiklidir. Sisplatin ile birlikte kullanıldığında sisplatin kovalent bağlarla bağlanarak inaktif bir bileşime dönüştürdüğü bildirilmiştir (7). Bu kombinasyonla yapılan deneysel çalışma sonucunda bu etki ile odituar sistemi koruduğu, uyarılmış beyinsapı cevaplarına bakılarak bildirilmiştir (7).

Bu çalışmada sisplatinin iç kulak hücrelerine etkisinin scanning elektron mikroskopi ile gösterilmesi ve sodyumtiosulfatın bu etkiyi azaltmadaki rolünün ultasütürükültürel olarak gösterilmesi amaçlanmıştır.

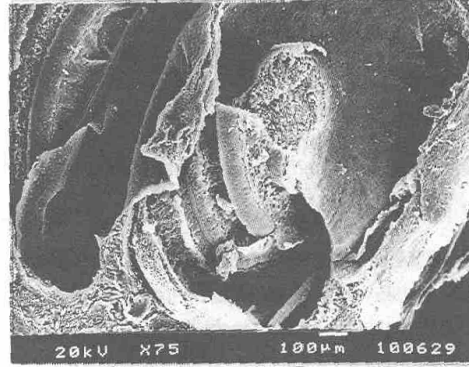
YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamızda her iki cinsiyetten 28 Winstar albino sıçan kullanıldı. Ağırlıkları 200-250 g arasındaydı. Sıçanlar her grupta 7 hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Hayvanların laboratuvar koşullarına alışmaları için bir hafta bekledi. 1. grup kontrol grubu olarak kullanıldı ve hiçbir ilaç verilmedi. Diğer üç gruba 12.5 mg/kg/gün olmak üzere ip. sisplatin enjeksiyonu yapıldı. 3. gruba sodyumtiosulfat 1600 mg/kg ip ilave edildi. 2. ve 3. grup hayvanlar enjeksiyondan 24 saat sonra, 4. grup ise 4 enjeksiyon daha yapıldıktan 5. gün dekapite edildi (Tablo 1). Bütün hayvanların temporal kemikleri diseksi edildi. Bu parçalar bütün olarak 0.1N hidroklorik asit ile dekalsifiye edildi. Yumuşatılan dokular dikkatli bir şekilde kesilerek kohlea açıldı ve Corti organının belirgin halde ortaya çıkması sağlandı. Hazırlanan parçalarda kohlea diseksiyonu rastgele yapıldı, böylece her spesimende başka bir seviyede Corti organını görüntülemek mümkün oldu. Daha sonra örnekler amilasetatla dehidrate edilerek "Critical point dryer" da kurutuldu. "Biorad Sputter Coater" ile altın kaplanarak scanning elektron mikroskobunda takti be alındı. (Jeol 5200 Ex)

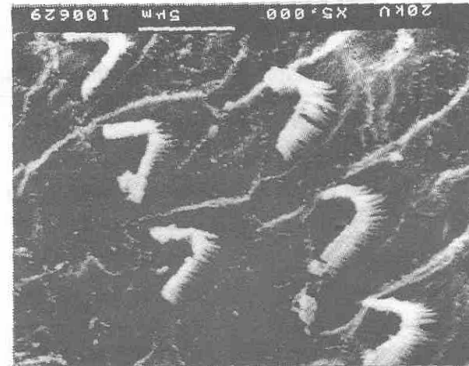
Deneysel Grupları	Verilen İlaç	Materyal alım süresi	Enjeksiyon sayısı
1	Kontrol	Hemen	Yok
2	sisplatin 12.5 mg/kg	24 saat	1
3	sisplatin 12.5 mg/kg + sodyumtiosulfat 1600 mg/kg	24 saat	1
4	12.5 mg/kg sisplatin	5 gün	5

BULGULAR

1. grup : Kontrol grubundaki sıçanların kohleaları incelendiğinde normal yapıda saçlı hücreler ve Corti organı gözlemlendi. Corti organı düzgün yapısıyla dikkati çekti. Kohlea iç yüzünü saran epitel düzgün tek katlı yassı epitel örtüsünü oluşturuyordu (Resim 1-2).

