

TAVŞANLARDA ESWL UYGULAMALARININ MEYDANA GETİRDİĞİ HİSTOPATOLOJİK HASARLARDA VERAPAMİL, ALLOPURİNOL VE İNDOMETAZİNİN KORUYUCU ETKİLERİ

Dr. Ercüment Y. ACARER*, Dr. Ali ACAR*, Dr. Ünal SERT*, Dr. Özden VURAL**,
Dr. Mehmet ÖZEROĞLU*, Dr. Murat BÜYÜKDOĞAN*, Dr. Şükrü ÇELİK*

* S.Ü.T.F. Üroloji ABD, ** S.Ü.T.F. Patoloji ABD

ÖZET

ESWL üst üriner sistem taş hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılan güvenli bir tedavi yöntemidir. Bununla birlikte klinik çalışmalar ESWL ile tedaviden sonra böbreklerde bazı strüktürel değişiklikler meydana geldiğini ortaya koymaktadır.

Verapamil, allopurinol ve indometazin gibi bazı ilaçların böbrek parankimi koruyucu etkileri olduğu bilinmektedir.

Tavşanlarda ESWL ye bağlı böbrek parankim hasarı ve verapamil, allopurinol ve indometazin'in bu hasarları önlemede etkinlikleri araştırıldı.

ESWL uygulamalarına bağlı etkilenmiş yandaki böbreklerde makroskopik ve mikroskopik değişiklikler ortaya konmuş, ancak koruyucu özellikli ilaçların bu hasarları azaltmadığı, hatta olumsuz yönde etki yaptığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler : ESWL, histopatolojik hasarlar, koruyucu etkili druglar.

SUMMARY

Protective Effects of Verapamil, Allopurinol and Endomethasin in the Histopathological Damages Occured During ESWL Procedures in Rabbits.

ESWL is a safe and commonly used therapeutic modality in the treatment of upper urinary system stones. However, clinical studies have revealed some structural deformities in kidneys following ESWL treatment.

The renal paranchymal protective effects of some drugs, such as verapamil, allopurinol and indomethasin are well known.

In this study, the renal parandymal damages due to ESWL and the protective effects of verapamil, allopurinol and indomethasin on this damage were experimentaly investigated in rabbits.

Macro and microscopic changes in the effected kidney, after ESWL applications, were demonstrated but no protective results of those drugs were observed even though the drugs had increased harmful effects in the kidneys.

Key words : ESWL, histopathologic damages, prodective drugs.

GİRİŞ

Ekstrakorporal shock wave litotripsi (ESWL) ürolithiazis'in noninvasive, hemen daima ağrısız standart bir tedavi şekli olarak 1980'lerden buyana uygulanmaktadır. Bununla birlikte ESWL tamamen yan etkisiz değildir. ESWL tedavisiyle bazı fonk-

siyonel ve strüktürel değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişiklikler MRI ile ortaya konan subkapsüler hematomlar ve kortikomedüller demarkasyon kaybı ve radionuclide scanlarla ortaya konan efektif renal plazma akımının azalmasını içermektedir (1).

Ekstrakorporeal shock wave litotripsiden sonraki akut renal morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerin iki farklı mekanizmanın katkısıyla olduğu kabul edilmektedir; shock wave enerjiden kaynaklanan direk sellüler hasar ve doku ödeminden kaynaklanan relativ iskemiyeye sekonder indirek hasar (1,2).

Hayvan modelleri ile çalışmalar subkapsüler ve intraparakimal hemoraji, sellüler silendirlerin gelişimi ile tübüler dilatasyon, küçük renal arter, ven ve peritübüler kapillerlerde yırtılmalar, tübüler nekroz ve atrofi ve nihai olarak interstisyel fibrozis gelişimini ortaya koymaktadır (1,2).

