

DİMETİL SULFOKSİT METABOLİK TOKSİSİTESİNİN DEĞİŞİK ORGAN SEVİYESİNDE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Selçuk DUMAN*, Dr. Salim GÜNGÖR**, Dr. Mehmet ÇERÇİ**, Dr. Mehmet YÜNCÜ*,

Bil. Uzm. Safiye SAYAR*, Dr. Refik SOYLU*

* S.Ü.T.F. Histoloji - Embriyoloji Bilim Dalı, ** S.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı

ÖZET

İlk defa 1800'li yıllarda sentezlenip kimya endüstrisinde kullanılmaya başlanan Dimetilsulfoksit (DMSO) artan oranlarda medikal sahada da kullanılmaktadır. bazı ilaçlarla sinerjik etki göstermesi, organ transplantasyonlarında yaygın olarak kullanılması, etkenin özelliğini artırmaktadır. Bu beraberinde ajanın toksisitesini düşünmenin gerekliliğini getirmektedir.

Çalışmamızda DMSO'in değişik organ seviyesinde toksik etkilerini ışık mikroskopik seviyede tesbit etmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: DMSO, toksisite, organ, ışık mikroskobu

SUMMARY

The Evaluation of the Metabolic Toxicity Dimethylsulfoxide at Different Organ Level

Dimethylsulfoxide (DMSO), which was synthesized in 1880's the first time and used in the chemical industry, has been being used in medical field in an increasing rate.

Its being used in organ transplantation, and having sinerjik effects on some drugs have also increased its effects. However, we should also know that it has a toxic effects.

In our present study, we proposed to evaluate the toxic effect of DMSO at light microscopic level at different organ levels

Key Words: DMSO, toxicity, organ, light microscopy

GİRİŞ

Medikal sahada etken maddenin deriden emilimini arttırmak, artritiste ağrı ve şişliğin azaltılmasında, kas zedelenmesinde tedavi edici olarak, organ transplantasyonlarında hücrelerin radikal formlarının korunması, insülin ve heparin gibi ajanların etkilerinin sinerjik olarak arttırmak gibi endikasyonları olan DMSO'in toksik özelliği kandaki konsantrasyonlarına bağlıdır (1, 2, 3). Her ne kadar DMSO'in hücreyi koruma mekanizması bilinmiyorsa da bundan antioksidan özelliğinin sorumlu olduğu sanılmaktadır (4, 5). Organ transplantasyonlarında hücre içi suyun donmasını DMSO'in engellediği gösterilmiştir (6). DMSO'in ayrıca kolajen kompenetleri ve metabolitlerinin azalma-

sında, vagal sinirin stimulan etkisinin yükseltilmesi, bakteriostatik etki, growth hormon ve insülinin invitro ortamda sentezini stimüle etmesi ve antiinflamatorik gibi etkileri de vardır (7). 2 hücreli fare embriyolarının dondurulmasına 4.5 M DMSO'in emniyetli ve etkili, aksine daha düşük DMSO dozunun ciddi kromozom parçalanmalarına neden olduğu saptanmıştır (8). DMSO'in transforme hücre ırkı olan L-Strain hücrelerinde H Thymidine'nin damgalanma indeksine olan etkileri incelenmiş ve G1/S geçişinde etkili olduğu bildirilmiştir (9). Kimya endüstrisinde bir eritici olarak kullanılan DMSO'in biyolojik membranların erimesini geciktirerek bir membran modifikasyonu oluşturmakta ve fosfolipid vezikülle-

* Bu yazı daha önce 1-4 Mayıs 1990 tarihleri arasında Antalya'da ve 9-12 Mayıs 1989 tarihleri arasında Bodrum'da yapılan Antibiyotik ve Kemoterapi kongrelerinde tebliğ edilmiştir.

Haberleşme Adresi: Dr. Selçuk DUMAN, Selçuk Üniv. Tıp Fak. Histoloji- Embriyoloji Bilim Dalı - KONYA

rinin permeabilite özelliklerini bozmamaktadır (10, 11).

DMSO insanlarda tek bir dozdan sonra kanda 4 saat sonra maksimum seviyeye çıkmakta ve yaklaşık 120 saat sonra da kandan temizlenmektedir (12).