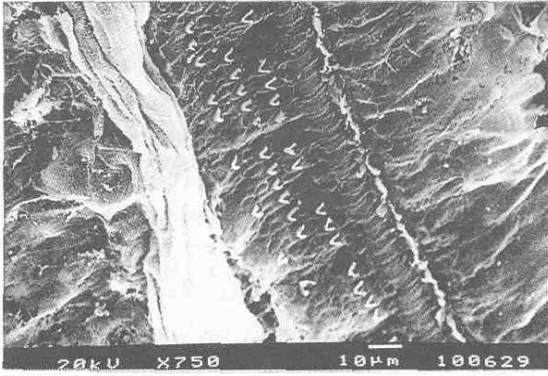


Resim 1 : Normal kohlea görüntüsü. Küçük büyütmede kohleanın normal minaristi görülmektedir. (x75)

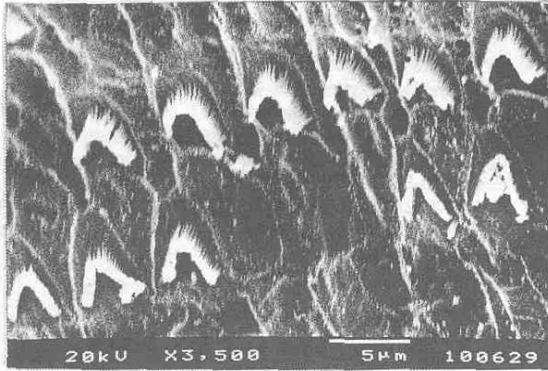


Resim 2 : Normal Corti organının mikroskopi, dış silindirik hücrelerin (outer hair cell) üstündeki düzgün V şeklindeki silia düzeni görülmektedir. (x5000)

3. grup : Sisplatin ve sodyumtiosülfat verilen hayvanlarda kohlea genel yapısı belirgin olarak göze çarpıyordu. Ancak örtü epitelinde yer yer kemik duvarından ayrılmalara rastlandı. Corti organı en önemli bulguları veriyordu. Burada saçlı hücrelerde (hair cell) silia düzeninde yer yer bozulmalar ve yok olmalar görüldü. Ancak sadece dış silialı hücrelerde bu görüntüye rastlandı (Resim 3-4). Yalnız sisplatin verilen gruptaki sıçanların kohlealarındaki harabiyet ve dejenerasyon bu grupta oldukça azalmış olarak gözlemlendi.



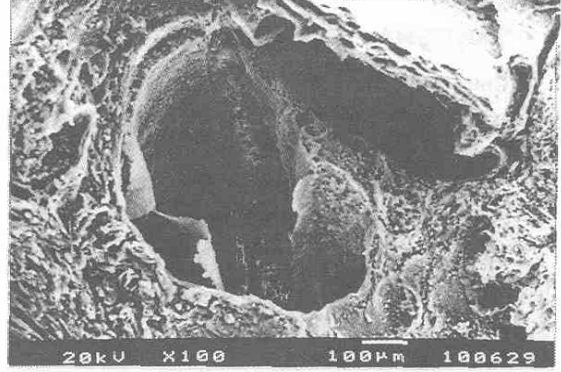
Resim 3 : Sisplatin ve sodyumtiosulfat verilen hayvanların Corti organında görülen dış silialı hücreler. Bu hücrelerde silia yapısı oldukça düzgün görülmektedir. Ancak yer yer siliaların tamamı ile kaybolduğu gözlenmektedir. (→) (x750)



