

İNTRAPERİTONEAL ADJUVAN 5'-DEOXY-5-FLUOROURIDINE'İN SIÇAN KOLON ANASTOMOZUNDA İYİLEŞMEYE ETKİSİ

THE EFFECT OF 5'-DEOXY-5-FLUOROURIDINE ON THE HEALING OF RAT COLONIC ANASTOMOSIS

**Dr. Ata ERDENER, DR. Salih ÇETINKURŞUN, Dr. Ali AVANOĞLU,
Dr. Ali SAYAN, Dr. Hüseyin İLHAN, Dr. İbrahim ULMAN, Dr. Erol BALIK**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET: Yeni bir antikanser ajan olan 5'-Deoxy-5-Fluorouridine (5'-DFUR-Doxifluridine)'in kolon rezeksiyon ve anastomozundan sonra adjuvan olarak uygulanmasının, kolon anastomozunun iyileşmesi üzerine etkileri araştırılmıştır. 20 erkek albino sıçanda kolon anastomozu uygulanmıştır. 5'-DFUR grubuna (n = 10) postoperatif 185 mg/kg/2 ml 5'-DFUR, kontrol grubuna (n = 10) ise %0.9 NaCl solüsyonu intraperitoneal yolla verilmiştir. Lökosit, hematokrit, total protein değerleri ve vücut ağırlıkları kaydedilmiş, 14. günde deney sonlandırılarak anastomozların kopma dirençleri ölçülmüştür. Kontrol grubunda lökosit sayısı artarken, 5'-DFUR grubunda lökosit ve hematokrit düzeylerinde anlamlı azalmalar gözlenmiştir ($p < 0.01$). Anastomozların kopma dirençlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuçta, cerrahi girişimden sonraki erken dönemde adjuvan kemoterapötik olarak uygulanan 5'-DFUR'in deneysel sıçan kolon anastomozunda iyileşmeyi olumsuz yönde etkilemediği kanısına varılmıştır.

SUMMARY: The effect of 5'-Deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR-Doxifluridine) on the healing of rat colonic anastomosis was evaluated. Standard colonic anastomoses were performed on rats. 5'-DFUR 185 mg/kg/2 ml was given intraperitoneally to the first group (n = 10) postoperatively while control group (n = 10) received % 0.9 NaCl solution. Rats were sacrificed at the fourteenth postoperative day and breaking strength measurements were made on the anastomoses. Significant ($p < 0.01$) decreases were noted either at leukocyte or hematocrit levels in 5'-DFUR group. However, breaking strength measurements revealed no significant difference between two groups. It was concluded that wound healing in experimental rat colonic anastomosis was not impaired by early postoperative administration of 5'-DFUR as an adjuvant chemotherapeutic agent.

Yeterli rezeksiyona karşın kolorektal kanserlerin popülasyondaki mortalite oranı günümüzde hala yüksektir (10-25/100000) (1). Kolorektal kanserlerin en sık portal ven yoluyla karaciğere metastaz yaptığı bildirilmiş ve bunların önlenmesinde yüksek doz 5-FU ve 5'-DFUR önerilmiştir (1,7,8,10). Sistemik yoldan bu ajanların toksisitesi yüksek, karaciğer konsantrasyonu düşük olmaktadır. Umbilikal ve portal ven yoluyla uygulamalar ise invaziv yöntemlerdir (12,155. Bu nedenle 5-FU adjuvan kemoterapötik olarak intraperitoneal yolla uygulama alanı bulmuştur (4,14). Ancak kolorektal kar-

sinomada barsak rezeksiyon ve anastomozu da gerekebildiğinden erken postoperatif dönemde intraperitoneal yola verilen bu ajanların kolon anastomozuna olumsuz etkisi bulunmaması gerekir (8).

Bu çalışmada 5'-DFUR'in intraperitoneal uygulamasının sıçan kolon anastomozunda iyileşme üzerine etkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezi'nden sağlanan, ortalama ağırlıkları yaklaşık 190 g olan 20

adet erkek albino sıçan araştırmada kullanılmıştır. Sıçanlar operasyondan bir hafta önce çelik kafeslerde laboratuvara getirilmiş, Yemta pellet yemi ve şehir içme suyu ile ad libitum beslenmiş ve koşullara alışmaları sağlanmıştır.