MATERYAL VE METOD

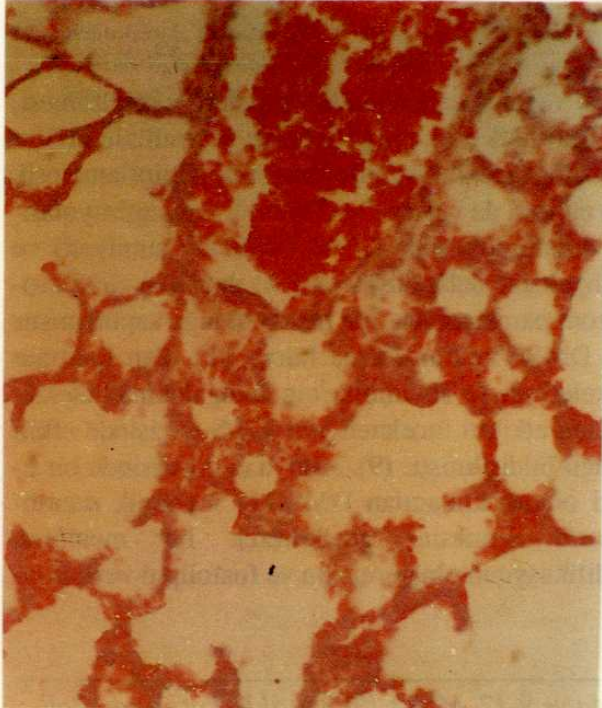
Çalışmada 10 tanesi deney grubu, 5 tanesi de kontrol grubu için toplam 15 adet pedigrişi düzgün albino fare kullanıldı.

1. Deney grubunda oral yolla median lethal doz 15 mg/kg % 90'lık DMSO 5 hafta süreyle,
2. Deney grubuna oral yolla % 90'lık DMSO tek lethal doz (LD50) 13 gr/kg oranında,
3. Kontrol grubuna serumfizyolojik oral yolla 1.5 cc olarak verildi.

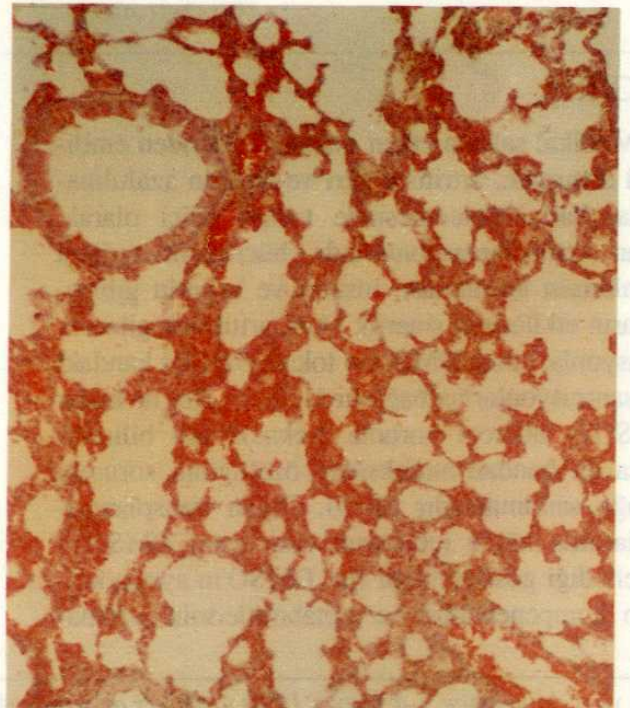
Çalışma sonu hayvanlar intrakardiak formol perfüzyonu ile öldürüldü. Akciğer, mide, karaciğer, beyin, testis ve epididimis ile böbrek çıkarılarak takipleri yapıldı ve parafine görüldü. 5 mikron kalınlığında alınan kesitler HxE ile boyandı. Sonuçlar ışık mikroskopunda incelenerek mikrofotoları alındı.

