

Cyclosporin A Ve Digoksinin Sıçan Mide Mukozasına Etkilerinin Ultrastrüktür Düzeyinde İnceelenmesi*

Şükran AKDENİZ¹, Dikmen ÇETINKAYA², Nurten GÜRSOY³, Esin KOTİLOĞLU⁴, Yurdagül CANBERK¹

ÖZET

Amaç: Doku ve organ transplantasyonlarında, immunosupressif bir ilaç olan Cyclosporin A (CyA) kullanılmaktadır. Konjestif kalp yetmezliğinde yaygın olarak Digoksin kullanılmaktadır. Bu iki ilaçın birlikte kullanılmasının sonucunda bazı yan etkiler dominant hale gelmektedir.

Gereç ve Yöntem: Biz deneysel çalışmamızda CyA ve Digoksin'in tedavi dozlarında ayrı ayrı ve kombine kullanılmasının sonucunda, sıçan, mide mukozası üzerinde etkilerini elektron mikroskopik seviyede inceledik. Günlük doz olarak 5 mg/kg CyA, 10 mg/kg CyA ve 10 mg/kg Digoksin ayrı ayrı ve birlikte verildi.

Bulgular: Ultrastrüktürel incelemede 5 ve 10 mg/kg CyA verilmiş sıçanların (I.grup ve II.grup) parietal hücrelerinin dar intraselüler sekret kapillerleri ve bol tubulovesiküler yapılar içeriği izlendi. Bu bulgular parietal hücrelerin HCl salgılamasında inaktiv olduklarını düşündürdü. Bu hücrelerde görülen lizozomlar, fagolizozomlar ile mitokondrial dejenerasyonlar CyA'nın böbrekte yaptığı dejenerasyonlara benziyordu. 5 mg/kg CyA ve 10 mg/kg Digoksin'in kombine verildiği grupların parietal hücre lumenlerinde abnormal çıkıntılar gözlandı. 10 mg/kg CyA ve 10 mg/kg Digoksin verilen gruptarda en etkilenen hücrelerin parietal hücreler olduğu ve aktif salgulama evresinde oldukları izlendi.

Tartışma: Yüksek dozdaki kombinasyon ilaç verilmesinde mide mukozasındaki bezlere ait hücrelerin aşırı etkilendiği ve bazı komplikasyonların hızlı bir şekilde geliştiği düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Gastric mukoza, Cyclosporin A, Digoxin, Ultrastruktur, wistar sıçan.

SUMMARY:

ULTRASTRUCTURAL INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF CYCLOSPORIN A AND DIGOXIN ON THE GASTRIC MUCOSA OF RATS.

Purpose: Cyclosporin A.(CyA) is an immunosuppressive agent, is widely used for preventing rejection in tissue and organ transplantations. On the other hand digoxin has a universal application for congestive heart failure. Some toxic effects can dominate as a result of interaction of these two drugs, when used together.

Material And Method: We designed an experimental study, to evaluate the effects of CyA-digoxin combination in therapeutic doses on the mucosa of rat stomach by electron microscopy. Daily doses of 5 and 10 mg/kg CyA and 10 mg/kg digoxin were administered both separately and in combination.

Results: On ultrastructural examination, it was observed that parietal cells in 5 and 10 mg/kg CyA administered rats (group II and III) contained narrow intracellular secretory capillaries and abundant tubulo-vesicular structures. This finding suggested that parietal cells were inactivated for HCl secretion. Lysosomes, phagolysosomes and mitochondrial degenerations were resembling the changes in kidney caused by CyA. Abnormal protrusions on the apical surface of parietal cells were observed in the rats which were administered 5 mg/kg CyA and 10 mg/kg digoxin in combination.

It was noted that, in the groups which were administrated 10 mg/kg CyA and 10 mg/kg digoxin, parietal cells were the most widely effected cells and they indicated on active secretion phase.

Conclusion: It was thought that cells gastric mucosal glands were most effected and some complications were quickly occurred when these agents were used high combined doses.

Keywords: Gastric mucosa, Cyclosporin A, digoxin, Ultrastructure, wistar rats.

* Bu çalışma II.Uluslararası Histoloji ve Embriyoloji Kongresi'nde (31.Ağustos-2 Eylül 1994, Bursa) tebliğ edilmiştir.

¹ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji A.D.

² Yenibosna Sağlık Ocagi - İstanbul

³ İnönü Üniversitesi Turgut Özal Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.

⁴ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.D.

GİRİŞ

İnsanlardaki ilk başarılı trasplantasyon 1955 yılında MURRAY ve ark. tarafından yapılmıştır (1). O günden günümüze kadar transplantasyon konusunda oldukça iyi gelişmelere karşılık kullanılan immunosupresif ilaçların toksik etkileri, bu ilaçları tekrar tekrar deneyel şartlar altında çalışmaya zorlamaktadır.

1970'li yılların başında Tolypocladium inflatum Gams ve Cylindrocapon Lucidum Booth adlı mantarlardan elde edilen Cyclosporin A (CyA) organ transplantasyonlarında ve otoimmun hastalıklarda güçlü bir immunosupressif ilaç olduğundan kendine geniş bir kullanım alanı bulmuştur (2,3,4). Digoksin kalp yetmezliği ve aritmilerin tedavisinde yaygın olarak kullanılır (5).

İlk kez Ogilvie ve arkadaşları kalp transplantasyonu yapılan ve digoksin uygulanan hastalarda CyA'nın verilmesinden kısa süre sonra digoksin toksisitesini görmüşlerdir (6). CyA ve Digoksinin birlikte kullanıldığında toksik etkilerinin devam ettiği izlenmiştir(7). CyA'nın toksik etkileri içinde en önemlisi ve doz kısıtlaması gerektiren olay nefrotoksitesidir (8). CyA'nın yan etkilerinden biri de gastrointestinal sistemde ve özellikle mide üzerindeki etkileridir.

Çalışmamızda bu iki ilaçın (CyA ve Digoksin) birlikte kullanımı sırasında mide mukozası üzerinde yaptığı etkileri incelemek amacıyla yaptığımız kaynak taramaları sonucunda az sayıda morfolojik çalışmaya rastlanıldığından bu çalışmamız planlandı.

MATERIAL VE METOD

Bu çalışmamızda İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinden (DETAM) sağlanan Wistar Albino türü erkek sincanlar kullanılmıştır.

Hayvanların ortalama ağırlıkları 120 - 130 (± 10) gr olup 12-14 haftalıklardır.

Hayvanlar her bir grupta 6 şar tane olmak üzere 6 gruba ayrıldı.

I.Grup Kontrol Grubu

II.Grup : 5 mg / kg / gün CyA

III.Grup : 10 mg / kg / gün CyA

IV.Grup : 5 mg / kg / gün CyA ve 10 mg / kg / gün Digoksin

V. Grup : 10 mg / kg / gün CyA ve 10 mg / kg / gün Digoksin

VI.Grup : 10 mg / kg / gün Digoksin olarak belirlendi.

Her deney grubunda standart sıçan yemi ve çesme suyu ile beslenen sıçanlara her gün saat 9 ile 9.30 arasında CyA'nın zeytinyağındaki (2 ml / kg) çözülmüş solüsyonu intramusküler (İM) olarak 14 gün süreyle uygulandı. Digoksin de yine aynı süre ve zaman dilimi içinde İM olarak verildi. Kontrol grubuna 2 ml / kg zeytinyağı İM olarak uygulandı. Bütün deney hayvanlarının mide fundus bölümleri eter anestezisi altında 15. günde alındı. Elektron mikroskopik tetkik için alınan parçalar fosfat tamponlu % 2,5'lük Glutaraldehit (pH=7.2) ve daha sonra % 1 lik fosfat tamponlu Osmium tetroksit tespiti uygulandı. Vestopal W inklüzyonu yapılan bloklardan elde edilen ince kesitler (400-600 Å) uranil asetat ve kurşun sitrat ile kontrastlanarak JEOL 100 C Elektron mikroskopunda incelenerek değerlendirildi.

