

Ekstrakorporeal Şok Wave Litotripsiyi İzleyen Böbrek Dokusu Hasarına Verapamil, Allopurinol ve İndometazinin Koruyucu Etkilerinin Histopatolojik Değerlendirilmesi

HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION OF PROTECTIVE EFFECTS OF VERAPAMIL, ALLOPURINOL AND INDOMETHACIN ON RENAL TISSUE DAMAGE FOLLOWING EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE LITHOTRIPSY

Lema TAVLI*, Özden VURAL*, Salim GÜNGÖR*, Ercüment ACARER**

* Dr.Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,

** Dr.Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, KONYA

ÖZET

25 tavşan, her birinde 5 tavşan olan, beş gruba ayrıldı. Yalnız anestezi uygulanan ilk grup, kontrol olarak kabul edildi. İkinci grup Ekstrakorporeal Şok Wave Litotripsisi (ESWL) için test grubu olarak kullanıldı. ESWL ile verapamil, allopurinol ve indometazin sırasıyla üçüncü, dördüncü ve beşinci gruplara uygulandı. ESWL ve ilaçlarla tedaviden 7 gün sonra tavşanlar feda edildi ve böbrekleri histopatolojik olarak incelendi. Birinci grubun böbrek dokularında herhangi bir histopatolojik değişiklik yoktu. Diğer gruplarda, subkapsüler hematoma, interstisyel kanama, tubular dilatasyon ve iltihabi infiltrasyon görüldü. Özet olarak, verapamil'in, allopurinol'un ve indometazin ESWL'yi izleyen böbrek dokusu hasarını engelleyici etkisi görülmedi.

Anahtar Kelimeler: ESWL; Böbrek, Verapamil, Allopurinol, İndometazin

T Klin Tıp Bilimleri 1997, 17:36-38

SUMMARY

Twenty-five rabbits were divided into five groups of five rabbits each. First group was considered as control group and given only anesthetics. Second group was used as test group for Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL). To the third, fourth and fifth groups, ESWL was induced with verapamil, allopurinol and indomethacin consequently. 7 days after treatment with ESWL and drugs, rabbit sacrificed and kidneys investigated histopathologically. There wasn't any histopathological change in renal tissues of the first group, subcapsular hematoma, interstitial hemorrhage, tubular dilatation, and inflammatory infiltration were seen in the other groups. In conclusion, no protective effects of verapamil, allopurinol and indomethacin on renal tissue damage following ESWL were seen.

Key Words: ESWL, Kidney, Verapamil, Allopurinol, Indomethacin

T Klin J Med Sci 1997, 17:36-38

Ekstrakorporeal şok wave litotripsisi (ESWL) 1980'lerden bu yana üriner sistem taşı hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarla, ESWL'nin böbrek parankiminde hasar oluşturduğu gösterilmiştir. En sık görülen histopatolojik bulgular, subkapsüler hematoma, interstisyel kanama, tubulusların dilatasyonu, tubulus epitel hücrelerinde dejeneratif değişiklikler, fokal interstisyel nefrit, interstisyel ve kapsüler fibrozistir (1-5).

ESWL'nin böbrekte yaptığı histopatolojik değişikliklerin, iskemi sonucu oluşan bulgularla benzerlik gösterdiği dikkati çekmektedir. İntrarenal damarların hasarına bağlı olarak lezyonun distalindeki böbrek parankiminde iskemi olduğu kabul edilmektedir (6,7).

Geliş Tarihi: 14.09.1996

Yazışma Adresi: Dr.Lema TAVLI
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji AD, KONYA

Bir kalsiyum kanal blokleri olan verapamilin iskemi, ürolitiazis, ilaçlar gibi değişik mekanizmalarla oluşan böbrek hasarını azalttığı gösterilmiştir (6). Allopurinol, serebral, kardiyak ve intestinal sistem iskemisinde etkili bulunmuştur (7). İndometazin, nonsteroid, antiinflamatuar, analjezik ve antipiretik etkili bir ilaçtır. Lizozomal membranı stabilize ve sitotoksik oksijen radikallerini inaktif etmektedir (8). Bu üç ilacın yukarıda sözedilen etkileri ile ESWL'nin böbrek üzerine olan hasarını azaltabileceğini düşünerek bu çalışma planlanmıştır.

MATERYEL VE METOD

Çalışmada ortalama 2100 gr ağırlıkta, 25 adet tavşan kullanıldı. Ekstrakorporeal litotripsisi tedavisinden önce hayvanlara 30 mg/kg ketamin ve 6 mg Xysalazin intramusküler enjeksiyonuyla anestezi uygulandı. Sırtları traş edildi. Jel ile su yastığı arasına temas sağlandı. 5'er tavşandan oluşan 5 grup oluşturuldu.