BULGULAR

Işık mikroskopik değerlendirmede 1. ve 2. deney



Resim 1. Akciğerde dilate olmuş damar içinde hemolize kitle HXE; FMBx132



Resim 2. Akciğerde interalveolar bölgede hemoliz, HXE, FMBx66.

gruplarının sonuçları benzerlik gösteriyordu. buna göre:

Akciğerde, interalveolar mesafede hemoliz, damar dilatasyonu ve intravasküler hemoliz gözlemlendi (Resim 1, 2).

Midede, bez seviyesinde damar dilatasyonu ve hemolize kanın mide sıvısıyla oluşturduğu renkli sıvı tesbit edildi (Resim 3).

Karaciğerde, v. sentralisin aşırı dilatasyonu, hepatositlerde hiperkromatozis ve sinuslarda yaygın hemoliz gözlemlendi (Resim 4).

Beyinde, Meninks seviyesinde yaygın kanama, beyin korteks 3. ve 4. zonlarında ve serebellumda zon geçiş bölgesinde kanama odakları tesbit edildi (Resim 5, 6).

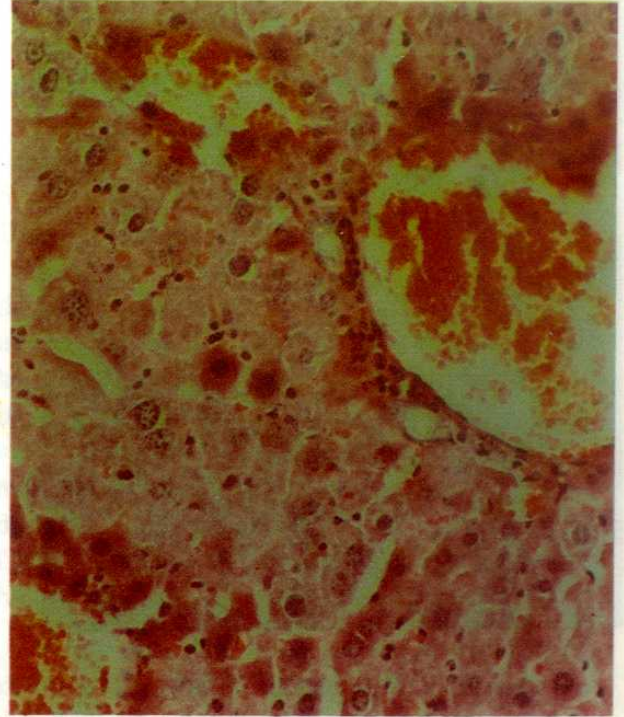
Testis ve epididimide yapılan incelemede normal morfolojilerini koruduğu tesbit edildi (Resim 7).

Böbrekte, yapılan değerlendirmede tubuller arası bölgede yoğun lenfosit infiltrasyonu, tubul hücrelerinde hidropik dejenerasyon, diffus glomerular hemoliz saptandı (Resim 8, 9).

Kontrol grubunda ise histopatolojik bir bulguya rastlanılmadı.



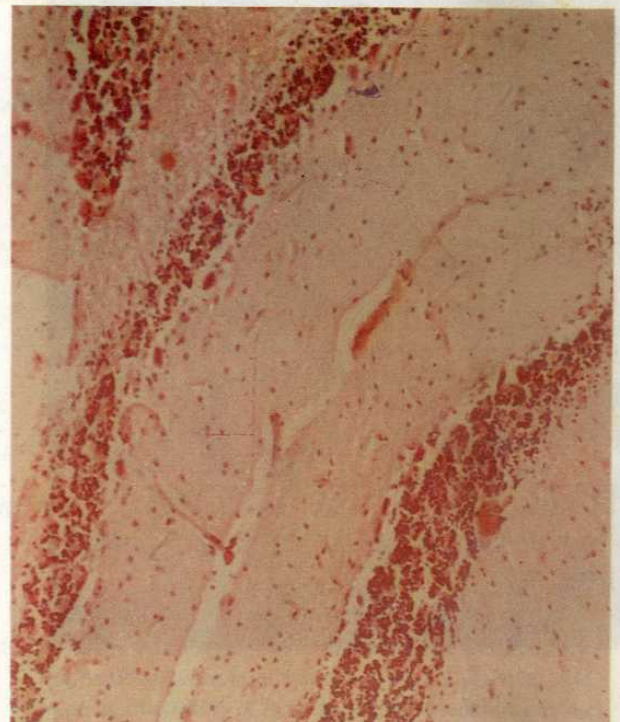
Resim 3 . Midede Mide Sıvısının Hemolize Kanla Karışarak Oluşturduğu Görünüm, HXE; FMBx132