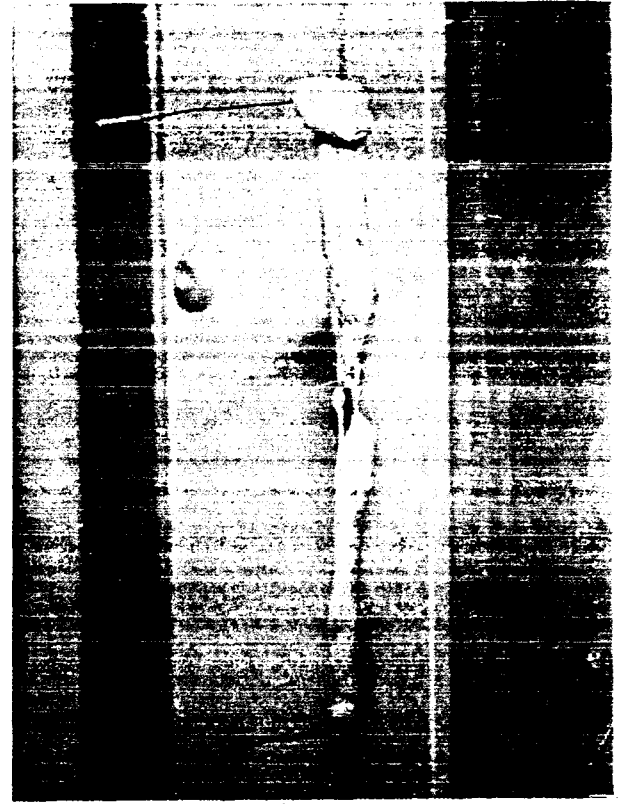
Sıçanlara Ketamine 50 mg/kg i.m. anesteziinden sonra median laparotomi uygulanmıştır. Kolon, ile oçekal valvin 4 cm distalinden transseke edilmiş ve 6/0 Vicryl separe sütürlerle tek kat anastomoz yapılmıştır.

Operasyonlardan hemen sonra lökosit, hematokrit ve total protein ölçümleri için sıçanların kuyruk veninden kan örnekleri alınmıştır (6).

Postoperatif 12. saatte 5'-DFUR grubundaki 10 sıçana Hayle ve arkadaşlarının çalışmalarında olduğu gibi 185 mg/kg 5'-Deoxy-5-fluorouridine 2 ml % 0,9 NaCl solüsyonu içinde, kontrol grubundaki on sıçana ise aynı miktarda % 0,9 NaCl solüsyonu intraperitoneal yolla enjekte edilmiştir (3,7). Kemoterapinin olası yan etkilerinin tanımlanabilmesi, beslenme durumlarının izlenebilmesi amacıyla sıçanlar her sabah düzenli olarak tartılmış, postoperatif 7. ve 14. gün yeniden kan örnekleri alınarak deney sonlandırılmıştır. Dikkatli bir laparotomi yapılarak periton boşluğu ve anastomozlar incelenmiş ve gözlemler kaydedilmiştir. Anastomozlar, varsa adezyonlardan dikkatli ayrıldıktan sonra anastomoz hattının 3 cm distal ve proksimalinden kolon rezeksiyonu yapılarak çıkarılmıştır. Bu kolon parçaları her iki uçtan -0- ipek transfiksasyon sütürleri ile bağlanarak Tex-techno Statigraph-R cihazında (E.Ü. Tektül Müh. Fak.) maksimum 1 kg'lık modül ile kopma dirençleri ölçülmüştür (Resim 1). İstatistik değerlendirmeler E.Ü. Bilgisayar Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde student-t testi kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Kontrol ve 5'-DFUR gruplarında 0. ve 14. gün elde edilen lökosit, hematokrit, total protein ve ağırlık pa-



Resim 1. Kolon anastomozlarında kopma direncinin ölçülmesi.

rametrelerinin ortalama, standart sapma ve istatistik değerlendirmeleri Tablo 1'de gösterilmiştir. 7. gün alınan kan örnekleri başlangıç ve bitiş değerlerinin arasında bulunduğu tabloya sokulmamıştır.