Bu hasarların çoğu renal iskemide görülenlere benzemektedir. İntrarenal kan damarlarının tahribine sekonder primer hasar bölgesinin distalindeki renal parankimada iskemik hasar meydana geldiği farzedilmektedir. Verapamil ve mannitolün bu durumlarda faydalı olduğu belirlenmiştir (1). Serebral, kardiyak ve intestinal iskemide allopurinol faydalı bulunmuş ve bu özelliğiyle böbrekteki iskemik hasarı daha az düzeye indireceği düşünülmüştür. Analjezik, antipiretik ve nonsteroid antiinflamatuvar olan indometazinin lizozomal membranı stabilize ettiği ve sitotoksik nitelik sergileyen aktif oksijen radikallerini inaktive ettiği bilinmektedir (1,2).

Verapamil, allopurinol ve indometazinin anılan etkilerinin ESWL nin böbrekler üzerine olan hasarına etkilerini araştırmak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda ortalama ağırlığı 2.1 kg olan, su ve gıda kısıtlaması yapılmamış ve kümeste bakımları sağlanmış 25 tavşandan yararlanıldı. Deney hayvanları her biri 5 olmak üzere 5 guruba ayrıldı:

1. gruptan kontrol gurubu olarak istifade edildi ve anestezi uygulanması dışında başka bir uygulama yapılmadı.

2. gruptan verapamil gurubu olarak yararlanıldı, ESWL uygulanmasından kısa bir süre önce kulak venasından 0.1 mg/kg verapamil uygulandı.

3. gruptan allopurinol gurubu olarak yararlanıldı. ESWL den 5 saat önce nazogastik yoldan

10 mg/kg oral allopurinol uygulandı.

4. guruba indometazin gurubu olarak ESWL uygulanmasından 1 saat önce 25 mg/kg indometazin suppozituar uygulandı.

5. gruptan test gurubu olarak istifade edildi, rastgele ilaçlardan birisi verildi ve ESWL uygulanmadı.

Tedavi uygulanan hayvanlara ESWL uygulanmasından önce 30 mg/kg ketamin ve 6 mg/kg xysalezin'le anestezi uygulandıktan sonra STORZ MPL 9000 model litotriptör ile sağ böbreğin alt polüne ortalama 722 bar basınçla 1.5/sn şok 17 kv, 1500 şok uygulandı.

Tavşanlar litotripsiden 7 gün sonra 250 - 300 mg İV sodyum nembutal enjeksiyonu uygulanarak feda edildi. Böbrekler makroskopik ve mikroskopik tetkik amacıyla alındı, tüm böbrekler % 10 formaldehitte 10 gün süreyle tesbit edildi. Lezyonlu alanlardan 2 şer örnek alındı. Parafille bloklanıp 5 mikron kalınlığında kesitler yapıldı. Hematoksilen - Eozin ile boyanarak ışık mikroskopisinde değerlendirildi.

İstatistiki değerlendirme Mann - Witney U testi kullanılarak yapıldı. "p" değerinin 0.05 den küçüküğü anlamlı olarak yorumlandı.

SONUÇLAR

Çalışmaya aldığımız 25 tavşanın ESWL uygulanan böbrekleri makroskopik görünüm ve histolojik tetkik amacıyla ESWL tedavisinin 7 inci günü sonunda tavşanlar feda edilerek alındı. Makroskopik değerlendirmede; 14 böbrekte subkapsüler hematoma ve 6 böbrekte hiperemik alanlar belirlendi. Test grubundaki 5 böbrekte değişiklik belirlenmedi. Kontrol grubundaki bir böbrekte subkapsüler hematoma ve 4 böbrekte belirgin kanama odakları mevcuttu. Verapamil uygulanan grupta 5 böbrekte subkapsüler hematoma vardı. İdometazin uygulanan 5 tavşanın böbreğinde subkapsüler hematoma, 2 sinde hiperemi belirlendi. Hiperemik alan, ESWL tedavisi esnasında şok dalgalarının aynı noktaya değil, yakın noktalara isabet etmesi sonucu olmuştur.

