

**Cisplatin**

Cisplatin

cisplatin 2 / 0.1  
cisplatin 2 / 0.05

.2 / 0.025

(2005 NTP )  
 ( 2003 HSDB) cisdiamine dichloroplatinum  
 (1979 Prestayko)  
 (2007 Bethesda)  
 ( 1981 IARC)  
 (1987 IARC)  
 (1987 IARC)  
 (2003 HSDB)  
 (DNA)  
 DNA  
 (2000 Roy )

. 2010 / 12 / 5  
. 2011 / 5 / 15

إن لهذا العقار تأثير مثبت على نمو وانقسام جرثومة الـ *Escherichia coli* (Kelland، 1993)، وقد أشارت بحوث أخرى إلى أن تعريض *E. coli* لهذا المركب أدى إلى موتها من خلال تحطيم الـ DNA ووجد انه قد يستهدف جينات محددة إذ إن هذا المركب يقتل هذه الجرثومة المحتوية على الجين المقاوم للمضاد الحيوي الـ Tetracycline واقترح استخدامه كعلاج ساند مع الـ Tetracycline في الحالات التي تبدي مقاومه (Essigmann ، 2005). وأوضح Sheader وآخرون (2004) إن للـ cisplatin فعالية ضد الطفيليات إذ استخدم ضد الـ *Trypanosoma brucei* و *Trypanosoma rhodesiense* من خلال تثبيط بناء الـ DNA، كذلك بينت الدراسات إن لهذا العقار فعالية مضادة للفطريات وخاصة الخمائر، إذ أشار Kesavan وآخرون (2005) إلى إن لعقار الـ cisplatin القابلية على قتل خميرة الـ *Candida albicans* من خلال تدمير الأغشية الخلوية وتثبيط عملية تصنيع البروتين مما يؤدي إلى موت الخلية الفطرية.

### المواد وطرائق البحث

#### Cisplatin

:

عوملت ثمانية من إناث الفئران بمادة Cisplatin بالتركيز (0.025، 0.05، 0.1) ملغم/سم<sup>2</sup> عن طريق حقنها في الوريد الذنب أسبوعياً لمدة ثلاث أسابيع.

#### تشريح الحيوانات

شرحت الفئران المعاملة بمادة Cisplatin ومجموعة السيطرة باستخدام أدوات التشريح بعد أن خدرت بالكلوروفورم وأخذت أجزاء من الرحم والمبيض لغرض دراسته نسيجياً بعد تثبيته 10% فورمالين.

#### الدراسة النسيجية

اعتمدت طريقة (Drury وآخرون، 1967) في التحضير النسيجي

#### 1. التثبيت Fixation

تثبتت الأجزاء النسيجية المأخوذة من أرحام ومبايض وحيوانات التجربة بـ 10% فورمالين لمدة 24 ساعة.

#### 2. الغسل Washing

غسلت النماذج باستخدام الماء الجاري.

#### 3. سحب الماء (الانكاز) Dehydration

سحب الماء من النماذج بتمريرها بسلسلة تصاعديّة من الكحول الايثيلي (50، 70، 90) ساعتين لكل تركيز ثم نقلت إلى 100% كحول ايثيلي مطلق مرتين ولمدة ساعة لكل تركيز.

#### 4. الترويق Clearing

روقت النماذج بمادة الكلوروفورم لمدة (12\_24).

#### 5. التشريب Infiltration

شربت النماذج بشمع البرافين النقي المنصهر إذ وضعت في أوعية معدنية خاصة وتركت على الصفيحة الحارة بدرجة 60م.

#### 6. الطمر Embedding

طمرت النماذج بعد أن وضعت في قوالب الطمر وأضيف إليها شمع البرافين النقي المنصهر بدرجة 60م وتركت القوالب لتتصلب بدرجة حرارة الغرفة.