I. gruptaki 5 tavşana anestezi dışında başka bir tedavi uygulanmadı.

II. gruptaki 5 tavşana anesteziden sonra ESWL uygulandı. Bunun dışında tedavi yapılmadı.

III. gruptaki 5 tavşana, anesteziden sonra, kulak veninden 0.1 mg/kg verapamil verildi. Daha sonra ESWL uygulandı.

IV. gruptaki 5 tavşana anesteziden 5 saat önce; 10 mg/kg allopurinol, 8 F feeding tüp ile nazogastrik yoldan verildi. Daha sonra anestezi ise ESWL uygulandı.

V. gruptaki 5 tavşana, anesteziden 1 saat önce 25 mg/kg allopurinol, 8 F feeding tüp ile nazogastrik yoldan verildi. Daha sonra anestezi ve ESWL uygulandı.

Bütün tavşanlara 30 mg/kg ketamin ve 6 mg/kg xysalazin intramuskuler enjeksiyonu ile anestezi uygulandı.

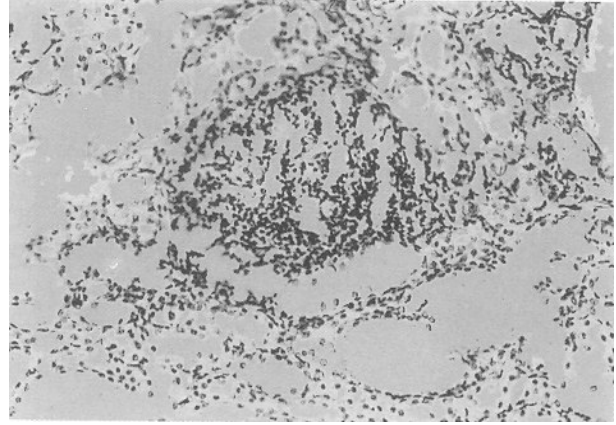
I. gruptaki 5 tavşan dışında kalan 20 tavşanın sırtları traş edildi. Jel ile su yastığı arasına temas sağlandı. El ile pozisyon verilerek, Dornier MPL 9000 model litotriptör ile 1.5/saniye şok 17 k V, 1500 şok uygulandı. Ortalama basınç 722 bardı. Klasik klinik seviyeleri yansıtabilecek şok dalgası seçildi. Total sayı %75 azaltılarak uygulandı. Lokalizasyon takibi litotriptörün jeneratörüyle aynı hizadaki koaksiyel ultrasonografi ile yapıldı. Şok dalgası, böbreklerin alt polüne uygulandı.

Tavşanlar litotripsiden 7 gün sonra, 250 mg IV sodyum nembital enjeksiyonu uygulanarak feda edildi. Böbrekler makroskopik ve mikroskopik tetkik amacı ile alındı. %10'luk formalinde 2 gün tespit edildi. Lezyonlu alanlardan ikiye biopsi alındı. Rutin takip işleminden sonra parafinde bloklandı. 5'er mikron kalınlığında kesitler alınıp Hematoksilin-Eozin ile boyandı. Işık mikroskopunda değerlendirildi.