Böbreklerin mikroskopik incelemesinde 9 böbrekte konjesyon (Resim 1), 14 böbrekte subkapsüler

kanama (Resim 2), 11 böbrekte kapsülde fibröz kalınlaşma (Resim 3), 7 böbrekte parankimde polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu (PMNL) (Resim 4), 14 böbrekte tubulus lümeninde dilatasyon (Resim 5), 3 böbrekte interstisyel kanama (Resim 6) ve 1 inde tubüler epitelde hidropik dejenerasyon belirlendi. Uygulama guruplarına göre değerlendirildiğinde:

Kontrol gurubunda; 3 böbrekte konjesyon, 1 böbrekte subkapsüler kanama, 1 böbrekte fibrozis, 1 böbrekte PMNL infiltrasyonu, 2 böbrekte tubuler dilatasyon, 2 sinde interstisyel kanama vardı.

Verapamil verilen gurupta; 1 böbrekte konjesyon, 5 böbrekte subkapsüler kanama, 3 böbrekte fibrozis, 2 böbrekte PMNL infiltrasyonu, 3 böbrekte tubuler dilatasyon, 1 böbrekte interstisyel kanama, 1 böbrekte tubulus epitelinde hidropik dejenerasyon belirlendi.

İndometazin verilen gurupta; 1 böbrekte konjesyon, 5 böbrekte subkapsüler kanama, 4 böbrekte fibröz kalınlaşma, 1 böbrekte PMNL ve lenfosit mevcuttu.

Allopurinol verilen gurupta; 2 böbrekte konjesyon, 3 böbrekte kapsülde fibröz kalınlaşma, 1 böbrekte PMNL ve lenfosit infiltrasyonu, 3 böbrekte tubulus lümeninde dilatasyon mevcuttu. Test gurubunun tamamında sadece konjesyon vardı (Tablo 1).

TARTIŞMA

1980 li yıllarda klinik uygulamaya konulan ve günümüzde daha yaygın kullanım alanı bulan ESWL nin nonivaziv olması, yatağa bağımlılık gerektirmemesi, morbiditesinin azlığı cazip yönlerini teşkil etmektedir. Bununla birlikte böbrekler üzerine bazı yan etkileri de yok değildir. ESWL nin böbrekler üzerine olan morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerin araştırılması çokça eksperimental düzeyde kalmıştır (3,4).

Fajardo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 14 tavşan kullanılmışlar ve bunların kısa veya uzun vadeli ESWL sonrası böbrek histopatolojilerini değerlendirmişlerdir. Kısa sürede fokal parankimal kontüzyon, interstisyel kanama ve subkapsüler hematoma izlenmiştir. Uzun dönemde çeşitli bü-

yüklükte fibrotik kapsül ve parankimal skar izlenmişlerdir. Parankimal kontüzyon ve interstisyel kanamanın, böbrek damarlarına direk barotravma ya da kavitezyon etkisiyle kanın veya kontras madenin damar dışına çıkmasının sebebiyle olduğunu mikroanjiyografik metotla göstermişlerdir (5).

Weber ve arkadaşları yaptıkları hayvan deneyleri sonucunda ESWL nin böbrek üzerindeki histopatolojik etkilerini; 1. Yüksek dozla ilişkili olarak interstisyel kanama ve hematomlar, 2. Kortikal venlerde hasarlanmaya eğilim, 3. Arkuat arterlerin duvarlarında yaralanma ve arteriyel yırtılmaların indirek bulguları, 4. Arkuat ve interlobüler venlerin içine trombus oluşumu, 5. Kanama alanı içindeki tübüllerin dilatasyonu ve epitelyal nekrozu, 6. Fokal interstisyel fibrozis oluşumu ve zaman içinde değişen rezolüsyonu şeklinde belirlenmişlerdir (6).

Karalezli ve arkadaşları tavşan böbrekleri üzerinde ESWL nin histopatolojik etkisini incelemişler ve farklı sayıdaki şok dalgalarının etkisini değerlendirmişlerdir. Histopatolojik değerlendirmelerinde tübüler kanamadan tübüler nekroza, glomerüler kanamadan atrofiye, interstisyel kanamadan fokal interstisyel nefrit ve interstisyel fibrozise kadar değişik mikroskopik farklılıklar görmüşlerdir. Özellikle 3000 şok uygulanmış tavşanlarda 2 aydan sonraki değerlendirmelerinde tübüler nekroz, glomerüler atrofi, fokal glomerülofrit, fokal interstisyel nefrit, interstisyel fibrozis ve kapsüler fibrozisin kalıcı olduğunu belilemişlerdir (7).