**7. التقطيع Sectioning**

قطعت النماذج بسمك (5\_6) مايكرون باستخدام جهاز المشراح الدوار (Reichert-Jung) Rotary microtome ثم نقلت إلى الحمام المائي بدرجة حرارة 45م لفرش المقاطع والتقطت بواسطة الشرائح الزجاجية المطلية بمادة زلال ماير ثم وضعت على صفيحة حارة من نوع Fisher slide warmer بدرجة حرارة 50م لمدة 24 ساعة .

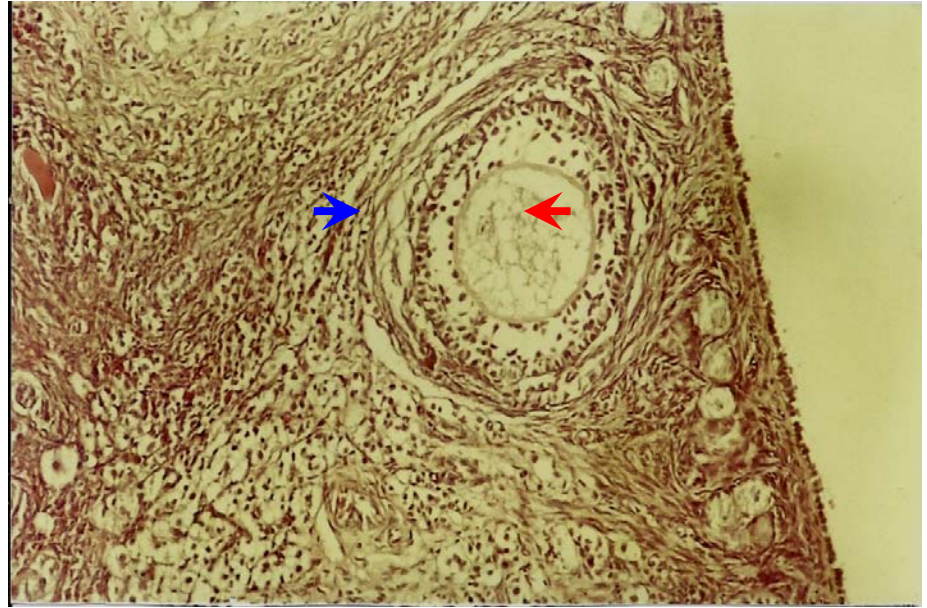
**8. التصبغ Staining**

صبغت المقاطع النسيجية بصبغة كول هيماتوكسولين – ايوسين (Cole's Eosin –Haematoxylin) ( وحملت بمادة Distyrene-plasticizer-xylene (D.P.X.) و غطاء الشريحة وفحصت وصورت بمجهر مركب تصويري نوع Nikon.

