

# Tavşanlarda anal submukozal veya intravenöz yolla uygulanan siklofosfamidin lokal ve sistemik komplikasyonlarının karşılaştırılması

Mehmet Çerçi<sup>1</sup>, Salim Güngör<sup>2</sup>, Kadir Yılmaz<sup>3</sup>, Ethem Ömeroğlu<sup>2</sup>, A.İhsan Güleç<sup>2</sup>, Ayşe Yavuz<sup>2</sup>, Mehmet Yüncü<sup>4</sup>

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Patoloji ve <sup>4</sup>Histoloji Anabilim Dalları, Manisa

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>2</sup>Patoloji ve <sup>3</sup>Üroloji Anabilim Dalları, Konya

**Amaç:** Bu çalışmada anal submukozal ve intravenöz yolla uygulanan siklofosfamidin lokal ve sistemik yan etkilerini karşılaştırmak amaçlanmıştır. **Yöntem:** 20 gün süre ile 10 tavşana intravenöz, 10 tavşana anal mukozal yolla siklofosfamid verildi. Deneyin sonuçlanmasından sonra karaciğer, böbrekler ve rektumdan numuneler hazırlandı. **Bulgular:** Mikroskopik incelemede intravenöz injeksiyon yapılan grupta karaciğer dejenerasyon sahaları görülürken, anal submukozal injeksiyon grubunda dokularda dikkate değer bulguya rastlanmadı. **Sonuç:** Siklofosfamidin anal submukozal uygulanması tercih edilebilir.

Anahtar kelimeler: Siklofosfamid, anal submukozal injeksiyon, tavşanlar

## A comparison of local and systemic complications of intravenous and submucosal injection of cyclophosphamide in rabbits

**Objective:** In this study it was aimed to compare side effects of cyclophosphamide applied by anal submucosal and intravenous route. **Methods:** Cyclophosphamide was given to 10 rabbits intravenously, to 10 rabbits by anal submucosal injection for 20 days. After the termination of the experiment, the specimens were prepared from liver, kidneys and rectum. **Results:** Microscopical investigation revealed that intravenous injections contributed to degenerated areas in the liver of rabbits while anal submucosal injection group did not show any recognizable damage in the tissues examined. **Conclusion:** Anal submucosal injection of cyclophosphamide are preferable.

Key words: Cyclophosphamide, anal submucosal injection, rabbits

Genel Tıp Derg 1997;7(3):125-7.

İnoperabl invaziv mesane karsinomlarının tedavisinde radyoterapi ve kemoterapi uygulanmaktadır (1-3). Kemoterapötik ilaçlardan siklofosfamidin mesane ve prostat karsinomlarında etkin tedavi sağladığı bildirilmektedir (4).

Siklofosfamid hem İV olarak hem de oral yoldan kullanılabilir. Karaciğerde etkin metabolitine dönüşerek aktivite kazanır (5). En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, alopesi, kemik iliği depresyonudur (5,6). Steril hemorajik sistit ve karaciğer dejenerasyonu yaptığı da bildirilmiştir (5,7).

Siklofosfamidin yan etkilerini azaltmak ve lokal doku konsantrasyonlarını artırmak için farklı uygulama şekilleri denenmektedir. Bir araştırmada (3) anal submukozal uygulanan metotreksatın mesane tümörlerinde yüksek etki sağladığı, yan etkilerinin ise minimal olduğu açıklanmıştır. Bir başka araştırmada (8) Tc 99m ile işaretlenmiş siklofosfamid 2 tavşan grubuna intravenöz olarak ve submukozal yoldan uygulanmış; anal submukozal uygulamada radyoaktivite ölçüm değerleri intravenöz uygulanan gruba göre mesane bölgesinde yüksek, karaciğer ve böbreklerde düşük bulunmuştur. Bu da anal submukozal enjeksiyonla tedavinin intravenöz uygulamaya göre daha yararlı olacağını düşündürmektedir.