BULGULAR

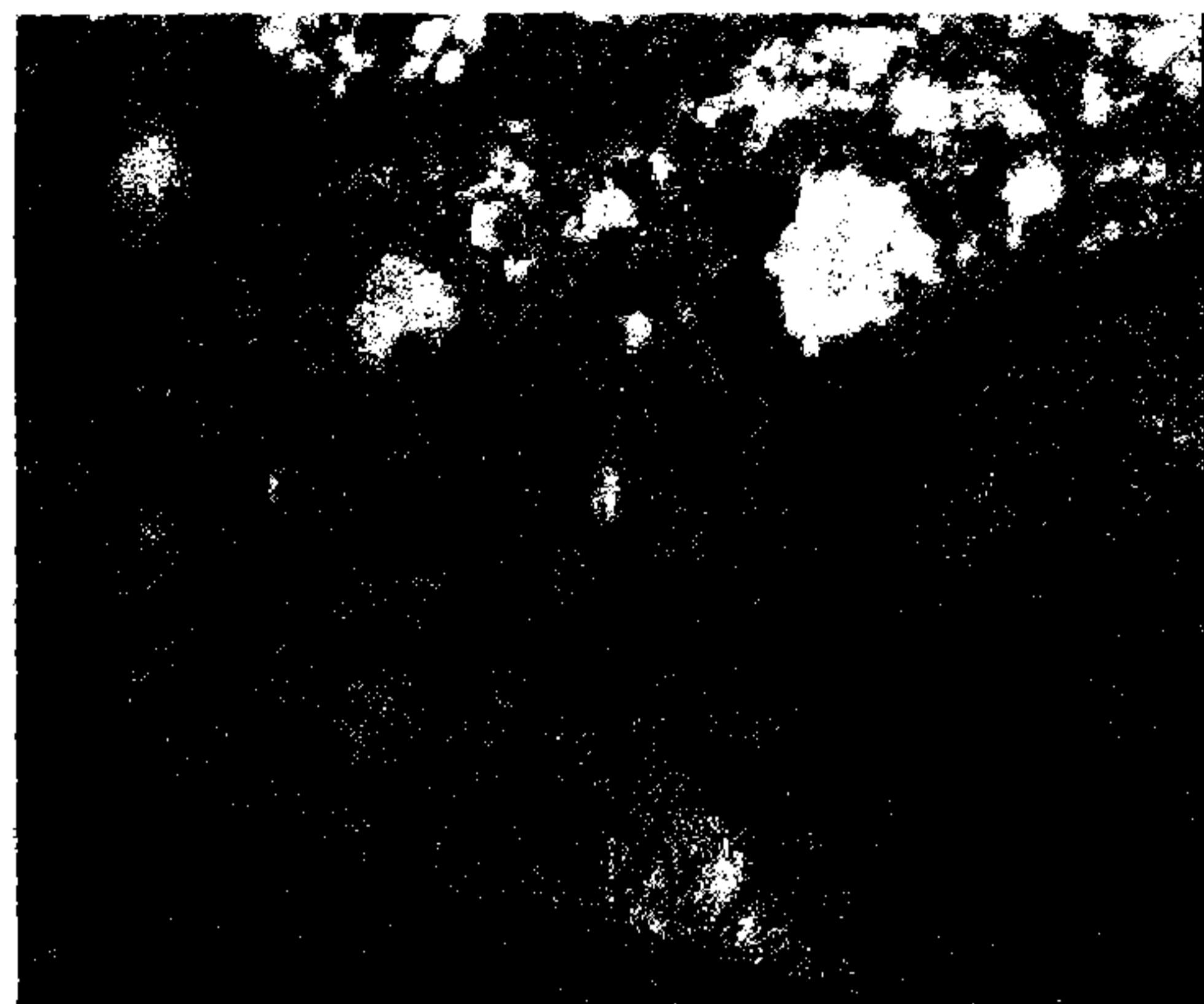
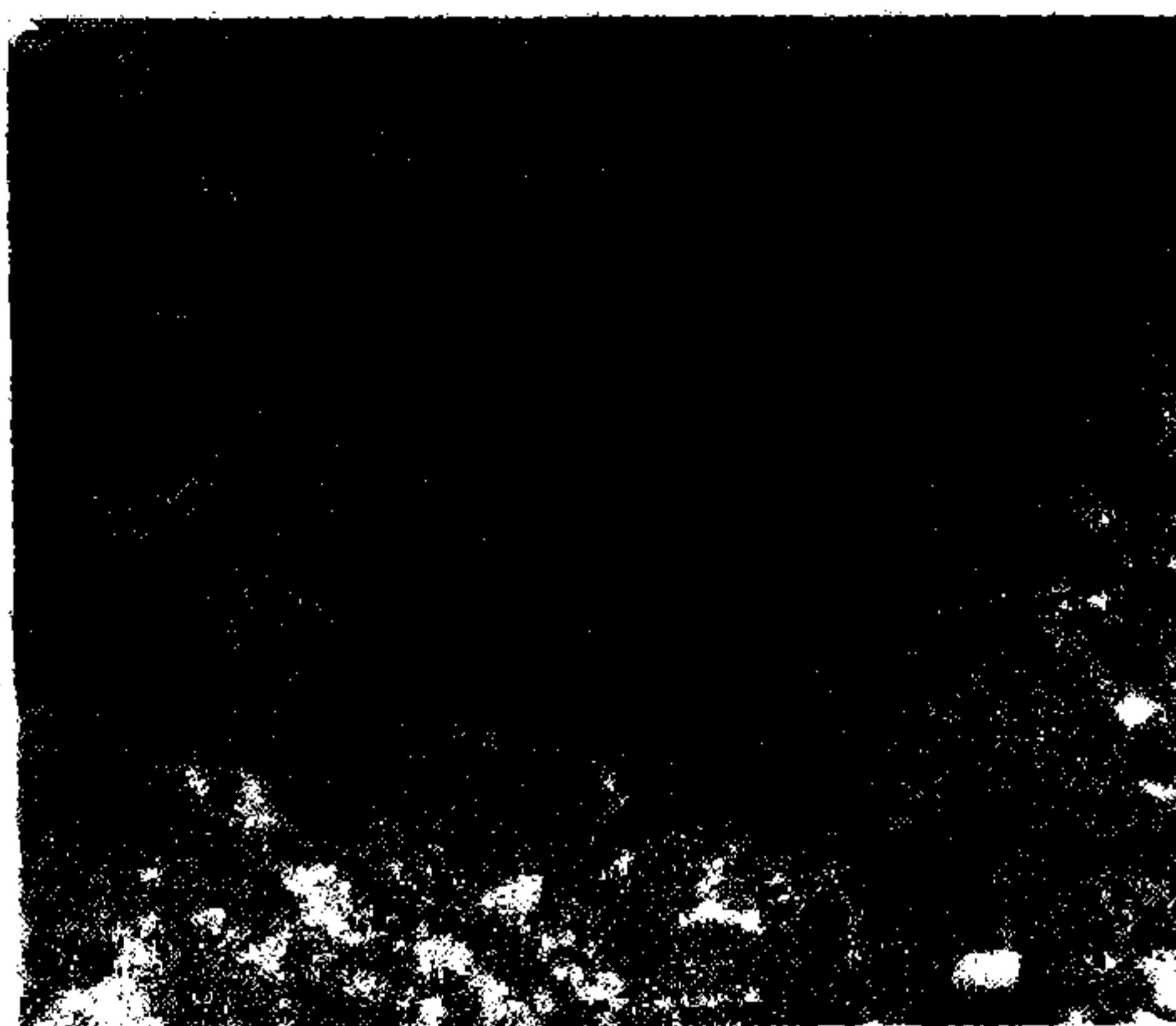
Çalışmamızda materyal ve metodda belirtilen gruplar ayrı ayrı düzenlenerek incelendi.

1.Grup: Kontrol Grubu;

Kontrol grubumuza ait sincanların mide fundus bezlerine ait parietal hücrelerde, çok sayıda ve kristalı mitokondriler görülmekteydi. Hücre içinde fonksiyonlarına bağlı olarak tubuloveziküler yapılar ve intrasellüler kanaliküller belirgin olarak izlendi. Parietal hücrelerin bazalinde yer alan endokrin hücrelerden (A ya benzer, A-like)AL hücresi ve Enterochromaffin-like cells (ECL) hücreleri incelendi. AL hücrelerinde yuvarlak, küçük osmofilik membranla sarılı karakteristik salgı granülleri arasında iri büyük kristalı mitokondrileri ayırt etmek mümkün oldu.