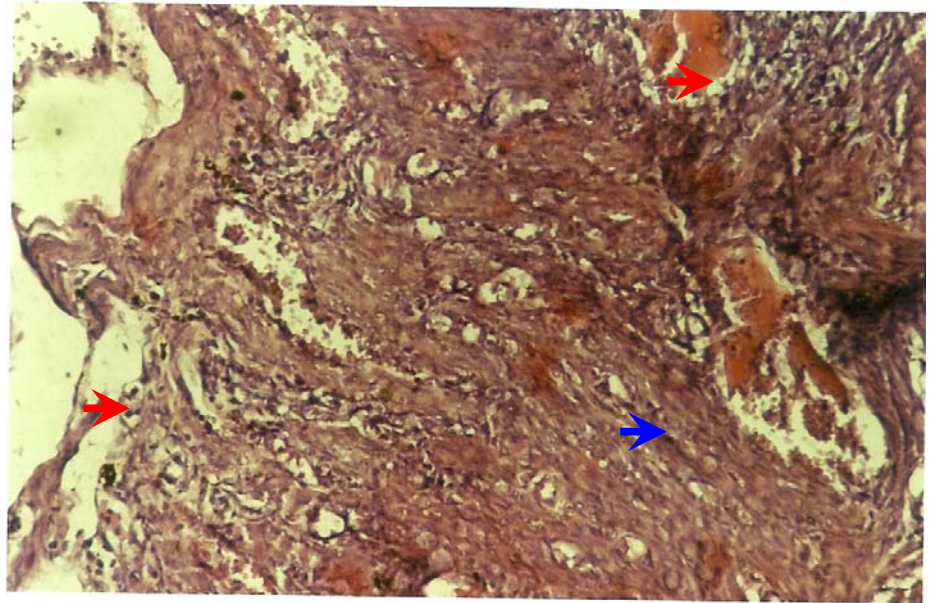
تستخدم العوامل الكيميائية Chemotherapy لوقف نمو والقضاء على الخلايا السرطانية ، وهو لا يفرق بين الخلايا السرطانية والغير سرطانية فلا يقضي على الأولى فحسب وإنما أيضا خلايا الجسم سريعة النمو (Bonadonna وآخرون، 1995) و( de Graaf وآخرون ، 1996) وأحد أهم العقاقير المستخدمة هو Cisplatin الذي يعالج به مدى واسع من السرطانات منها سرطان الكبد (Yuan وآخرون ، 2008) والمبيض ( Bratasz وآخرون ، 2006)، وغيرها من السرطانات (Levine و Lieberthal ، 1998) و( Onoda وآخرون ، 1986) .

من خلال الفحص النسيجي لوحظت هناك تنخرات شديدة في نسيج المبيض وتحلل شامل لحويصلات البيض والنتيجة بسبب استخدام 0.1 ملغم/سم<sup>2</sup> من الـ cisplatin (صورة 2، 1) والتي قد تعود إلى موت الخلايا الناتج عن تكون الجذور الحرة للأوكسجين التي تكون التشابكات في DNA (Ma'the وآخرون ، 2006).

وقد بينت نتائج الفحص المجهرى لمبايض الحيوانات المعاملة بـ 0,05 ملغم/سم<sup>2</sup> من الـ cisplatin وجود تغيرات مرضية نسيجية تمثلت بتحلل محدود للحويصلات البيضية بالإضافة لتفكك النسيج الربط كما تشوه الجسم الأصفر وتحلل الخلايا المكونة للحويصلات (صورة 3، 4) والتي تضاف إلى التأثيرات الجانبية الأخرى الناتجة عن المعاملة بعقار cisplatin ومنها الخاصة بالكبد hepatotoxicity (Kim وآخرون ، 2004) و( Pal وآخرون ، 2008) والكلية nephrotoxicity (Kaushal وآخرون ، 2001) ، فكل هذه التشوهات النسيجية تعود إلى الخلل الحاصل في DNA والنتائج من تسلسل النيكليوتيدات والهندسة اللا كمية للمادة المستخدمة إذ يؤدي هذا العقار إلى تشابكات بين القواعد النتروجينية (Jonathan وآخرون ، 1997) ، وقد لوحظ صغر في الطبقة العضلية و تحلل شديد في الطبقة الطلائية المبطنة والنسيج الحشوي للرحم عند استخدام 0.025 ملغم /سم<sup>2</sup> صورة (5،6) وهذا يتفق مع ما أشار إليه Devlin (1997) وأشار إليه-El Sayyad وآخرون (2009) عندما أشارا إلى نقص في أوزان الجرذان المعاملة بعقار cisplatin نتيجة للنقص أي العضلات الهيكلية .