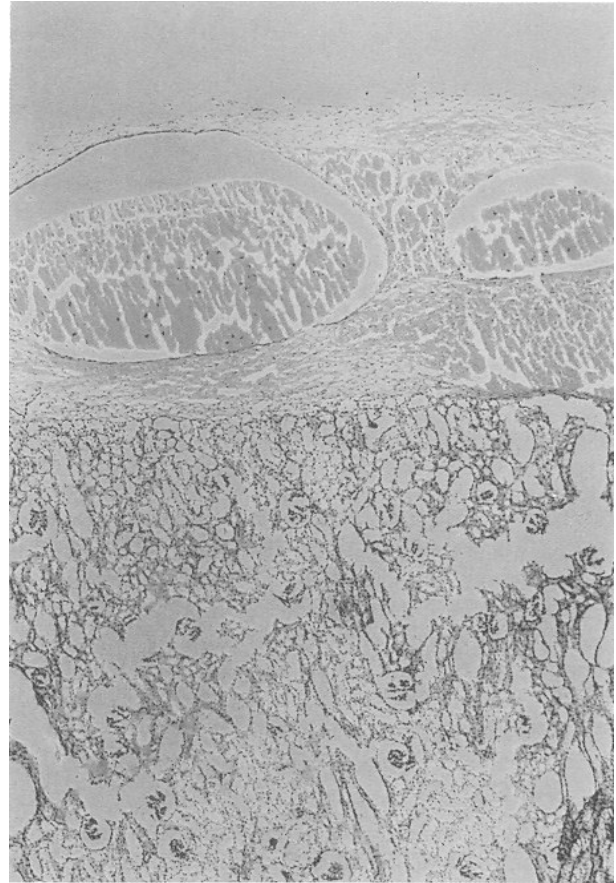
SONUÇLAR

Anestezi dışında başka bir uygulama yapılmayan I. gruptaki 5 tavşanın böbreklerinde makroskopik değişiklik görülmedi. Anesteziden sonra ESWL uygulanan, bunun dışında tedavi verilmeyen II. gruptaki 5 tavşana ait böbreklerin 4'ünde kanamalı alanlar, 1'inde subkapsüler hematoma izlendi. Anestezi ve ESWL'den başka verapamil uygulanan III. gruptaki 5 tavşana ait böbreklerin 5'inde de subkapsüler hematoma görüldü. Anestezi ve ESWL'den başka allopurinol uygulanan IV. gruptaki 5 tavşana ait böbreklerin 3'ünde subkapsüler hematoma, 2'sinde hiperemi görüldü. Anestezi ve ESWL'den başka indometazin uygulanan V. gruptaki 5 tavşana ait böbreklerin 5'inde de subkapsüler hematoma görüldü.

Böbreklere ait kesitlerin mikroskopik incelemesinde, anestezi dışında tedavi almayan I. grupta patolojik bulgu görülmedi. II. gruptaki tavşanların böbreklerine ait kesitlerde, bir böbrekte subkapsüler hematoma görüldü. 2 böbrekte interstisyel yaygın kanama, 3 böbrekte damarların eritrositlerle dolu olduğu ve belirginleştikleri tespit edildi. 2 böbrekte tubuler dilatasyon izlendi. Bir böbrekte interstisyel lenfosit infiltrasyonu görüldü (Şekil 1). Bir böbrekte kapsül bağ dokusu artışı ile kalınlaşmıştı. III.

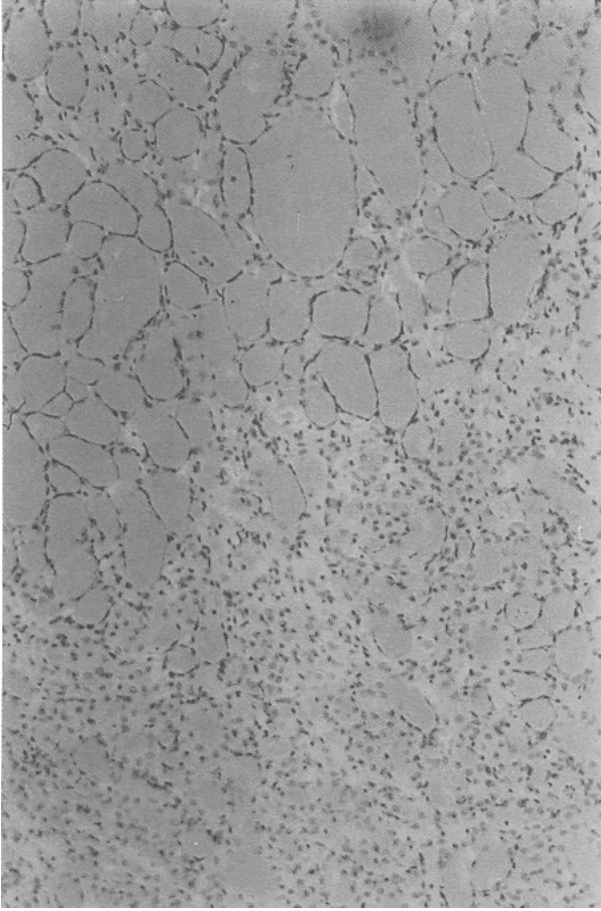


Şekil 1. İnterstisyel alanda iltihabi hücre infiltrasyonu HEX200.



Şekil 2. Subkapsüler alanda kanama HEX40.

gruptaki böbreklerin 5'inde de subkapsüler hematoma vardı (Şekil 2). Bunların üçünde kapsül altında bağ dokusu artışı görüldü. İki böbrekte interstisyel lenfosit infiltrasyonu 1'inde interstisyel kanama, 3'ünde tubuler dilatasyon ve bunların 1'inde tubulus epitelinde hidropik dejenerasyon izlendi. IV. gruptaki tavşanların 3'ünün böbreğinde subkapsüler kanama ve kapsülde bağ dokusu artışı ile kalınlaşma izlendi. 3 böbrekte tubuler di-



Şekil 3. Tubuluslarda dilatasyon HEx100.

latasyon tespit edildi (Şekil 3). Bir böbrekte lenfosit infiltrasyonu odakları bulunuyordu. İki böbrekte yaygın konjesyone damarlar dikkati çekti. V. gruptaki tavşanların hepsinin böbreğinde subkapsüler kanama ve bunların 4'ünde bağ dokusu artışı ile kapsülde kalınlaşma görüldü. Bütün böbreklerde tubuler dilatasyon saptandı. Bir böbrekte interstisyel lenfosit infiltrasyonu vardı.