ECL hücrelerinde ise veziküler içinde ekzantrik konumlu küçük, yuvarlak, koyu osmofil salgı granülleri ile bu hücreler diğer hücrelerden kolayca ayırt edilmekteydi. Hücre sitoplazmasında çok miktarda iri, büyük veziküler, kristalı yuvarlak mitokondriler ve az sayıda çoğulukla nükleer membranın periferisinde yer alan granüler endoplazmik retikulum (GER) membranları belirgindi(Res. 1a,b).

Resim 1: Kontrol grubuna ait siçan fundusunun elektron mikrografları



(1a-solda) Parietal hücrelerin (PH) bazalinde zengin salgı granülleri (SG) ile AL hücresi ($\times 13300$)

(1b-sağda) Karakteristik salgı granülleriyle bir ECL hücresi ($\times 13300$)

M: Mitokondri; V: Vesikül; BL: Basal lamina

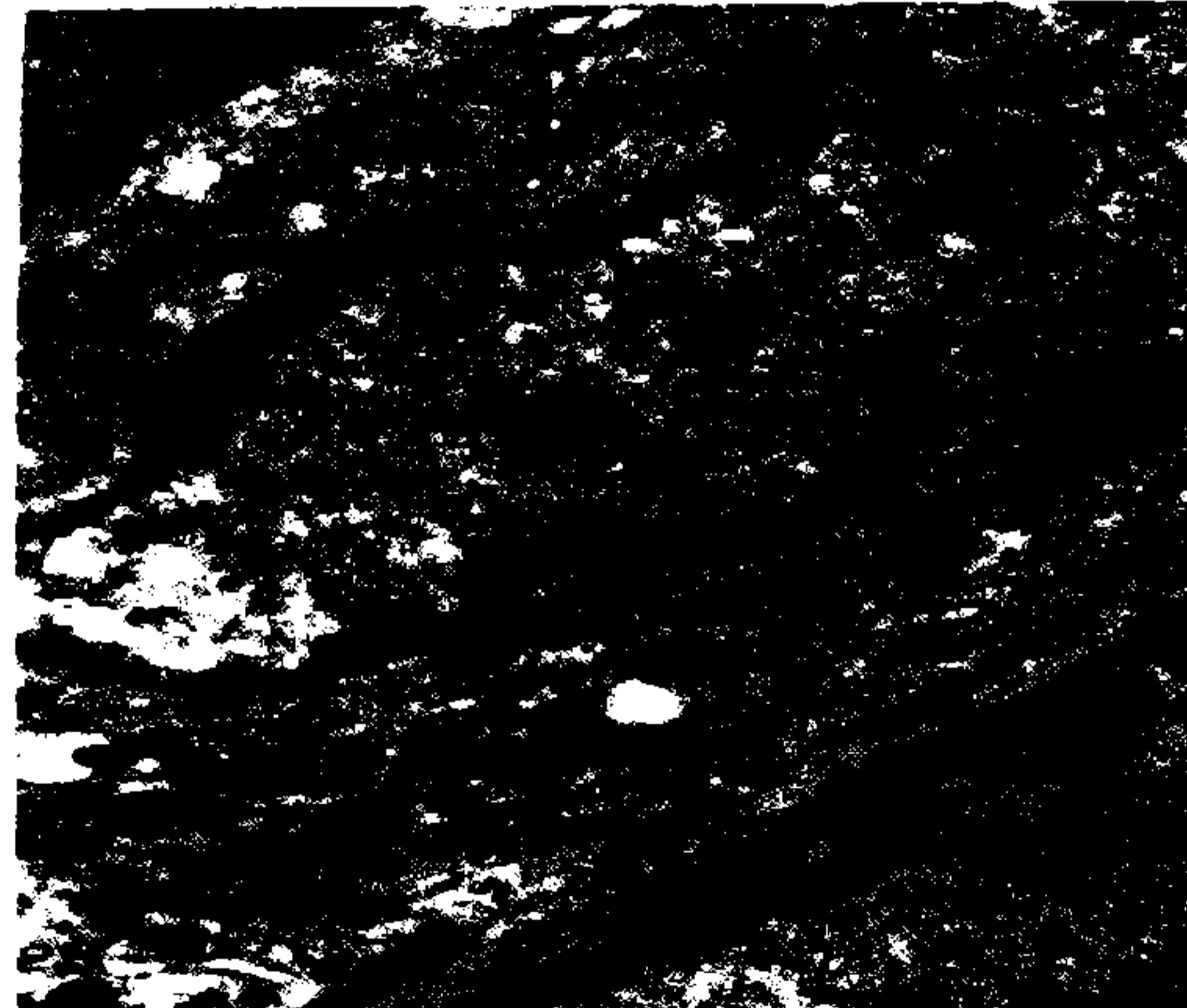
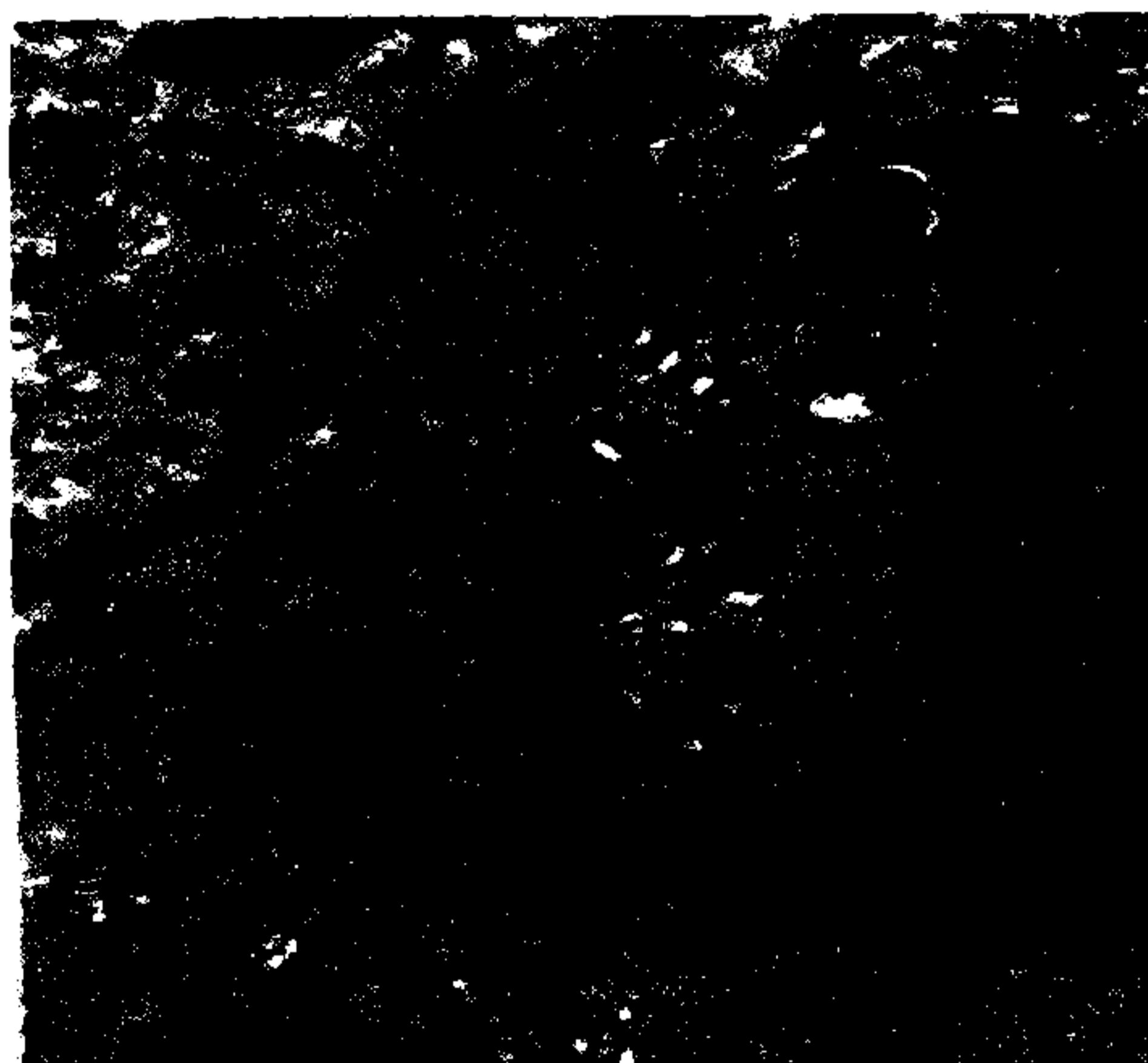
Tv: Tubulovasikül

II. Grup: 5mg/kg/gün CyA;

Bu grupta gastrik bezlerden en fazla etkilenen hücrelerin parietal ve zimogen hücreler olduğu dikkat çekti.