Abrahams ve arkadaşları ESWL nin böbrek üzerine etkisini köpekler ile yaptıkları bir çalışmada araştırmışlar. Akut dönemde kanama odaklarını ve kronik dönemde lineer skarı belirlemişlerdir. Sonuç olarak litotripsinin etkisine bağlı en spesifik ve belki de teşhis koyduracak değişikliğin medulla ve korteksteki lineer fibroblastik cevabın olduğunu ileri sürmüşlerdir (8).

Yapılan eksperimental çalışmalar ESWL nin etkisi ile subkapsüler ve itraparankimal kanama, tübüler dilatasyon, küçük böbrek arter, ven ve peritübüler kapillerlerde hasarlanma, tübüler nekroz ve atrofi ve sonuçta interstisyel fibrozis geliştiğini ortaya koymuşlardır. Bu hasarların birçoğu böbrek iskemisinde görülenlerle uyum göstermektedir (1).

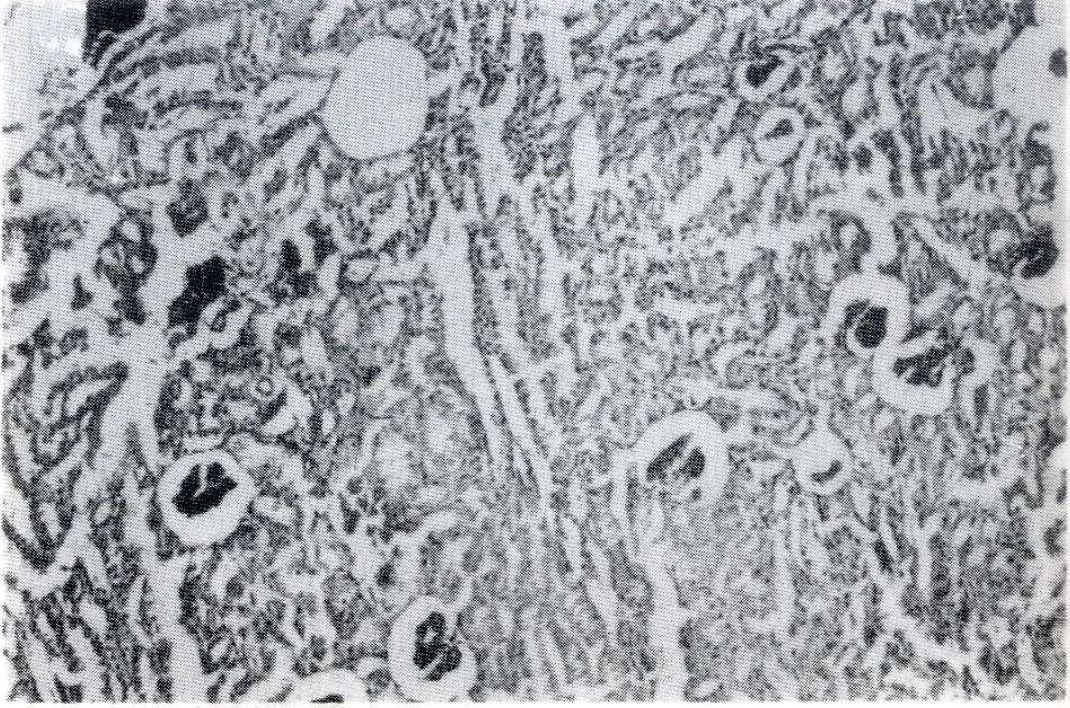
Fegan ve arkadaşları bunu göz önüne alarak sıcak iskemik hasarı önlemede kullanılan bazı ilaçların, böbreği ESWL nin etkisinden koruyabileceğini araştırmak için tavşanlar üzerine araştırma yapmışlardır. Yaptıkları çalışmada kontrol gurubunda daha önce belirtilen bulguları tesbit etmişlerdir. Aynı zamanda ESWL öncesi tavşanlara verilen verapamil, mannitol ve enalapril ile elde edilen sonuçlarda hasarlanmada anlamlı olabilecek azama görememişlerdir. Ancak allopurinol verdikleri gurupta subkapsüler fibrozis gelişiminin anlamlı şekilde azaldığını ortaya koymuşlardır. Bu so-