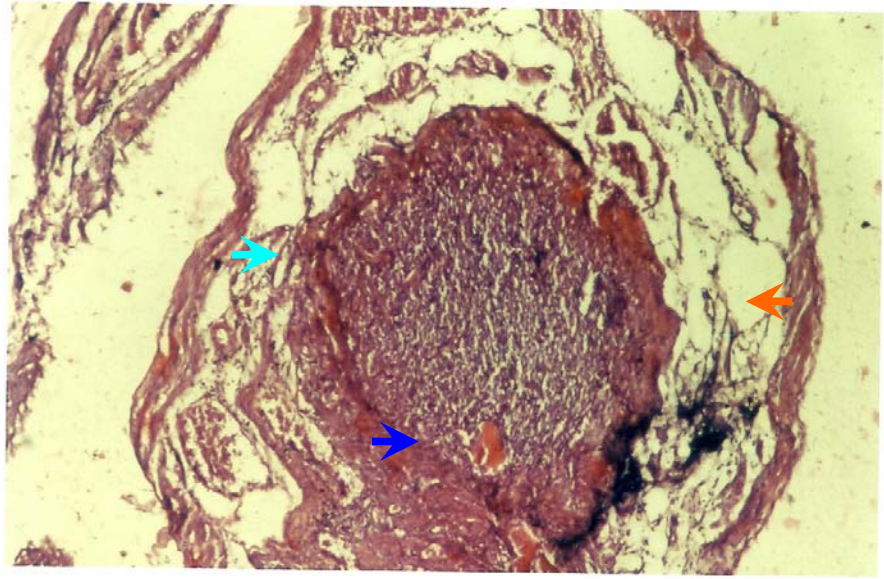


صورة 1 . توضح الجسم الأصفر → و حويصلات البيض → في حيوانات السيطرة X150 .