Parietal hücre nukleuslarında kromatin materyali nükleolemmada birikme halindeydi.

Resim 2: II.gruba ait fundus mukozası



(2a-solda): Çeşitli şekillerde küçük ve homojen matriksli mitokondri (Mi) içeren parietal hücre (PH) yanında, az sayıda salgı granülleriyle (Sg) bir Zymogen hücre (ZH) izlenmektedir. L: Lümen; Ok: Salgı kanalcıkları Go: Golgi kompleksi Ly: Lizozom ($\times 5600$)

(2b-sağda): Aktif Golgi Kompleksi (Go) ve bol miktarda salgı granülleri ile AL hücresi Lp: lipofuksin BL: Basal lamina ($\times 16000$)

Zimogen hücrelerde invaginasyon gösteren nukleus, küçük az sayıda zimogen granüller, yassı keseler halinde Golgi

kompleksleri ve düzensiz şekilde yer almış GER membranlarına rastlandı (Res.2a).

Bu gruptaki endokrin hücrelerden; AL hücrelerinde, zengin kromatinli bir nukleus

kristalları silinmiş ve şişmiş mitokondriyonlar, aktif Golgi kompleksleri ve dilate GER membranları belirgindi. Bu hücrelere özgü membranla sarılı yuvarlak şekilli salgı granülleri hücrelerin bazalinde bol miktarda idi. Hücrelerde çeşitli büyülüklük ve sayıda lipofuksin granülleri ile lizozomlara rastlandı (Res.2b).

III.Grup: 10 mg/kg/gün CyA;

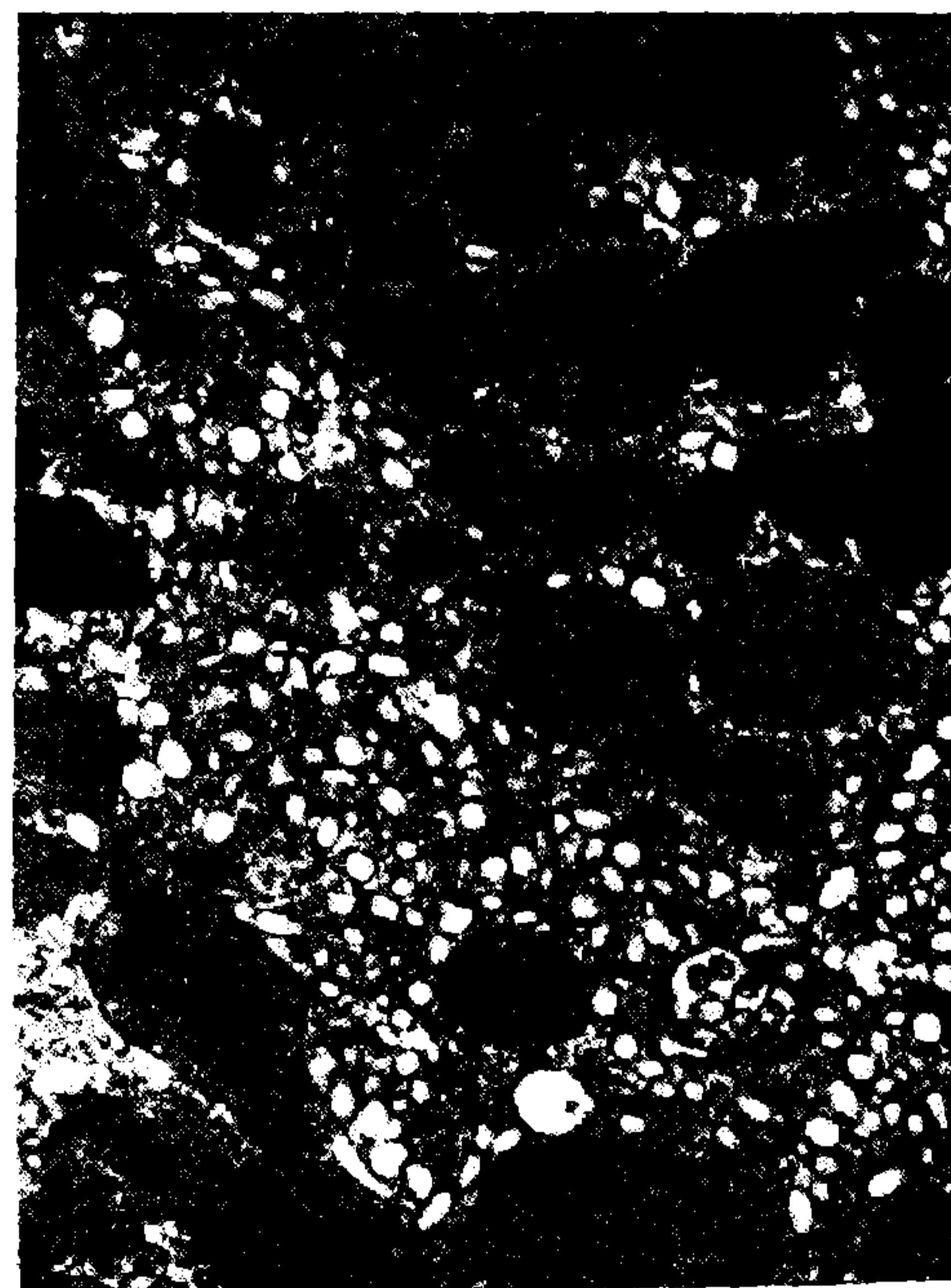
Bu gruptaki parietal hücrelerin, apikal yüzeyinde değişik uzunluklarda ve uçları raket şeklindeki mikrovilluslar yer almaktaydı. İri ufaklı az sayıda kristalleri yer yer silinmiş, çok değişik şekillerdeki büyük mitokondriler, dikkat çekiciydi. İntrasellüler sekret kapillerlerinde daralmalarla birlikte tubuloveziküler yapılarda artış gözlandı. İri büyük fagolizozomlar bu hücrelerde çarpıcıydı (Res.3a,b).

Resim 3:III.Grup.



a) Parietal hücre (PH) ve zimogen hücre (ZH) arasında bir ECL hüresi görülmekte. L: Lümen; ok: Mikrovilluslar; Go:Golgi kompleksi; Mi:Mitokondri; Sg:Salgı granülleri. V:Vezikül x5600. b) Çeşitli büyülüklüklerde fagolizozom içeren (Fly) parietal hücre. Tv:Tubulovezikül; Ic:Intrasellüler sekret kapillerleri. x13300

Zimogen hücrelerde; apikalinde farklı şekillerde ve az sayıda mikrovilli vardı. Hücrelerde yoğun bir kromatin materyali taşıyan büyük nukleuslar gözlandı. Homogen madde ile dolu mitokondri, genişlemiş sistemlarıyla GER membranları ve aktif Golgi kompleksleri izlendi. Sitoplazmada apikalde birikmiş iri ve az



yoğun granüllü materyalle dolu salgı granüllerine rastlandı (Res.3 a). ECL hücrelerinde, hücrelerin membranları kaynaşmış, içleri boş geniş vezikül yapılarından zengin oluşu, karakteristik salgı granüllerinin ise az sayıda olduğu tespit edildi (Res.3a).

Resim 4:IV Grup;



Lümende çeşitli sitoplazmik uzantıları (oklar) ile parietal hücreler (PH) ve zimogen hücreler (ZH).
Tv:Tubulovezikül; Ly:Lizozom. x8000.