nuçlarla ESWL ye bağlı böbrek hasarlanmasında serbest radikallerin önem taşıdığı, ancak sıcak iskeminin nisbeten daha az düzeyde etkili olduğu sonucuna varmışlardır (1).

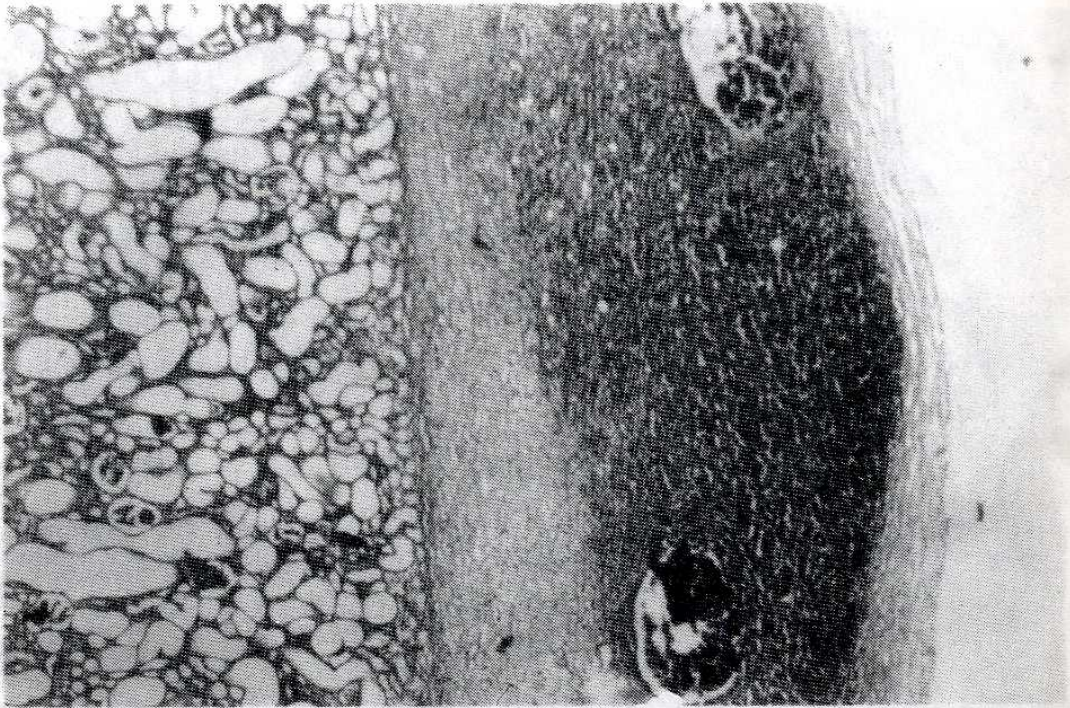
Çalışmamızda ESWL öncesi uyguladığımız ilaçların etkilerini literatürde belirtilen şekilde gözleyemedik. Kontrol gurubumuzda ESWL nin etkisi ile görülen değişikliklerle, verapamil, allopurinol ve indometazin uyguladığımız tavşanlardaki değişiklikler arasında anlamlı bir azalma olmadığı gibi, ilaç verdiğimiz guruplarda daha belirgin değişiklikler gözledik.