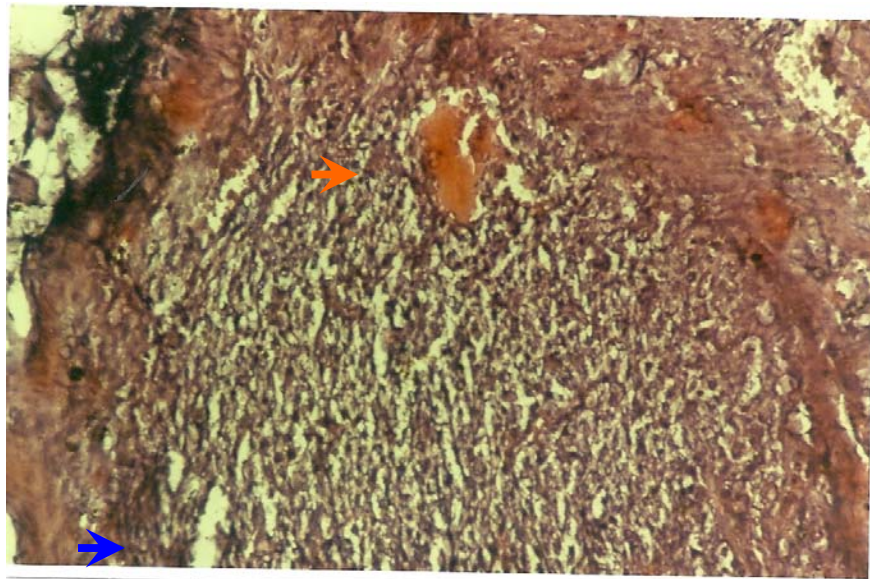


صورة 2 . توضح تنخرات شديدة في نسيج المبيض → وتحلل شامل لحويصلات البيض → . X150

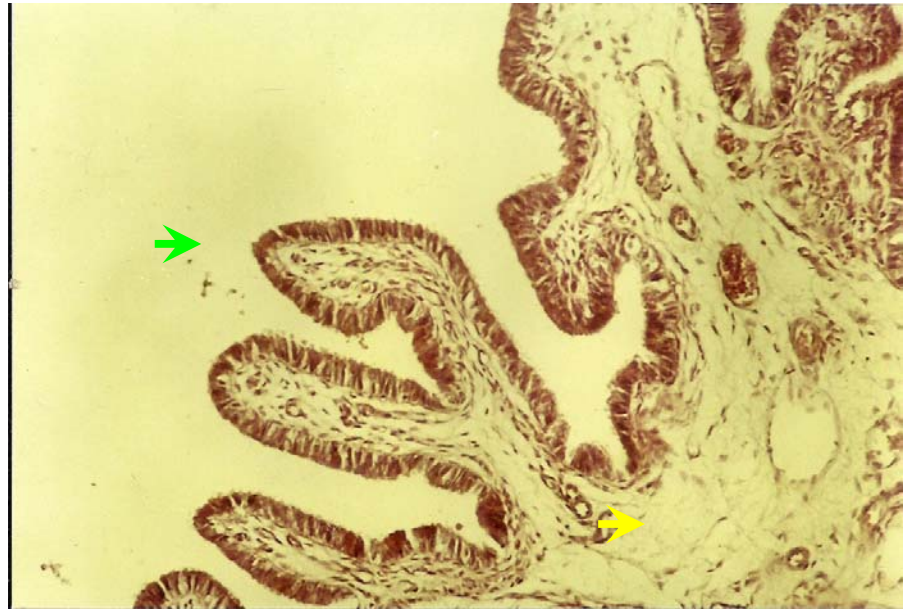




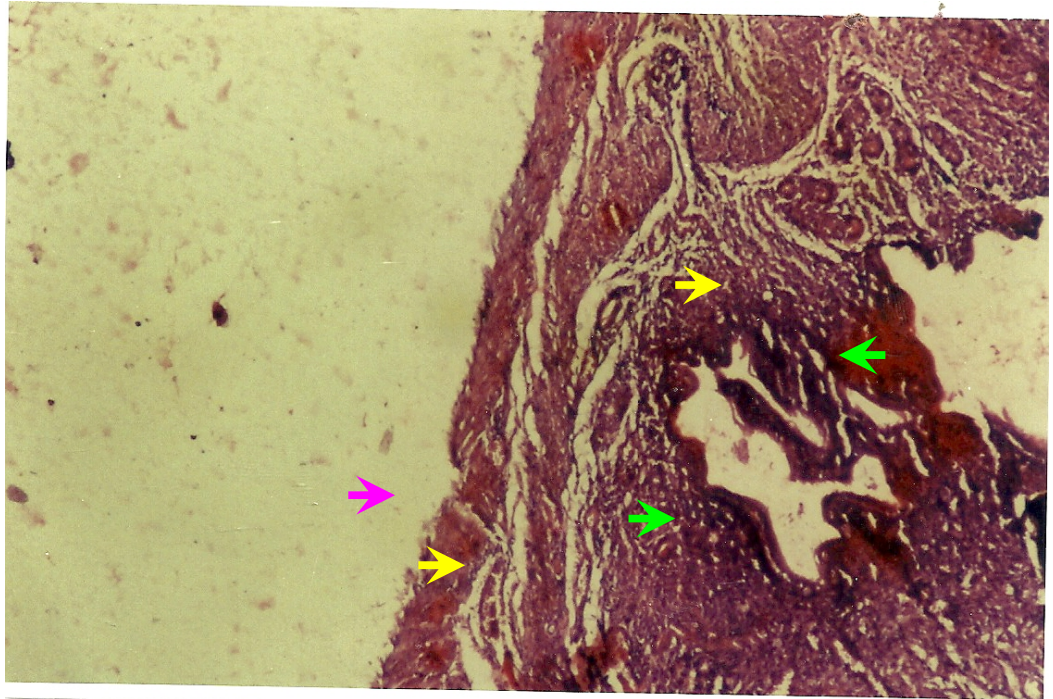
صورة 3. مبيض حيوان معاملة بـ cisplatin يظهر فيها تحلل محدود للحويصلات البيضية → وتشوه الجسم الأصفر → مع تفكك النسيج الرابط ← 150X .



صورة 4. صورة مكبرة لمبيض حيوان معاملة يظهر فيه تفكك الحويصلة البيضية → وتشوه الجسم الأصفر → 231X .



صورة 5. توضح الطبقة الطلانية المبطننة للرحم → والنسيج الرابط → في حيوانات السيطرة X 150 .