IV. Grup: 5 mg/Kg/gün CyA ve 10 mg/kg/gün Digeoksin;

Bu grubumuzda bulunan parietal hücrelerin apikal yüzeyinde dikkat çeken bulgu sitoplazmanın lümene doğru anormal çıkışlıklar yapması ve mikrovillus sayılarındaki azalmayıp (Res.4). Bu hücrelerin nukleusları yuvarlak zengin kromatinliydi. Yer yer intraselüler kapillerlerde genişlemelerle birlikte tubuloveziküler yapılarında artışın yanı sıra, mitokondri sayısında azalma görüldü. Çoğunlukla küçük olan çeşitli büyülüklüklerde lizozomlara rastlandı. Hücre içinde bazı bölgelerde granüler yapılar ve sitoplazmik filamentöz demetlerin hakim olduğu izlendi (Res.4,5b).

Zimogen hücrelerin ise lümene bakan yüzeylerinde kısa, küçük mikrovilluslar bulunmaktadır. Hücrelerin kromatinden zengin nukleusları, az sayıda irili ufaklı mitokondri onları, genişlemiş sisternalarıyla GER membranları, çok sayıda aktif Golgi kompleksleri ile az sayıdaki salgı granülleri görülmüyordu (Res.4,5b).

Resim 5:IV Grup



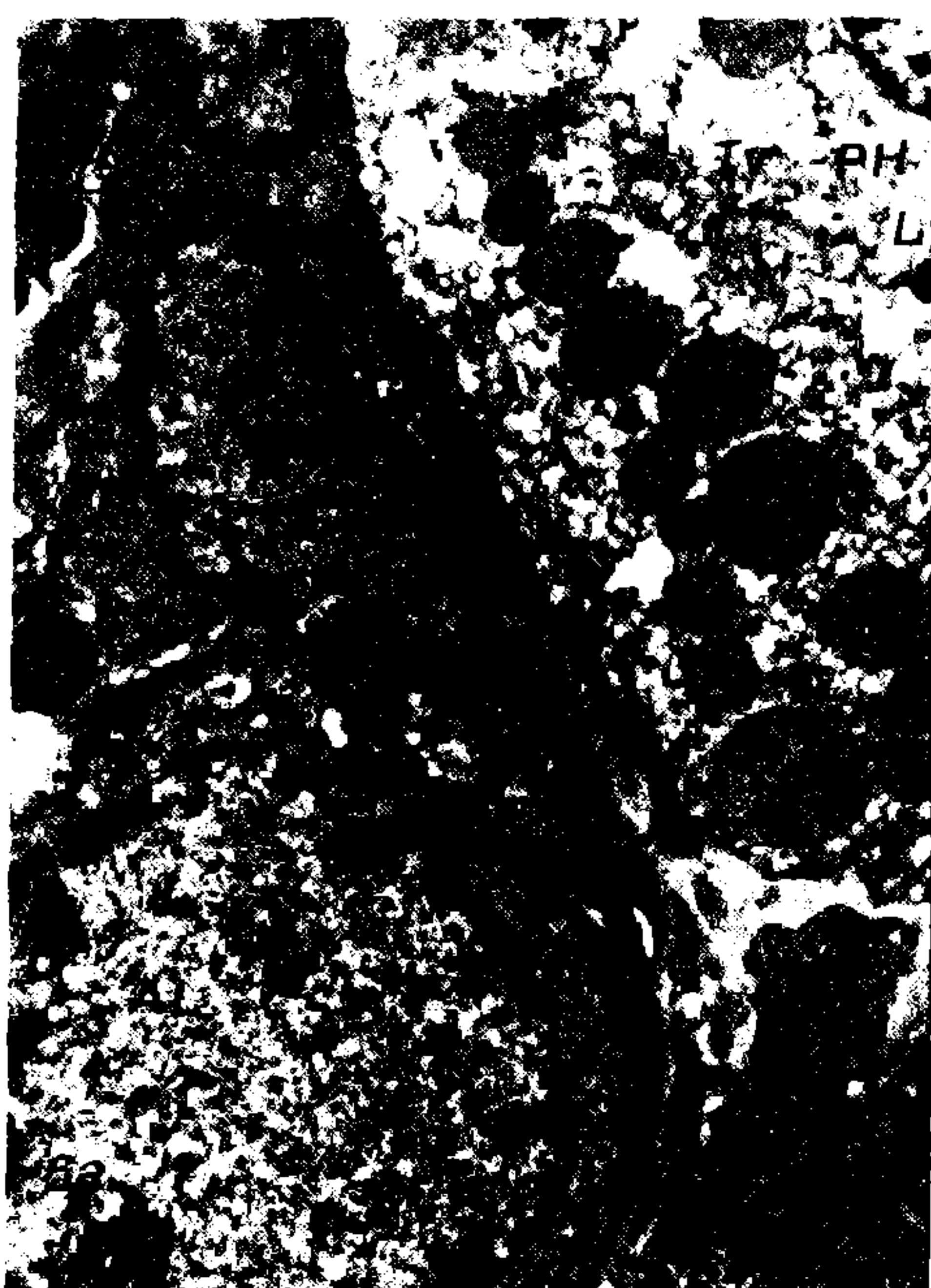
a) Salgı granüllerinden zengin bir AL hüresi. Lp: Lipofuscin Ok: Mikrofilament demetleri x13300.
b) Zimogen hücre (ZH) ve bir parietal hücre arasında yer almış ECL hüresi. Mi: Mitokondri; Go: Golgi kompleksi. V: Vezikül. Ic: Intraselüler sekret kapillerleri. X13300.



Bu grupta saptanan hem AL, hemde ECL hücrelerinde morfolojik değişiklikler şunlardı AL hücrelerinde; invaginasyonlu büyük nukleus kromatin materyalinden zengindi. Mitokondriyonlar genellikle normal kristalleriyle izlendi. Hücrelerde genişlemiş sisternaları ile aktif Golgi kompleksi çevresinde demetler halinde filamentöz yapıların bulunduğu büyük

yuvarlak salgı granülleri ve lipofuskin granüllerine rastlandı (Res.5a). ECL hücrelerinde ise şekilleri düzensiz ve kromatin materyalinden zengin nukleuslar, kristalleri silinmiş mitokondriyonlar, aktif Golgi kompleksleri ile az sayıda salgı granülli içeren büyük boş veziküllere rastlandı (Res.5b).

Resim 6: V.Grup



(a) Parietal hücre (PH) ve zimogen hücrenin (ZH)

bazalinde yerleşmiş, az sayıda salgı granülleriyle AL hücresi izlenmekte. Ly:Lizozom; Mi:Mitokondri; Tv:

Tubulovezikül x5600. B) Mantar bekilli mikrovillusları ile (oklar)

zymogen hücreler (ZH) L:lumen. x 16000.