Tablo 1. ESWL tedavisi sonrası böbreklerde görülen mikroskopik bulguların gruplara göre sınıflandırılması gösterilmektedir

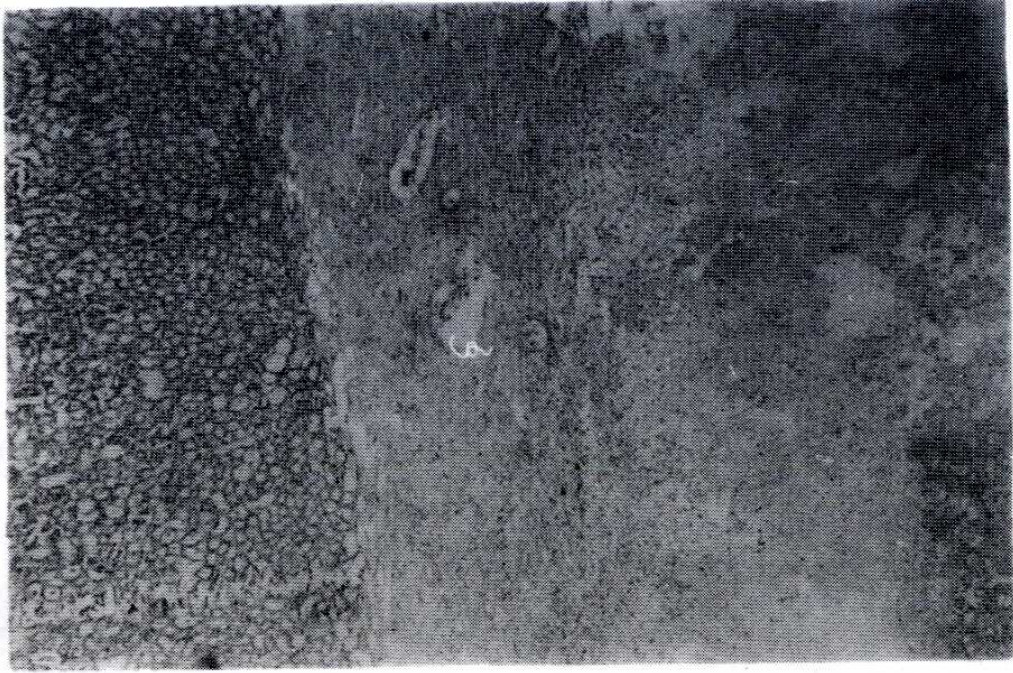
	Kontrol Grubu	Verapamil Grubu	İndometazin Grubu	Allopurinol Grubu	Test Grubu
Konjesyon	3	1	1	2	2
Subkapsüler Kanama	1	5	5	3	-
K. Fibröz Kalınlaşma	1	3	4	3	-
PMNL İnfiltrasyonu ve Lenfosit	1	2	1	1	-
Tubuler Dilatasyon	2	3	5	3	-
Tubuler E. Hidropik Dej.	-	1	-	-	-
İntertisiyel Kanama	2	1	-	-	-