Lökosit değerleri kontrol grubunda anlamlı bir artış gösterirken, 5'-DFUR grubunda anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Hematokrit değerleri kontrol grubunda değişmemiş, 5'-DFUR grubunda anlamlı bir şekilde düşmüştür. Total protein değerlerinde her iki grupta da anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Operasyondan sonraki 1.-4. günler arasında 5'-DFUR grubundan 4 sıçanda diare gözlenmekle birlikte vücut ağırlıklarında azalma gözlenmemiştir. Her iki gruptan ikişer sıçan-

	Lökosit		Ht.		T.P.		Ağırlık	
	3 (x 10 ³ /mm)	3	(%)	(%)	(g/dl)	(g/dl)	(g)	(g)
Kontrol (n=10)	0. gün 11,5±5,4	14. gün 17,2±2,	0. gün 51±3	14. gün 47±4	0. gün 6,9±0,5	14. gün 7,1±0,5	0. gün 204±56	14. gün 172±26
	(p<0,05)		(N.S.)		(N.S.)		(N.S.)	
5'-DFUR (n=9)	14,2±4,2	6,8±4,6	53±6	42±8	7,3±0,4	6,5±1,0	180±51	197±55
	(P<0,01)		(p<0,01)		(N.S.)		(N.S.)	

Tablo 1. Kontrol ve 5'-DFUR gruplarından 0. ve 14. gün elde edilen lökosit hematokrit, total protein ve ağırlık parametrelerinin ortalama + S.D. değerleri (N.S.: Fark istatistiksel olarak anlamlı değil).

da anastomozun proksimalinde darlığa bağlı dilatasyon gözlenmiş, ancak bu darlığın pasajı engellemediği anlaşılmıştır. 5'-DFUR grubundan bir sıçan teknik hasta sonucu anastomoz sızdırması nedeni ile öldüğünden deney dışı bırakılmıştır. Anastomoz kopma direnci kontrol grubunda 237 + 36,5 g iken 5'-DFUR grubunda 262 + 65,5 g olarak bulunmuş, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

TARTIŞMA

5'-DFUR, 5-Fluorouracil'in maskelenmiş bir bileşiği olup tümör dokularında büyük miktarda bulunan primidin nükleosid fosforilaz enzimi tarafından aktif 5-Fluorouracil'e dönüştürülerek antitümör aktivite gösterir. Değişik hayvan ve insan tümörlerinde etkin olduğu deneysel olarak gösterilmiştir. Gastrointestinal sistemde primidin nükleosid fosforilaz enzimi bol olduğundan etkinliğinin de fazla olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle gastrointestinal tümörlerde geniş kullanım alanı olabilecek bir ajandır (2,5,11).

Şimdiye dek 5'-DFUR'in kolon anastomozuna etkisi araştırılmıştır. Kolon anastomozunun iyileşmesinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem anastomoz kopma direncinin ölçülmesidir. Staley ve arkadaşları (1969) 5-FU uygulanmış sıçanlarda kolon anastomozunun kopma direncini ölçerek, direncin kontrol grubuna oranla düştüğünü bildirmişlerdir (13). Hillan ve arkadaşları (1988) ise 5-FU'ü intraperitoneal yolla verip anastomoz kopma direncini ölçmüşler ve kontrol grubuyla kıyaslamada anlamlı bir fark saptamışlar, bu ilacın kolon anastomozunun iyileşmesi üzerinde kötü etki yapmadığını bildirmişlerdir (8).

5'-DFUR grubundaki 4 sıçanda gözlenen diare 5'-DFUR'in klinik çalışmalarda ilk sıralarda görüldüğü bildirilen bir yan etkisi olabilir (9,16). Kontrol grubundaki lökosit sayısı artışının laparotomi ve barsak anastomozuna sekonder olabileceği düşünülmüştür. 5'-DFUR grubunda ise hematokrit ve lökosit düzeylerinde gözlenen anlamlı düşme, ajanın az oranda da olsa görüldüğü bildirilen hematolojik toksisitesine bağlanabilir (10).