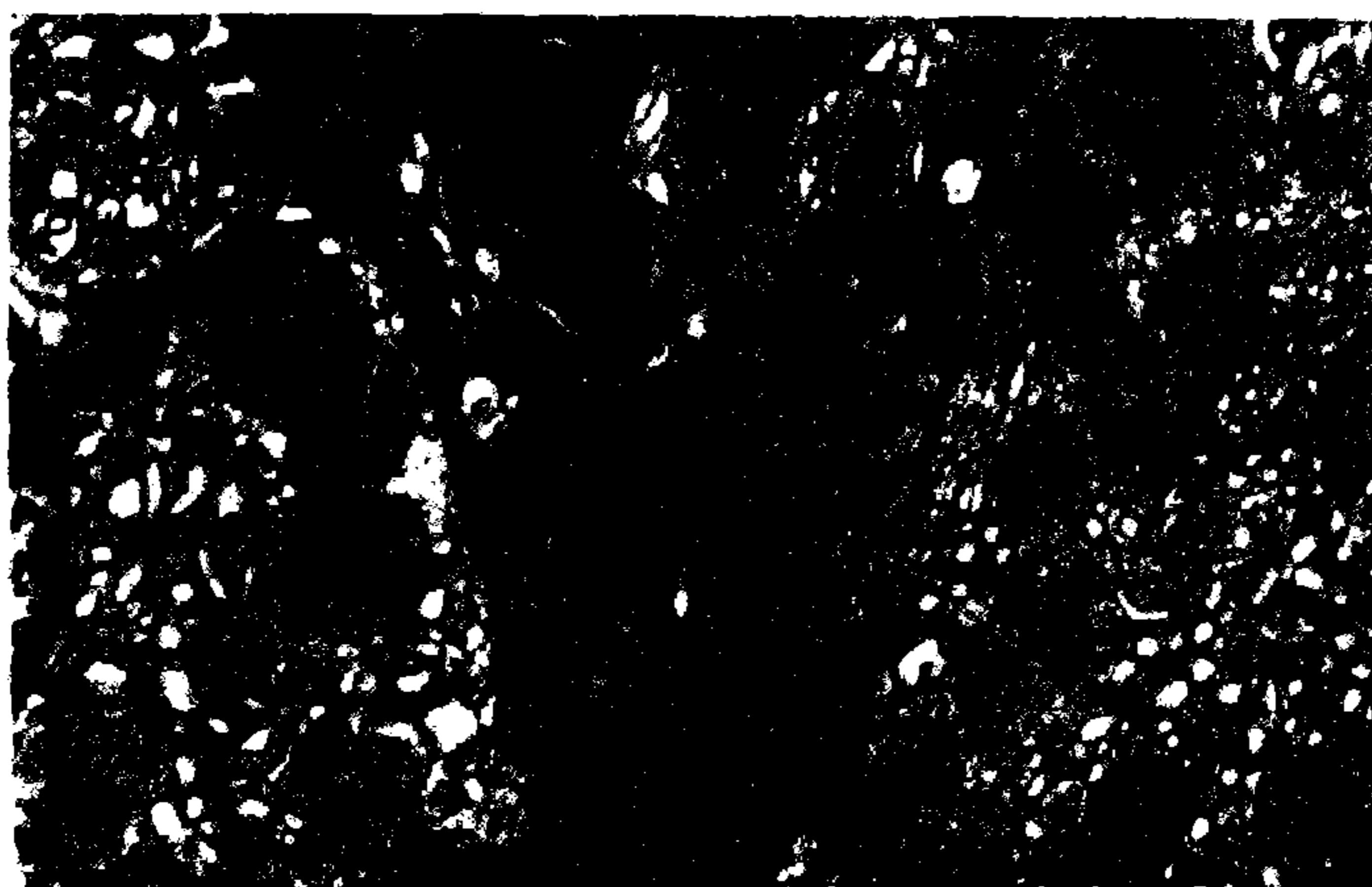
V.Grup: 10mg/kg/gün ve 10 mg/kg/gün Digoksin;

Bu grupta gastrik bez hücrelerinde degenerasyonların en fazla olduğu dikkati çekti. Bu değişikliklerin en çok olduğu parietal hücrelerin apikal yüzeyinde kalınlaşmış çeşitli uzunlukta şekilleri bozuk mikrovilluslar yer almaktaydı (Res.6b). Az sayıda tubuloveziküler yapıları birlikte sayıları azalmış çeşitli büyülükte ve kristalleri silinmiş mitokondriiler görüldü. Lizozomlarda artış izlendi (Res.6a).

Zimogen hücreler; apikal yüzeylerinde parietal hücrelerdeki gibi mikrovillusların azaldığı ve çeşitli şekillerde koyu osmofil madde ile dolu olduğu görüldü (Res.6b). Hücrelerin sitoplazmalarında farklı büyülük ve yoğunlukta salgı granülleri ve aktif Golgi kompleksi yer almaktaydı (Res.6a,b).

Bu grupta AL hücrelerinin çok etkilendiği görüldü. İri büyük nukleus, sayıları azalmış küçük salgı granülleri ile hücreler dikkat çekiciydi (Res.6a).

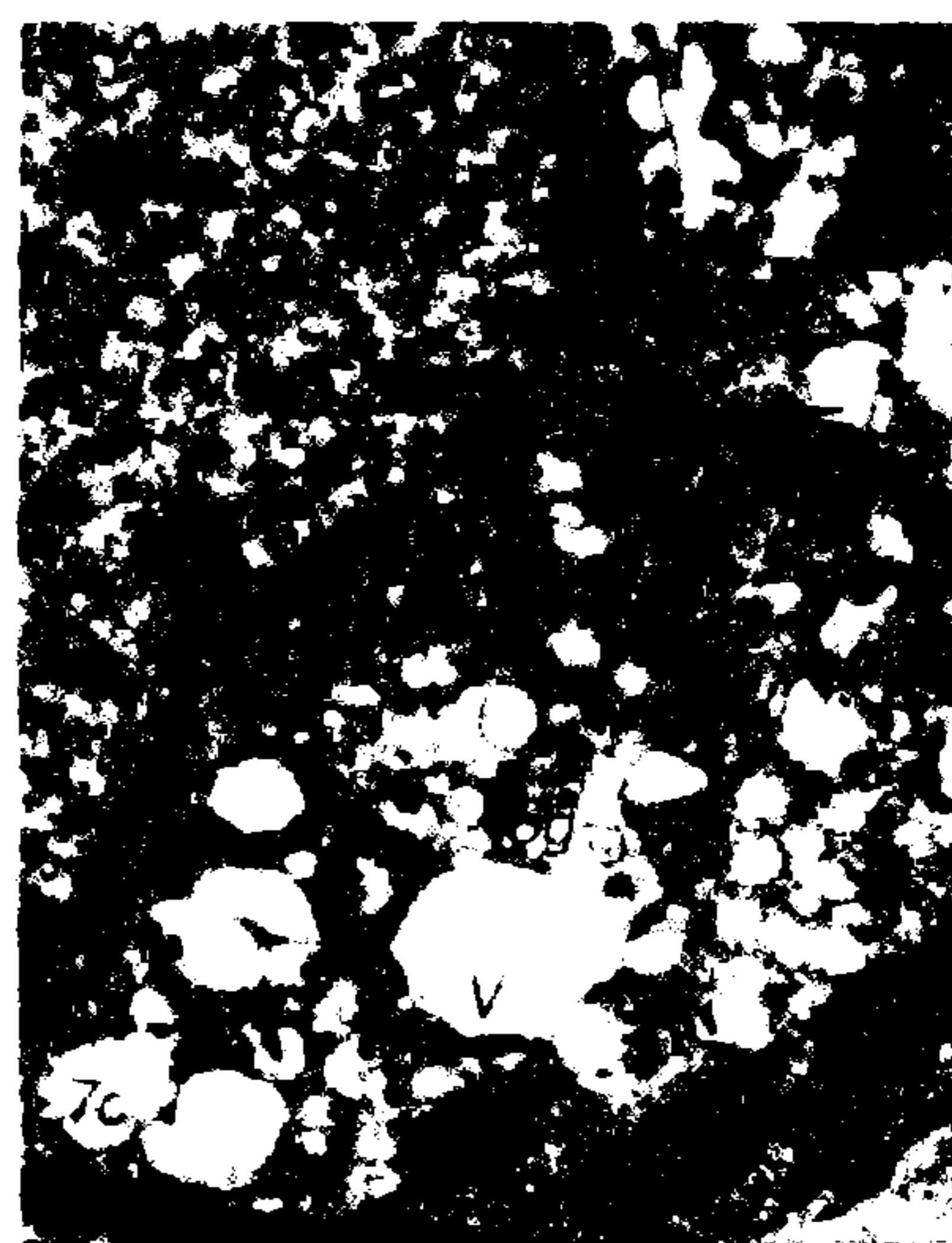
Resim 7:VI Grup



Iki parietal hücre (PH) arasında aktif Golgi kompleksleri (Go) ile zimogen hücre(ZH). x 13300.

b) Bol salgı granülleriley (Sg) bir AL hücresi.

c) Çeşitli şekillerde mitokondriyonları (ok) ve büyük salgı veziküller(V) içeren ECL hücresi x11000.