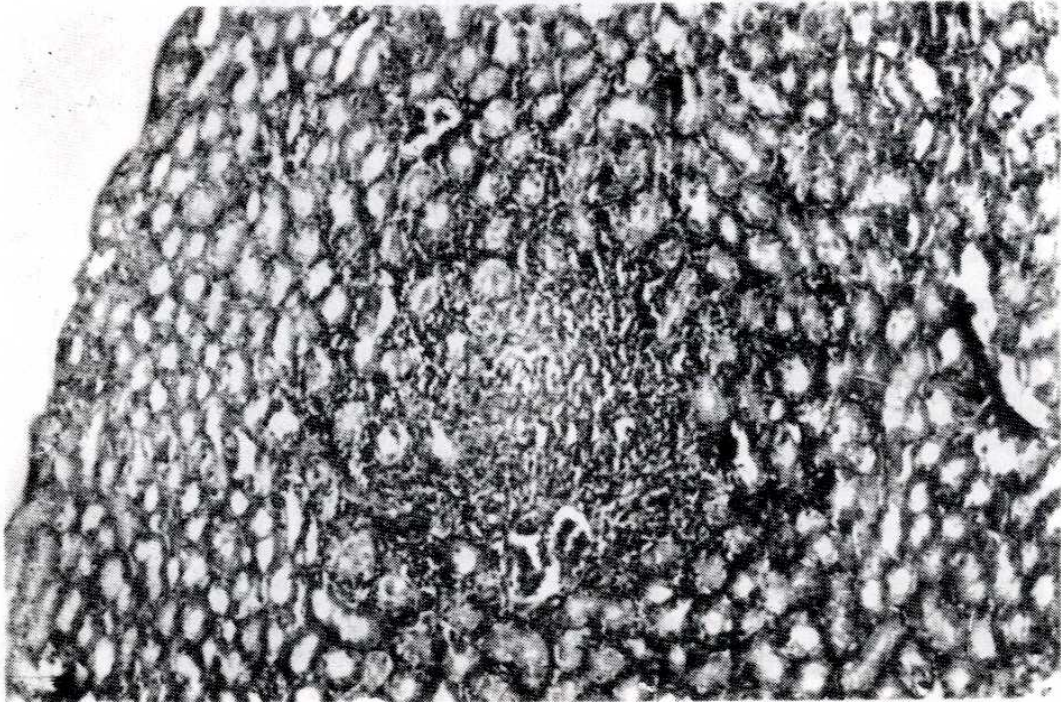
Resim 1. Böbrekte konjesyon



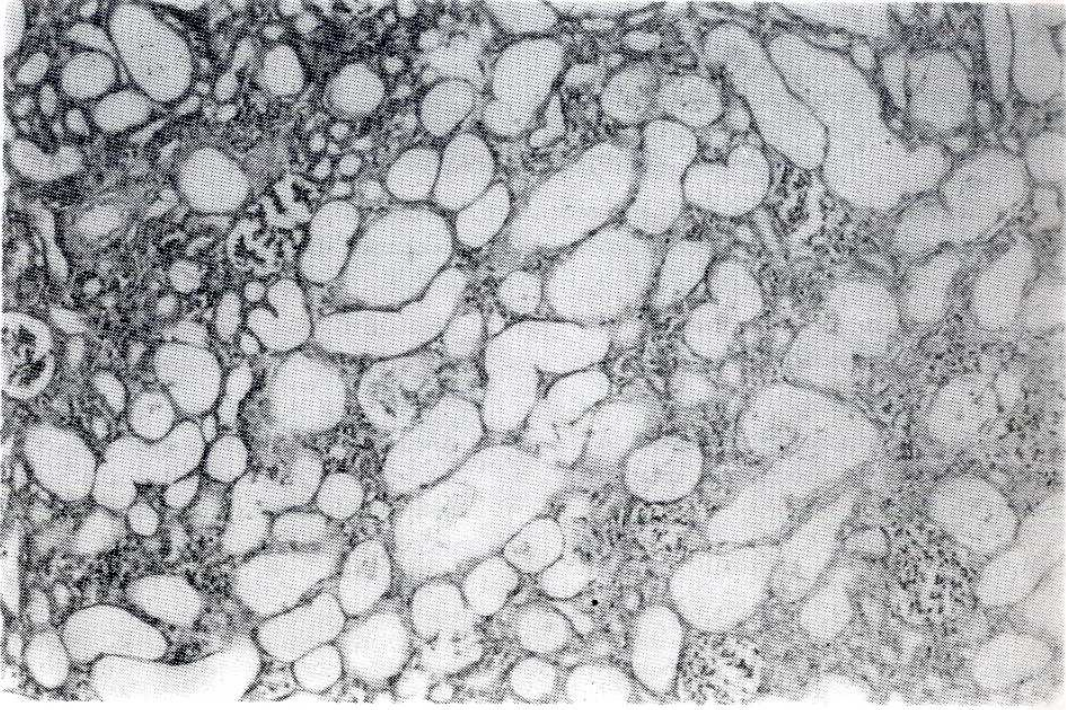
Resim 2. Böbrekte subkapsüler kanama



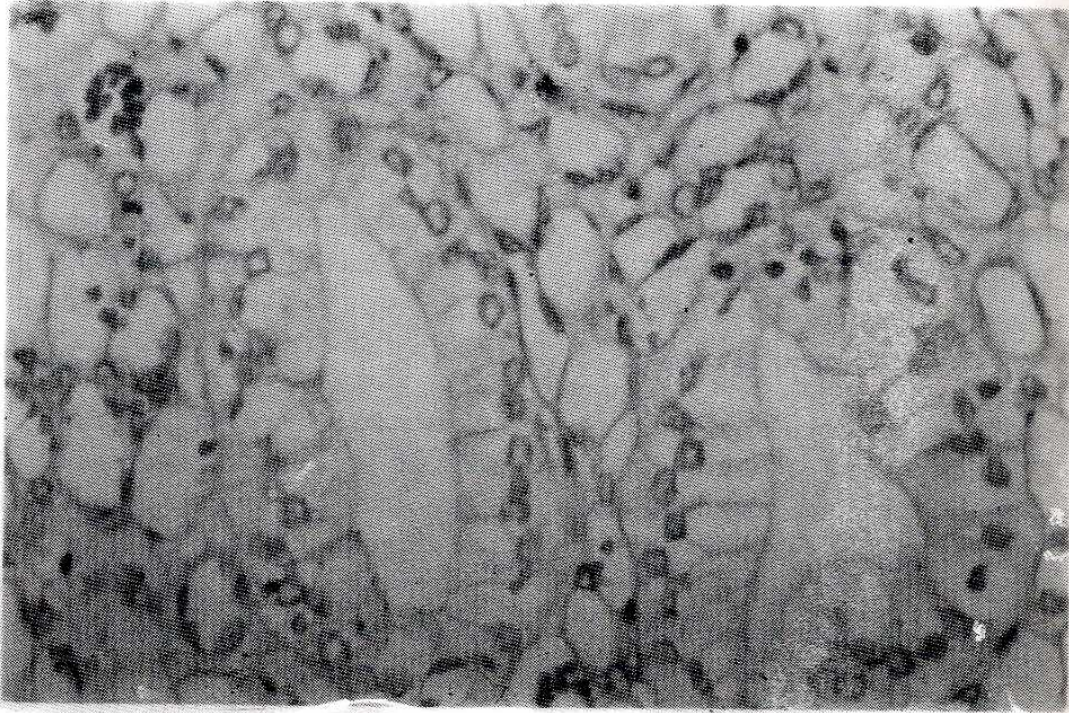
Resim 3. Böbrek kapsülünde fibröz kalınlaşması



Resim 4. Böbrek parankiminde PMNL infiltrasyonu



Resim 5. Böbrekte tubülüs lümeninde dilatasyon



Resim 6. Böbrekte intertisyel kanama

KAYNAKLAR

1. Fegan, J.E., et al.: Preservation of renal architecture during extracorporeal shock wave lithotripsy. J. Endourol. 1991. 5: 273.
2. Strohmaier, W.L., et al.: Protective effects of verapamil on shock wave induced renal tubular dysfunction. J. Urol 1993. 150: 27-29.
3. Dayanç, Mb. ark.: ESWL sonrasırenal tubuler fonksiyonların değerlendirilmesinde NAG düzeyleri. ESWL-Endo Urol 1994. 3: 24-26.
4. Karlsen, S.J., Berg, K.J.: Acute change in renal function following extracorporeal shock wave lithotripsy for renal stones. Br. J. Urol 1991. 67: 241-245.
5. Fajardo, L.L., et al.: Microvascular changes in rabbit kidneys after extracorporeal shock wave lithotripsy. Invest. Radio. 1990. 25: 664.
6. Weber, C., et al.: Injury of rat renal vessels following extracorporeal shock wave treatment. J. Urol. 1992. 147: 476-481.
7. Karalezli, G., et al.: Histopathologic effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on rabbit kidney. Urol. Res. 1993. 21: 67-70.
8. Abrahams, C., et al.: Pathologic changes in the kidneys and other organ of dogs undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy with a tubless lithotripter. J. Urol. 1988. 140: 391.