Resim 4. Dilate V. Centralis ve Hepatositlerde Hiperkromatozis, HXE; FMBx132



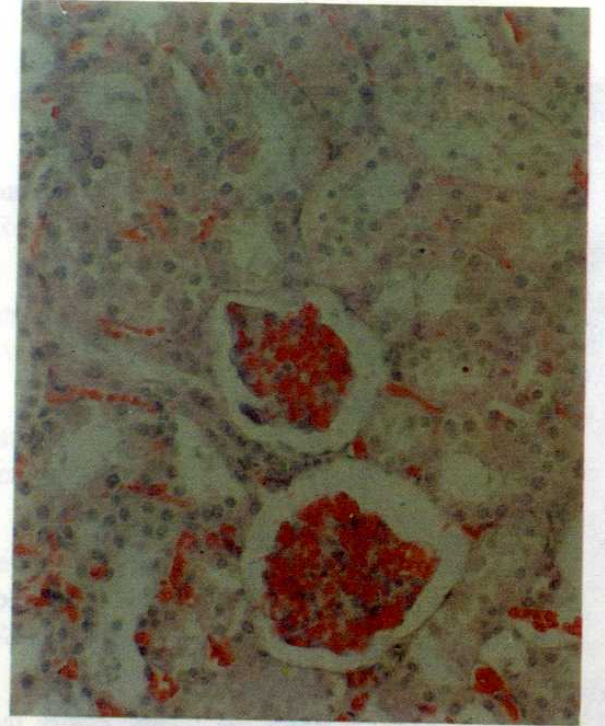
Resim 5. Beyin dokusunda Menings Seviyesinde Kanama, HXE; FMB x33



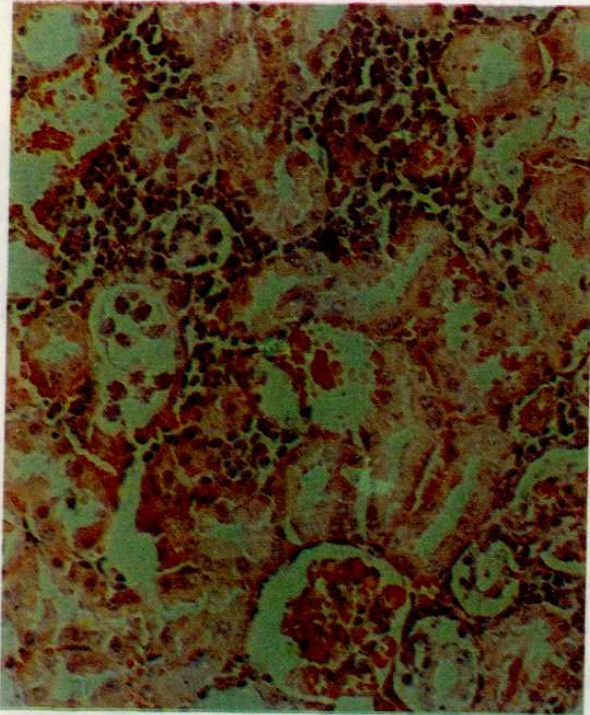
Resim 6. Beyincik Zon Ayırımında Kanama Odakları, HXE; FMB x66



Resim 7. Epididimisin Normal Histolojik Görünümü, HXE; FMBx33



Resim 8. Böbrekte Diffuz Glomerular Kanama, HXE; FMBx132



Resim 9. Böbrekte Tubuller Arası Lenfosit İnfiltrasyonu, HxE; FMBx66

TARTIŞMA

Hemen tüm organlarda histopatolojik bulgular gözlemlendi ve 2 deney grubunda da sonuçlar aynı seviyedeydi.