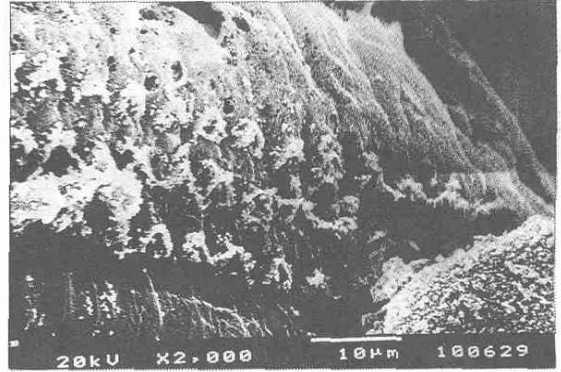
Resim 4 : Sisplatin ve sodyumtiosulfat verilen hayvanlarda daha büyük büyütmede silia yapısı halen düzgün ancak yer yer yok olmaları dikkati çekiyor. (→) (x3500)

2. ve 4. grup : Sisplatinin tek doz ve beş doz verildiği bu iki grupta benzer bulgulara rastlandı. Harabiyet vardı ve artan enjeksiyon sayısı da artmıştı. Kohlea hücrelerinde (örtü epitel) dejenerasyona rastlanmasına rağmen en

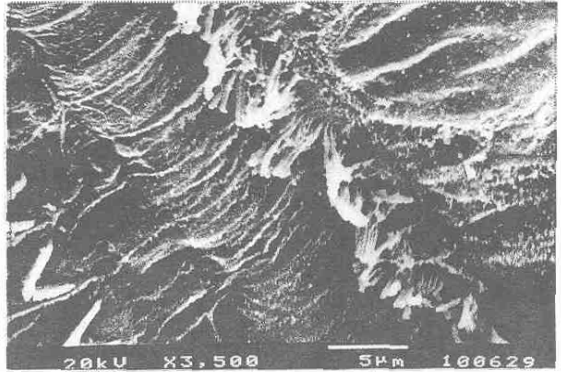
önemli bulgu Corti organındaki silialı hücrelerde görüldü. Bu hücre siliaların düzensizliği ve yer yer tam dejenerasyona uğrayarak yok olduğu gözlemlendi. Bu gruptaki hayvanlarda hem iç hem dış silialı hücrelerde silia dejenerasyonuna rastlandı. Silialar dejenere olarak düzgün V düzeni tam olarak kaybolmuş, silialar amorf bir birikim olarak göze çarpıyordu (Resim 5-7).



Resim 5 : Sadece sisplatin verilen hayvanlarda kohlea yapısında bozulmalar hücresel düzeyde görülmektedir. Kohlea iç yüzeyini örten epitelde yer yer ayrılmalara ve yırtılmalar dikkati çekmektedir. (→) (x100)



Resim 6 : Sisplatin verilen hayvanlarda en çok hasar gören bölge Corti organıdır. Bu mikrografta dış silialı hücrelerin silia morfolojisinin tamamen bozulduğu ve yer yer yok olduğu görülmektedir. Düzgün V şeklindeki yapı yerine kümeleşmiş amorf yapılar dikkati çekmektedir (→) (x2000)



Resim 7 : Sadece sisplatin verilen hayvanlarda Corti organında iç silialı hücre morfolojisinde de dejenerasyon görüldü. Bu hücreler düzgün bir sıra siliaya sahip olmaları gerekirken, dış silialı hücrelerde görülen dejenerasyona burada da rastlandı. (→) (x3500)

Resim 3-4 ve Resim 5-7 karşılaştırmalı olarak incelendiğinde sisplatin ve sisplatin sodyumtiosülfat kombinasyonu verilen grubun kohlularında ortaya çıkan harabiyet ve dejenerasyon arasındaki farklılık açık olarak gözlenmektedir.