VI.Grup: 10mg/kg/gün Digoksin;

Parietal hücrelerin kromatinden zengin yuvarlak nukleusları ve yer yer kristalleri silinmiş mitokondriyonları bulunmaktaydı. Hücre içi kanalçık sistemi çoğunlukla tubuloveziküler yapıdaydı (Res.7a). Zimogen hücreler ise oldukça bol birbirine paralel GER membranları, aktif Golgi kompleksleri, yoğun materyal ile dolu salgı granüllerinden zengin olduğu izlendi (Res.7a).

Bu grupta rastlanan hem AL, hemde ECL hücrelerinde veziküllü yapıların zengin

olduğu dikkati çekti. Ayrıca özellikle ECL hücrelerinde iri, büyük, değişik şekillerde mitokondrioların yanı sıra lizozom yapılarında artış izlendi. Salgı granüllerinin AL hücrelerinde çok sayıda olmasına karşın ECL hücrelerinde az sayıda oldukları görüldü (Res.7b,c).

TARTIŞMA

Organ transplantasyonlarını takiben gastrointestinal sistemi de içine alan ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir. Bu komplikasyonlar mortaliteyi ve morbiditeyi önemli derecede etkilemektedir. Gastrointestinal sistemde oluşan komplikasyonlar genellikle

multifokaldır (9). Musola ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada endoskopik anomalilerin oranının %25 olduğunu yayınlamışlardır (10). Stuart ve ark. Transplantasyonlu hastalarda gastroduodenal perforasyon insidansının %5 olduğunu ve bunların ise mortaliteye etkisinin %50 dolaylarında olduğunu rapor etmişlerdir(11).

Transfüzyondan önce 10mg/kg/gün CyA başlanan hastalarda post operatif hemen 10 mg/kg/gün CyA IV olarak devam ediliyor. Daha sonra 5 mg/kg/gün dozuna indiriliyor. Hastaların %1 inde gastrik ülser, retroperitoneal abse ve ülser kanaması geliştiği görülmüştür. Hastalarda ülser gelişme sürelerinin transplantasyondan 2-3 ay sonra olduğu dikkati çekmiştir(12). Gastrik motilitedeki değişiklikler CyA'ın biyoyararlanımında değişiklik yapmasının doğal sonucu olarak mide mukozasındaki morfolojik değişikliklerin sebebini açıklayabilir. Bunlarda gastrointestinal sistemin biyoyararlanımındaki yapacağı değişikliklerde ilk geçiş metabolizmasındaki rolü olduğunu vurgulamaktadır (13).

Yapmış olduğumuz çalışmamızda CyA'ın çeşitli miktarlar verildiğinde mide mukozasının bezlerine olan olumsuz etkileri ultrastrüktürel olarak gösterildi.

Ainge'nin belirttiği gibi normal mide fundusundaki parietal hücreler 3 değişik safhada bulunmaktadır. Bununla beraber fizyolojik etkilerden dolayı bu hücreler herhangi bir safhada predominant olabilir ve bazı parietal hücreler ise geçiş safhasında görülebilir. Parietal hücreler dinlenme safhasında çok sayıda sitoplazmik tubuloveziküller, mikrovilluslu yapılar ile birkaç intraselüler sekret kapillerleri ile karakterizedir. Bu hücreler aktif sekresyon safhasına geçince tubuloveziküller yapılar hücre membranları ile kaynaşarak mikrovillus oluştururlar. Asid sekresyonundan sonra kanaliküllerin kollapsı durur, mikrovilliler kaybolur ve dinlenme safhasında birçok tubulovezikül yeniden oluşmaya başlar (Dinlenmeye geçiş safhası) (14).

Çalışmamızda sıçan midesinin fundus bezlerinden parietal hücrelerde 5mg/kg/gün CyA (II.grup) ve 10 mg/kg/gün CyA (III.grup) verilen gruplar intraselüler sekret kapillerlerinde daralmalar ve tubuloveziküler yapılarında artma izlendi (Resim 2a,3a,b). Bu durum bize hücrelerin HCL salgılamasında inaktif olduklarını düşündürdü. Aynı zamanda bu hücrelerde lizozomlar fagolizozomlar ile mitokondrial degenerasyonların artışı (Res.3b)

daha önce yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi CyA'ın böbrekte yaptığı degenerasyonlarla paralellik gösteriyordu (15,8).

Kalp transplantasyonuna ihtiyaç gösteren pekçok hastada kalp yetmezliği digoksin ile tedavi edilir. Digoksinin tedavi edici ve toksik sınırlarının dar olmasından dolayı tedavide önerilen dozlarında bile ciddi toksik etkileri ortaya çıkabilir. Birçok ilaç digoksin ile etkileşmeye girer ve glikozidin kanda birikmesiyle toksisiteye yol açar.

Kalp transplantasyonu bekleyen hastalarda CyA'nın başlanmasıından kısa bir süre sonra ciddi digital toksisitesinin görüldüğü ilk olarak 1987 yılında Dorian ve ark. tarafından bildirilmiştir. Çalışmalarında ayrıca digoksinin oral veya intravenöz kullanımının digoksinin proteine bağlanma oranında ve biotransformasyonunda herhangi bir değişiklige neden olmadığını da göstermişlerdir. Digoksin %80 absorbe olup %20 sininde proteine bağlılığı saptanmıştır (16).

Ogilvie ve ark.'yaptığı bir çalışmada ise kalp transplantasyonu bekleyen hastalarda preoperatif olarak CyA başlanan günlerde, hastaların 4/5 inde digoksin toksisitesi gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda digoksin konsantrasyonundaki değişiklikler ile renal fonksiyonlardaki değişiklikler orantısız bulunmuştur. Bu da muhtemelen CyA'ın renal eliminasyonunun azalmasından dolayı serum digoksin seviyesinin belirgin olarak arttığını göstermektedir (6).

Digoksin gastrointestinal sistem üzerinde toksik etki gösteren bir ilaçdır. Kemoreseptör triggerzonu uyararak bulantı ve kusma yapar. Ayrıca iştahsızlık, ishal ve karın ağrısı yapabilir. Digital preparatının içindeki saproninlerin mideyi tahriş etmesinden ötürü lokal olarak kusma refleksinde uyarılmasına neden olurlar (17).

Çalışmamızda kaynaklarda da belirtildiği gibi digoksin ve CyA'ın mide mukozasındaki etkilerini birlikte ve ayrı ayrı incelemek amacıyla yapıldı. Bunların doğal sonucu olarak IV. ve V.gruplarımızdaki degeneratif değişikliklerin en fazla olması kaçınılmazdı.

5 mg/kg/gün CyA ve 10 mg/kg/gün Digoksin verilen IV. Grubumuzda bulunan parietal hücrelerde sitoplazmanın lümene doğru anormal çıkıştı yapması ve mikrovillus sayısında azalma dikkat çekiciydi. Mitokondri sayıları azalmıştı (Res.4). 10 mg/kg/gün CyA ve 10

mg/kg/gün digoksin verilen V. Grubumuzda parietal hücreler en fazla etkilenmiş ve en fazla degenerasyona uğramıştı (Resim 6a,b). Bu gurubumuzda tubuloveziküler yapılardaki azalmalar parietal hücrelerin aktif sekresyon saflasına geçtiğini ve HCL salgılamakta olduğunu gösterir.

Parietal hücrelerdeki etkileşime parel olarak III.,IV. ve V. Grubumuzda bulunan esas hücrelerde (Zimogen hücreler) ribozomlardan zengin genişlemiş sisternalarıyla GER membranları, aktif Golgi kompleksleri (Resim 3a,5b,6a,6b) ile farklı yoğunluk ve büyülüklükteki salgı granülleriyle protein yapımında aktif bir morfolojiyi yansıtır niteliktedir. Solcia ve arkadaşlarının belirttiği gibi ECL hücrelerinin ultrastrüktürel yapıları açıklanmış, bu hücrelerin salgı granüllerindeki içeriklerinin histamin olduğu pek çok araştırmacı tarafından yayınlanmıştır. Histaminin asit sekresyonundaki rolü artık iyi bilinmektedir. Bu hücrelerden salgilanan histamin HCL yapımını uyarıcı kuvvetli bir etkiye sahiptir. ECL hücreleri tarafından salgilanan histaminin asit sekresyonu yapan parietal hücrelere etki ettiği ve asit sekresyonunu artttığı gösterilmiştir (18,19,20).