Çalışmamızda en önemli değerlendirme kriteri anastomoz kopma direnci olup, 5'-DFUR'in analogu olan 5-FU ile yapılmış benzer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmektedir (8).

Sonuç olarak, cerrahi rezeksiyon-anastomoz girişiminden sonraki erken dönemde etkin bir antikanser ajan olarak bilinen 5'-DFUR'in adjuvan kullanıldığında, deneysel sıçan kolon anastomozunda iyileşmeyi olumsuz yönde etkilemediği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Cohn. I., Nance. F.C.: Cancer of the colon and rectum. In: Textbook of Surgery. 13th ed. pp. 1004-1011. Edited by Sabiston, D.C. Philadelphia. W.B. Saunders Co., 1986.
2. Fujita. H.: Pharmacokinetics of orally administered 5'-Deoxy-5-fluorouridine. *Journal of International Medical Research*, 14 (Suppl 2): 13B-15B, 1988.
3. Fujita. M., Fujita. F., Taguchi. T.: Effects of 5'-Deoxy-5-fluorouridine as single agent or combination chemotherapy in human cancers xenografted into nude mice. *Journal of International Medical Research*, 16:9B-12B, 1988.
4. Gastrointestinal Tumor Study Group: Adjuvant therapy of colon cancer results of a prospectively randomized trial. *New England Journal of Medicine*, 310: 737, 1984.
5. Hara. Y., Kono. A.: The mechanism of intratumor activation by 5'-Deoxy-5-fluorouridine. *Journal of International Medical Research* 16:3B-5B, 1988.
6. Hardy. J.: Hematology of rats and mice. In: *Pathology of Rats and Mice*. 1st ed., p.502. Edited by Cotchin. E., Roe. F.J.C. Oxford and Edinburgh, Blackwell Scientific Publications. 1967.
7. Hayle. R.M., Banes. A., Bernard. S., Thomas. C.G.: Effects of 2'-Deoxy-5-fluorouridine on regenerating liver following partial hepatectomy in the rat. *Journal of Surgical Research*, 45:181-186, 1988.
8. Hillan, K., Nordlinger. B., Ballet. F., Puts. J.B., Infante. R.: The healing of colonic anastomoses after early intraperitoneal chemotherapy: An experimental study in rats. *Journal of Surgical Research*. 44: 166-171. 1988.
9. Kimura, K.: Introduction. Experimental and clinical studies on the anticancer agent Doxifluridine (5'-DFUR) (Ed: Kimura, K., Saito, T., Taguchi, T.). *Journal of International Medical Research*, 16 (Suppl 2): 1B-2B, 1988.
10. Ota, K.: Multicentre cooperative phase II study of 5'-Deoxy-5-fluorouridine in the treatment of colorectal cancer. *Journal of International Medical Research*, 19B-20B, 1988.
11. Saito, T.: 5'-Deoxy-5-fluorouridine. Summary of the experimental studies. *Journal of International Medical Research*, 16: 16B, 1988.
12. Speyer, J.L., Collins, J.M., Dedrick, R.L., Brennan, M.F., Buckpitt, A.R., Londer H., De Vita, V.T., Myers, C.E.: Phase I and pharmacological studies of 5-fluorouracile administered intraperitoneally. *Cancer Research*, 40: 547, 1980
13. Staley, C.J., Trippel, O.H., Treston, F.W.: Influence of 5-fluorouracile on wound healing. *Surgery*, 49: 450, 1961.
14. Sugarbaker, P.H., Gianola, F.J., Speyer, J.C., Westey, R., Barafsky, I., Meyers, C.E.: Prospective randomized trial of intravenous versus intraperitoneal 5-fluorouracile in patients with advanced primary colon or rectal cancer. *Surgery*, 98: 414, 1985.
15. Taylor. I., Rowling. J.T., West. C.: Adjuvant cytostatic liver perfusion for colorectal cancer. *British Journal of Surgery*, 66: 833, 1979.
16. Wakui, A.: Phase II trial of 5'-Deoxy-5-fluorouridine in the treatment of gastric cancer, a multicentre cooperative study. *Journal of International Medical Research*, 16 (Suppl 2): 17B-18B, 1988.