TARTIŞMA

Sisplatin'in ototoksik etkileri son 20 yılda yapılan klinik çalışmalarda gözlenerek, çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (2-5,8). Bu istenmeyen yan etkiyi ortadan kaldırmak için dozun azaltılması ve tek ilaç yerine kombinasyonların kullanılması önerilmiştir. Ancak tek doz sonrası bile bu etkinin görülebilmesi, konunun önemini artırmaktadır. Çalışmamız sonucunda da beş günlük ilaç uygulanması sonrası degenerasyon ve harabiyetin daha fazla olmasına rağmen tek doz uygulaması sonrasında da harabiyet tespit etmemiz bu düşünceyi desteklemektedir.

Çalışmamızda her spesimende Corti organı farklı düzeyde görüntüledi. Bu nedenle rastladığımız hasar ve dejenerasyonların Corti organı yüzeyinde yaygın olarak bulunduğu kanaatine vardık. Bu da her frekans alanında harabiyet olduğunu göstermektedir. Gerek bizim gerek diğer araştırmacıların yaptığı klinik çalışmalarda işitme kaybının daha çok yüksek tonlarda olduğu saptanmıştır. Deneysel çalışmamızda hasan tüm alanlarda gözlememiz, hasan morfolojik olarak görmek amacıyla kullandığımız ilaç dozunun klinik uygulama dozundan yüksek olması ile açıklanabilir.

Ototoksosite ilgili yapılan bir çalışmada antibakteriel bir ajan olan fosfomisin sisplatinin ototoksik etkisini azalttığı bildirilmiş, ancak etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır (8).

Otto ve arkadaşları kobaylarda yaptıkları çalışmalarda sisplatinin neden olduğu işitme kaybını önlemede sodyum tiosülfatın etkinliğini araştırmışlardır (7). Sisplatin verilen grupta ototoksosite gösteren odituar beyin sapı cevapları bulunurken; sisplatin , tiosülfat kombinasyonu verilen grupta kontrol grubuna ve bazal çizgiye oranla amplitüd artışı gözlenmiştir. Ancak bu artışta 30 gün içinde bazal çizgi değerine dönmüştür. Araştırmacılar bu bulgularını tiosülfatın odituar sistemi koruduğu şeklinde yorumlamışlar ve bu konuda ileri araştırmalar yapılmasını önermişlerdir. Bizde bu çalışmada bu etkiyi morfolojik olarak gösterdiğimiz için aynı kanaata vardık.

Yazışma Adresi : Dr. Cemal CINGI

Osmangazi Üniversitesi T.F. K.B.B.
Anabilim Dalı ESKİŞEHİR

KAYNAKLAR

1. BARR-HAMILTON RM. MATHIESON LM. KEAY GD : Ototoxicity of cis platinum and its relationship to eye colour. J Laryngol Otol 105:7-11. 1991.
2. LAURELL G. BAGGER-SJOBACK D : Degeneration of the organ of Corti following intravenous administration of cisplatin. Acta Otolaryngol (Stockh) 111:891-898, 1991.
3. LAURELL G, BORG E : Ototoxicity of cisplatin in s-ynaecological cancer patients. Scand Ardiol 17:241-247. 1988.
4. LAURELL G. ENGSTRÖM B : The ototoxic effect of cisplatin on guinea pigs in relation to dosage. Hear Res 38:27-34. 1989.
5. LAURELL G. SKEDINGER M : Changes of Stapedius reflex and hearing threshold in patients receiving high dose cisplatin treatment. Audiology 29:252-261. 1990.
6. MC ALPINE D., JOHNSTONE BM : The ototoxic mechanism of cisplatin. Hear Res 47:191-204. 1990.
7. OTTO WC, Brown RD. Gaga-White L. Kupetz S. Anniko M. Penny JE. Henley CM : Effects of cisplatin and thiosulfate upon auditory brainstem responses of guinea pigs. Hear Res 35:79-86. 1988.
8. SCHWATZER VG. DOLAN D.. SYNDER R : Amelioration of cisplatin induced cytotoxicity by fosfomyoin. Laryngoscope 96:948-952. 1986.