Greenfield yapmış olduğu bir çalışmada % 20'lik DMSO'nin 100 gr.mını günde 3 doz olmak üzere artritis tedavisi için verdiği hastada hemoliz, titreme ve şuur kaybı ile kan parametrelerinde değişiklik saptamıştır (13). Kandaki konsantrasyonu % 50 veya daha fazla olduğu zaman hemoliz, beyaz hücre yapışması ve fibrinojen presipitasyonu ayrıca İ.V. enjeksiyondan sonra lokal irritasyon ile nekroz gözlenmiştir (14). Shilkin ve arkadaşları bir çalışmada DMSO'nin bir hepatotoksik ajan gibi davrandığını, hücre membran selektif permeabilitesini bozduğunu, vasküler konjesyon ve yangı hücrelerinin göçünü tesbit etmişlerdir (15). DMSO'nin oküler toksisitesi değerlendirildiğinde nükleer veya kortikal katarakt ve dikkati çeken tarzda refraktif hatalara neden olduğu tesbit edilmiştir (16).

DMSO'nin serum fizyolojik içindeki perfüzyonu

köpeklerde belirgin bir şekilde kardiyak indeksin, kalp atım oranının ve diastolik basıncın yükselmesine neden olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç yüksek doz barbitüratların oluşturduğu kardiyovasküler depresyonu dengelemek için klinikte ve deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır (17). Kassel ve arkadaşları sağ ve sol ventriküler kan akımında yükselmeye karşın böbrek kan akımında yavaşlama tesbit etmişlerdir (18). Neuwelt ve arkadaşları kan-beyin bariyeri ile ilgili bir araştırmasında beyin malignetelerinde en büyük problemin kemoterapötiklerin kullanımı olduğunu belirterek DMSO'in bariyeri açmak ve ilaçların alınmasını kolaylaştırmak için kullandıklarını ancak İ.V. DMSO'in bu yönde başarısız olduğunu ve hematüri şekillendiğini belirtmişlerdir (19). bunun aksine Broadwell ve arkadaşları bir çalışmada DMSO'in kan-beyin bariyerini reversibl olarak açtığını ve merkezi sinir sistemi patolojilerinde drug kullanımına imkan verdiğini tesbit etmişlerdir. bariyeri açma mekanizmasını: 1/ pinositozu ve mikrovasküler veziküler transportu stimüle etmesi, 2/endotel hücrelerinin sıkı bağlantılarını açması, 3/transsellüler kanalların formasyonu ile endotel hücre membranını luminal ve unluminal olarak parçalaması şeklinde ifade etmişlerdir (20).

DMSO'in toksik dozlarının ratlarda kortikal ve hipofizial hemorajilere nöbetlere ve serebral kapil-

lerin morfolojilerinde değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (21). LD50 dozuna yakın İ.V. uygulamalarında fare, rat, kedi ve köpekte DMSO'in spontan motor aktivitelere neden olduğu ayrıca titreme, konvülzyonlar, dispne, pulmoner ödem ve kanama tesbit edilmiştir. Ratlarda 1-5 gr/kg arasında değişen dozlarda verilen DMSO'in karaciğerde sinuzoidal kanama, dejeneratif bozukluklar ile netritis oluşturmuştur. Aynı dozda hemorajik gastropati ile uzun süreli DMSO uygulamalarında nefritisle beraber intravasküler hemoliz, hemoglobinüri ve tubuler parçalanma belirlenmiştir (13). % 10-40'lık DMSO'in İ.V. kısa süreli spinal kord yaralanmaları uygulamalarında nefrotoksik etki oluşturmadığı Benneth ve arkadaşları bildirmiştir (22). Biz kısa süreli oral DMSO uygulamasında böbrekte histopatolojik bulgular elde ettik.