Yazışma adresi: Doç.Dr. Salim Güngör, S.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Konya

Genel Tıp Derg 1997;7(3)

Siklofosfamid komplikasyonları-Çerçi ve Ark

Bu çalışmada siklofosfamidin anal submukozal ve intravenöz yollarla uygulandığında oluşturduğu lokal ve sistemik yan etkileri karşılaştırmayı amaçladık.

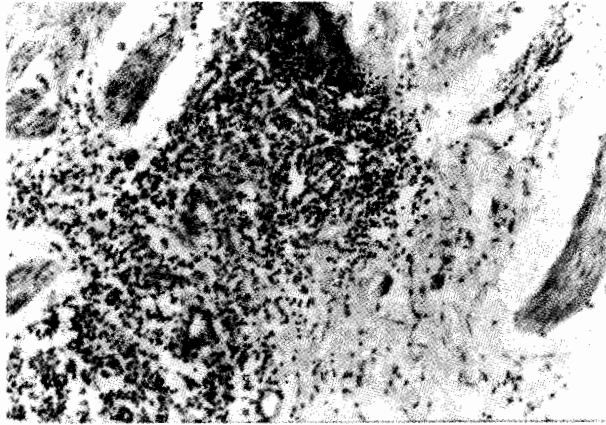
## Yöntem

20 erişkin tavşan iki gruba ayrıldı. 1. gruba kulak veninden 20 gün süre ile gūnaşırı 20 mg/kg siklofosfamid (endoksan) verildi. 2. gruba da aynı süre ve dozda siklofosfamid anal bölgeden anterior duvara submukozal uygulandı. 20. günün sonunda tüm tavşanların karaciğer, böbrek ve rektumlarından beşer kesit alınarak %10'luk formolinle tesbit edildi ve takipten sonra parafinle bloklandı. 5 mikron kalınlığında kesitler yapılarak Hematoksilen-Eosinle boyandı ve ışık mikroskobunda incelendi.

## Bulgular

Anal submukozal siklofosfamid uygulanan tavşanların hiçbirinde diare görülmedi. İntravenöz uygulama yapılan grupta 3 tavşanda (%30) diare görüldü. Her iki grupta da bariz kusma, tüy dökülmesi ve hematüriye rastlanmadı.

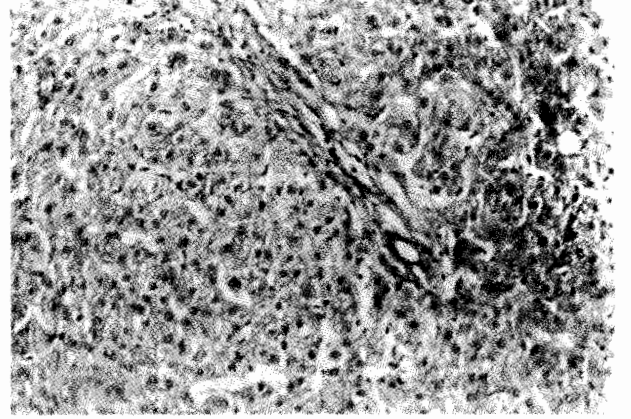
Anal submukozal siklofosfamid uygulanan tavşanların karaciğer ve böbrek kesitlerinin histopatolojik incelenmesinde belirgin patolojiye rastlanmadı. İki tavşanda lokal injeksiyon alanında iltihabi granülasyon dokusu geliştiği görüldü (Resim 1).



Resim 1. Submukozal injeksiyon alanında mononükleer iltihabi hücreler, fibrozis ve kapiller proliferasyonun oluşturduğu iltihabi granülasyon dokusu izlenmekte (HEX200)

İntravenöz siklofosfamid uygulanan tavşanların böbreklerinden yapılan biopsilerin histopatolojik incelenmesinde patolojik bulgu mevcut değildi. İki tavşanın rektum kesitlerinde mukozada hafif hiperemi,

üç tavşanda ise karaciğer sinüzoidlerinde genişleme, karaciğer parenkim hücrelerinde hidropik dejenerasyon, fokal nekroz alanları bulunduğu görüldü (Resim 2).