Çalışmamızdaki sıçan mide mukozasındaki hücreler kontrol grubuya karşılaştırıldığında bez hücrelerinin yanı sıra endokrin hücrelerden ECL ve AL hücrelerinde de bazı değişikliklerin varlığı görüldü. Özellikle 10 mg/kg/gün CyA verilen (III. Grup) sıçanlarla 5 mg/kg/gün CyA ve 10 mg/kg/gün digoksin verilen (IV.grup) ve yalnız 10 mg/kg/gün digoksin verilen VI. grubumuzda rastladığımız ECL hücrelerinin çoğunlukla geniş boş vezikülerin yanı sıra az sayıda salgı granüllerine rastlanması, bu hücrelerin aktif salgılama evrelerinde olduklarını gösteriyor (Resim 3a,6b,7 b,c). Yukardaki gruplarda belirtildiği gibi parietal hücrelerin aktif HCL salgılama saflasında olması, ECL hücrelerin de aktif salgılama evrelerinde olduklarının görülmesi bu iki ilaçın birlikte ve yüksek dozlarda

kullanılmasının mide mukoza bezlerinde ve endokrin hücrelerde farklı sekresyon fazlarında etkiler oluşturduğu çalışmamızda görülmektedir. Dozların artırılmasıyla hücrelerin daha fazla etkilendiği ve kaynaklarda belirtilen komplikasyonların çıkma sürelerinin kısalacağı mantıklı bir sonuçturdur.

Endokrin hücre tiplerinden biri olan A ya benzer (A Like-AL) hücrelerin glukagon salgıladığı, bunun ise glukoz metabolizmasına etki ettiği bilinmektedir (21,22). Gruplarımıza içinde en fazla etkilenen AL hücrelerinin verdigimiz dozun en yüksek olduğu 10 mg/kg/gün CyA ve 10 mg/kg/gün Digoksin verilen V.grupta olduğu dikkati çekti. Bu hücrelerde salgı yapımı ve salgılama evrelerinde zorlanmayı yansıtır morfoloji saptandı (Res. 6 a). Bu bulgu CyA'nın pankreasta insülin ve glukoz metabolizmasını olumsuz yönde etkilediğini gösteren çalışmaları desteklemektedir (21,22).

Endokrin hücrelerde bulunan salgı granüllerinin atılmasını sağlayabilmek için enerji gereksinimi olan bir dizi metabolik olayların yanı sıra, organizmada pek çok salgı bezinde de yaygın olarak bulunan filamentler, mikrofilamentler ve mikrotubuller sistem vardır (23). Çalışmamızda da verilen ilaçlara bağlı olarak aşırı ve sık salgılama fazına geçen endokrin hücrelerden olan AL hücrelerinde 5 mg/kg/gün CyA ve 10 mg/kg/gün Digoksin verilen IV. grubumuzda granüller arasında filamentöz yapılar demetler halinde sitoplazmada dikkat çekti (Res. 6a).

Sonuç olarak CyA ve Digoksinin kombin verildiği klinik durumlarda hastaların tüm gastrointestinal ve renal fonksiyonlarının ayrıntılı olarak değerlendirilmesinin yapılması önerilmektedir. Bunların sık aralıklarla tekrarlanarak dozların tedavi edici en düşük düzeye indirilmesi ile gelişebilecek yan etkilerin sınırlandırılacağı ve yan etkilerin gelişme sürelerinin uzayarak bu ilaçların daha çok alanda kullanılabilceğini düşünmektediriz.

KAYNAKLAR

- Murray J.E.,Merrill J.P.,Harrison J.H:Renal Homotransplantation in identical twins Surg. Forum 6:432 1955 In:Klintmalm G.:Cyclosporine A nephrotoxicity in human transplant patients 1984, Stockholm.
- Perloth M.G:The role of organ transplantation in medical therapy. CCM V.Organ Transplantation I Scien Am Ync 1989 (1-16).
- Frandin M.S,Ellis C.N and Voorhees J.J:Efficacy of cyclosporin A in Psoriasis summary of the United States experience. Br J Dermatol. 1990, 122:36-21.
- Ross J.S.and Camp R.D.R:Cyclosporin A in atopic dermatitis Br J Dermatol 122:36-41, 1990.
- Weinhouse E,Kaplanski J,Danon A, Nudel D.B:Cardiac glycoside toxicity in small laboratory animals. Life Science 1989, 44:441-450.
- Ogilvie R.I,Dorion P,Strauss, M.,Cardella C, David T:Digoksin-Cyclosporine

- interaction:Anew phenomenon. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986, 59:164.
7. Dorian P,Karen G,Klein J,Zberowska-Swis D,Ogilvie R.I:Cyclosporine decreases digoksin clearence. *Clin Invest Med* 1988, 11:73.
 8. Fasel J Kaissig B, Ludwig K.S et al:Ligt and electronmicroscopic changes in the kidney wistar rats following treatment with cyclosporine A *Ultrastruc Pathol* 1987, 11:435.
 9. Benoit G, Moukorzel M,Verdelli G, Hiesse C, Buffet C, Bensodoun H, Charpentier B, Jardin A, Fries D: Gastrointestinal Complications in renal transplantation. *Transplant international* 1993, 6:45-49.
 10. Musola R, Franzin G Mora R, Manprini C:Prevalence of gastroduodenal lesions in uremic patients undergoing dialysis and after renal transplantation. *Gastrointest Endosc*. 1984, 30: 343- 346.
 11. Stuart F.P, Reckard C.R, Schulak A, Ketel B.L:Gastroduodenal complications in kidney transplant recipients. *Ann Surg* 1981, 194: 339-344.
 12. Augustine S.M, Yeo C.J, Burchman T.G, Achuff S.Baumgartner W.A:Gastrointestinal Complications in Heart and in Heart-lung Transplant patients *J Heart-lung Transplant* 1991, 10: 547-556.
 13. Webber I.R, Peters W.H.M, Back D.J:Cyclosporin metabolism by human gastrointestinal mucosal microsomes *Br J Clin Pharmacol* 1992, 33: 661-664.
 14. Ainge G,Poynter D.:H₂ Receptor antagonists:ultrastructure of canine parietal cells after long term treatment with Ranitidine in:Polak J.M, Bloom S.R,Wright N.A,Daly M.J(eds) Electron microscopy of the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol* 1981, 16: 70-143-154.
 15. Akdeniz (Koç) Pükran:Cyclosporin A ve Digoksin'nin sýçan böbrek dokusu üzerine etkilerinin morfolojik deðerlendirilmesi (Uzmanlık tezi) 1992, Ýstanbul.
 16. Dorian P,Cardella C,Straus M, David T, East S, and Ogilvie R:Cyclosporine nephrotoxicity on cyclosporine-Digoksin interaction prior to heart transplantation *Transplant Proc* 1987, 19:1825-1827.
 17. Kayaalp O:Rasyonel tedavi yönünden Týbb Farmakoloji Cilt 1 Ankara 5. Baský, 1989, 1044,1045.
 18. Solcia E,Polac I.M,Larsson L,I,Buchan A.M.J,Calpella C:Update on Lausanne Classification of endocrine cells In Bloom S.R, Polak J.M (Eds) *Gut hormones* 2nd ed Churchill livingstone Edinburg 1981, 96-100.
 19. Prinz C,Kajimura M, Scott D.R Mercier F,Helander H.F, Sachs G:Histamine secretion from rat enterochromaffin-like cells. *Gastroenterology* 1993, 105:449-461.
 20. Modlin I.M,Tong L.W:The Gastric Enterochromaffin-like cell. An Enigmatic cellular Link. *Gastroenterol* 1996, 111:783-810.
 21. Chun L,Chi Pol Rooth and Inge Bert Talje Dal:Effects of cyclosporin A and verapamil on mouse pancreatic islets *Acta Endocrinologica* 1993, 129:54.
 22. Dresner L.S.Anderson D.K,Kahng K.U te al:Effects of cyclosporine on glucose metabolism *Surgery* 1989, 106:2, 163, 170.
 23. Canberk,Y: Ultrastructural Distrubution of Filaments in Endocrine Cells of Gastric Mucosa. *Proceedings of the 12th International Congress on Electron Microscopy*. Paris-France 1994, 53.