Testis ve epididimisin normal morfolojilerini koruması bize kan-testis bariyerini aşmadığı fikrini düşündürmüştür. Bu aşamada detay çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Sonuç olarak medikal sahada birçok kullanım alanı bulan DMSO'in tedavi ve toksik dozlarının iyi tesbit edilip uygulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Edward E, Rosenbaur MD, Hershler J, Stanley W, Jacob MD. Dimethyl sulfoxide in musculoskeletal disorders. JAMA 1965; 192(4): 109-113.
2. Harter JG. The status of dimethylsulfoxide from the perspective of the food and drug administration. Ann N Y Acad Sci 1983; 411: 1-10.
3. Haigler HJ. Comparison of the analgesic effects of dimethylsulfoxide and morphine. Ann N Y Acad Sci 1983; 411: 19-27.
4. Fox BR, Fox WK. Dimethylsulfoxide prevents hydroxyl-mediated depolymerization of hyaluronic acid. Ann N Y Acad Sci 1983; 411: 14-18.
5. Pangulama RV, Sharma RE, Greer JC, Cornwell DG. Role of hydroxyl radical scavenger dimethylsulfoxide alcohols and methional in the inhibition of prostaglandin biosynthesis. Prostaglandins 1976; 11: 599-607.
6. Stiff PJ, DeRisi MF, Langleben A, Gulati S, Koester A, Lanzotti V. Autologous bone marrow transplantation using unfractionated cells without rate-controlled freezing in hydroxyethyl starch and dimethyl sulfoxide. Ann N Y Acad Sci 1983; 411: 378-382.
7. Kharasch N. Structural basis for biological activities of dimethyl sulfoxide. Ann N Y Acad Sci 1983; 411: 391-402.
8. Shaw JM, Kola I, MacFarlane DR, Trounson AO. An association between chromosomal abnormalities in rapidly frozen 2-cell mouse embryos and the ice-forming properties of the cryoprotective solution. J Reprod Fert 1991; 91: 9-18.
9. Bilir A, Anıl D, Ersbengi T. Dimetil sulfoksidin L-Strain hücrelerinde S fazına etkisi. The Journal of İstanbul Chamber of Medicine 1987; 1(2): 87-90.
10. Wilairat P, Yuthavong Y, Khungvanlert R. Effect of membrane modification on cell fusion of hen erythrocytes induced by dimethylsulfoxide. Life Science 1978; 22: 1993-1998.
11. VanHoek AN, DeJong MD, Vanos C. Effects of dimethylsulfoxide and mercurial sulfhydryl reagents on water and solute permeability of rat kidney brush border membranes. Biochimica et Biophysica Acta 1990; 1030: 203-210.
12. Layman DL, Jacob SW. The absorption, metabolism and excretion of dimethylsulfoxide by rhesus monkeys. Life Sciences 1985; 37: 2431-2437.

13. Greenfield C. Dimethylsulfoxide toxicity. *Lancet* 1981; 1 (8214): 276-277.
14. Rubin LF. Toxicologic update of dimethylsulfoxide. *Ann N Y Acad Sci* 1983; 411: 6-10.
15. Shilkin B, Papadimitrou JM, Walters MNI. The effects of dimethylsulfoxide on hepatic cells of rats. *Aust J Exp Med Sci* 1966; 4: 581-584.
16. Garcia CA. Ocular toxicology of dimethylsulfoxide and effects on retinitis pigmentosa. *Ann N Y Acad Sci* 1983; 411: 48-52.
17. Clifford DH, Lee DC, Lee MO. Effects of dimethylsulfoxide and acupuncture on the cardiovascular system of dogs. *Ann N Y Acad Sci* 1983; 411: 84-93.
18. Kassel N, James MD, Sprowell A, David BS, Boarini J, Olin JJ. Effect of dimethylsulfoxide on the cerebral and systemic circulation of the dog. *Neurosurgery* 1983; 125(1) 27-34.
19. Neuwelt EA, Peggy Barnett MD, Barranger J, McCormick C, Pagel M, Frenkel E. Inability of dimethylsulfoxide and 5-Fluorouracil to open the bloodbrain barrier. *Neurosurgery* 1983; 12(1): 29-33.
20. Broadwell RD, Salzman M, Kaplan RS. Morphologic effect of dimethylsulfoxide on the blood-brain barrier. *Science* 1982; 217: 164-165.
21. Salzman M, Broadwell R, Kaplan R, Egorin M. Discuss letter. *Neurosurgery* 1983; 12(2): 251.
22. Bennett WM, Richard S, Muther MD. Lack of nephrotoxicity of intravenous dimethylsulfoxide. *Clinical Toxicology* 1981; 18(5): 615-618.5