Resim 2. Karaciğerde fokal dejeneratif değişiklikler izlenmekte (HEX200)

## Tartışma ve sonuç

Siklofosfamidin en sık rastlanan yan etkileri bulantı, kusma, diare, alopesi ve kemik iliği depresyonudur (5,6). Bu çalışmada her iki grupta da kusma ve alopesiye rastlamadık. Oysa tedavi sırasında hastaların en fazla yakındığı yan etkiler bunlardır. İntravenöz siklofosfamid uygulanan grupta 3 tavşanda diare görülmesine karşın anal submukozal injeksiyon yapılan grupta diareye rastlanmadı. Ancak iki tavşanda injeksiyon bölgesinde iltihabi granülasyon tesbit edildi.

Bir siklofosfamid metaboliti olan akroleinin etkisi ile karaciğerin sitokrom p-450 enzimini deprese ettiği (9,10), bazı durumlarda karaciğer hücrelerinde destrüksiyon ve yağ infiltrasyonu meydana getirdiği bildirilmiştir (7). Biz de intravenöz siklofosfamid uygulanan grupta üç tavşanda karaciğer sinüzoidlerinin genişlediğini, parenkim hücrelerinde hidropik dejenerasyon ve fokal nekroz alanları bulunduğunu gördük.

Siklofosfamidin hematüriye yol açtığı bildirilmişse de (11), bizim çalışmamızda her iki grupta da hematüri görülmedi.

İV yol yerine anal submukozal yoldan uygulanınca siklofosfamidin mesane bölgesinde daha yüksek konsantrasyonda tutulduğu, vücudun diğer yerlerinde ise daha düşük konsantrasyonlarda bulunduğu bildirilmiştir (8).

Sonuç olarak, anal submukozal injeksiyonla siklofosfamid verilen tavşanlarda intravenöz yolla uygulanan gruba göre daha az komplikasyon görülmektedir. Buna göre, mesane tümörlerinin tedavisinde siklofosfamidin anal submukozal yolla uygulanması, hem tümör dokusunda konsantrasyonun yüksek olması, hem de yan etkilerinin daha az olması nedeni ile tercih edilebilir.

### Kaynaklar

1. Yagoda A, Watson RC, Grastald H. Adriamycin and cylophosphamide in advanced bladder cancer. *Cancer Treat Rep* 1977;61:97.
2. Soloway MS. Selecting initial therapy for bladder cancer. *Cancer* 1987;53 Suppl:510-2.
3. Shafik A, Haddat S. Anal submucosal injection: A new route for drug administration in pelvic malignancies-1: Methotrexate anal injection in the treatment of advanced bladder cancer. *J Urol* 1988;140:501-5.
4. Shafik A, El-Merzabani MM, El-Aaeser AA, El-Desouky GMT. Anal submucosal injection: A new route for drug administration in serum and tissues with special reference to urinary bladder. Preliminary report. *Invest Rad* 1986;21:278.
5. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*. Ankara: Toraman ve Uıucan Matbaası; 1987.
6. Calabresi P, Parks ER. Chemotherapy of neoplastic disease. In: *The pharmacological basis of therapeutics*. Goodman SL, Gilman A, editors. New York: Mc Millan Publishing Co; 1975.
7. Goldberg JW, Lidsky MD. Cylophosphamide associated hepatotoxicity. *Southern Med J* 1985;78:222-3.
8. Yılmaz K, Kılınç M, Bozoklu H, Sezer AN. Tavşanlarda Tc-99m ile işaretlenmiş siklofosfamidin intravenöz anal submukozal injeksiyonunun karşılaştırılması. *SÜ Tıp Fak Derg* 1991;7:173-5.
9. Gurtool HL, Bansal SK, Pavelic Z, Struck RF. Effects of the induction of hepatic microsomal metabolism on the toxicity of cylophosphamide. *Br J Cancer* 1985;51:67-75.
10. Cox PJ. Cylophosphamide cystitis-identification of acrolein as causative agent. *Biochem Pharmacol* 1979;28:2045.
11. Berrigan MJ, Marinello AJ, Pavelic Z, Williams CJ, Struck RF, Gurtool HL. Protective role of thiols in cylophosphamide induced urotoxicity and depression of hepatic drug metabolism. *Cancer Res* 1982;42:3688.