TARTIŞMA

ESWL, noninvaziv olması, hastanede yatma gerektirmemesi, morbiditenin düşük olması ve üriner sistem taşlarına %95'e ulaşan başarılı tedavi oranları nedeniyle diğer tedavilere tercih edilmektedir (6).

ESWL'nin bu artan kabul edilirliliğine karşın böbrek fonksiyonları üzerindeki kısa ve uzun vadeli etkileri tam olarak ortaya konulamamıştır (7). Böbrekte oluşan hasarın glomerüllerden çok, tubuluslarda, interstisyel alanda ve subkapsüler alanda ve fokal olduğu bildirilmektedir (2-4).

ESWL'nin böbrek parankimi üzerine etkilerinin araştırılması için, çeşitli araştırmacılar tarafından farklı hayvan modelleri kullanılarak histopatolojik araştırmalar yapılmıştır (9-11).

Jaeger ve arkadaşları, köpeklerde ESWL'den bir saat sonra, böbreklerde subkapsüler kanama, damarlarda yırtılmalar ve interstisyel nötrofil infiltrasyonu, 7-11, günlerde subkapsüler kanama yanısıra fibrozisin başladığını görmüşlerdir. ESWL'nin yaptığı hasarın varsayılandan daha bariz olduğunu vurgulamışlardır (3).

Fajardo ve arkadaşları, tavşanlarda yaptıkları çalışmalarda, fokal parankimal kontüzyon, interstisyel kanama ve subkapsüler hematom, uzun dönemde kapsülde fibrotik kalınlaşma ve parankimal skar bulduklarını açıklamışlardır (1).

Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda da benzer bulguların varlığı açıklanmıştır (2,4,11).

Bizim bulgularımız da bu çalışmalarla uyum göstermektedir.

ESWL'den sonra görülen böbrek hasarının azaltılması için birçok çalışma yapılmıştır. Strohmaier ve arkadaşları (7), ESWL öncesi verapamil uygulanan hastalarda, tubuler hasarı belirlemek için üriner enzim ve proteinleri (beta-NAG, beta-2 mikroglobulin, beta-glukozaminidaz, Tamm-Horsfall protein) ölçmüşler, verapamil uygulananlarda bu enzim ve protein düzeylerinin belirgin olarak, verilmeyen gruba göre düşük düzeyde olduğunu bildirmişlerdir. Bu şekilde verapamil uygulamasının tubuler fonksiyon hasarını azalttığı sonucuna ulaşmışlardır.

Biz verapamil uygulanan grupta, histopatolojik değişikliklerin, yalnız ESWL uygulanan gruptakilerden daha iyi olmadığını gördük.

Fegan ve arkadaşları (6), ESWL öncesi allopurinol uygulamasının böbrek hasarını ve fibrozisi azalttığını bildirmektedirler. Histopatolojik düzeyde bizim bulgularımız, Fegan ve arkadaşlarının bulguları ile uyum göstermedi.

Bu çalışmada ESWL öncesi uygulanan verapamil, allopurinol ve indometazin, ESWL'ye bağlı böbrek hasarını azaltıcı etkisi olmadığı görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Fajardo LL, et al. Microvascular changes in rabbit kidneys after extracorporeal shock wave lithotripsy. Invest Radiol 1990; 25:664.
2. Gunasekaran S, et al. Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on the structure and function of rabbit kidney. J Urol 1989; 141:1250.
3. Jaeger P, et al. Morphological changes in canine kidneys following extracorporeal shock wave lithotripsy. Urol Res 1988; 16:161.
4. Karalezli G, et al. Histopathological effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on rabbit kidney. Urol Res 1993; 21:67.
5. Yurdakul T, et al. Long-term morphological changes following ESWL in the rabbit kidney. Türkiye Tıp Derg 1994; 2:99.
6. Fegan JE, et al. Preservation of renal architecture during extracorporeal shock wave lithotripsy. J Euro Urol 1991; 5:273.
7. Strohmaier WL, et al. Protective effects of verapamil on shock wave induced renal tubular dysfunction. J Urol 1993; 150:27.
8. Kayaalp O. Tıbbi farmakoloji. Bursa: Feryal Matbaacısı, 1988: 1963.