صورة 6. توضح التحلل الشديد في الطبقة الطلانية المبطننة للرحم → والنسيج الرابط → بالإضافة إلى صغر الطبقة العضلية → 150X .

## المصادر

- Bethesda, M.D. 2007. Cisplatin, cisplatinum or Cis\_diamminedichloro platinum (II). American Society of Health \_system .  
*pharmacists*. 301:657-300.
- Bonadonna, G., P. Valagussa, A. Moliterni, M. Zambetti and C. Brambilla. 1995. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N. Engl. J. Med.*, 332:901-906.
- Bratasz, A., N. Weir, N. Parinandi, J. Zweier, R. Sridhar and L. Ignarro. 2006. Periannan Kuppusamy \*Reversal to cisplatin sensitivity in recurrent human ovarian cancer cells by NCX- 4016, a nitroderivative of aspirin, 103: 3914–3919.
- De Graaf, H., PH. Willemsse, SB. Bong, H. Piersma, T. Tjabbes, Z. H. van Veelen, JL. Coenen and EG. de Vries. 1996. Dose intensity of standard adjuvant CSF with granulocyte colony-stimulating factor for premenopausal patients with node-positive breast cancer. *Oncology.*, 53:289-294.
- Devlin, TM. 1997. Textbook of biochemistry: with clinical correlation, 4<sup>th</sup> ed. New York: John Wiley and Sons Inc.:553.
- Drury, R.A.V., E.A Wallington and R. Cameron. 1967. Carleton's histological technique 4<sup>th</sup> ed Oxford university press, New York. And Toronto.
- El-Sayyad, H., M. Ismail, F .M. Shalaby, RF. Abou-El-Magd1, R. Gaur2, A. Fernando2, M. HG Raj3 and A. Ouhtit1. 2009. Histopathological effects of cisplatin, doxorubicin and 5-fluorouracil (5-FU) on the liver of male albino rats. *Int. J. Biol. Sci.*, 5(5):466-473.
- Essibmann, J.M. (2005). Cisplatin cytotoxicity associated with tetracycline resistance determinants in *Escherichia coli*. *Pharmacol. J.* 8:1-4.
- HSDB. 2003. Hazardous Substances Data Bank entry for cisplatin <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?> .
- IARC, 1981. Some antineoplastic and immunosuppressive Agents. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of chemicals to Humans. 26. Lyon, France . *International Agency for research on Cancer* .411 pp .
- IARC. 1987. Monograph summary, Volume 26 Supplement <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/suppl7/suppl7>.



- Jonathan,G., E. David, Y. Masami, K. Peter and D.W.Ricchard.1997.  
Differential human nucleotide excision repair of paired and  
mispai red cisplatin-DNA adducts. *J.Nucleic Acids Res.*,25(3):480-  
490.
- Kaushal,GP., V. Kaushal, X. Hong and SV. Shah. 2001. Role and  
regulation of activation of caspases in cisplatin-induced injury to  
renal tubular epithelial cells. *Kidney Int* 60: 1726–1736.
- Kelland ,L.R.(1993).New platinum antitumor complexes .Critical Reviews  
In Oncology –Hematology ,15(30:191-219.
- Kesavan,C.,M.Raghumathan and N.Genesam (2005).Morphological and  
growth altering effects of cisplatin in *Candida albicans* using  
fluorescence microscopy *Annals of clinical microbiology and  
Antimicrobials*.4(7):1-4.
- Kim, S.H., K.O. Hong, W. Chung, J.K. Hwang and K. Park.  
2004.Abrogation of cisplatin-induced hepatotoxicity in mice  
by *Xanthorrhizol* related to its effect on the regulation of  
gene transcription. *Toxicology and Applied Pharmacology*,  
196:346-355.
- Lieberthal ,W., JS. Koh and JS. Levine. 1998. Necrosis and apoptosis in  
acute renal failure. *Semin Nephro*,1 18: 505–518.
- Ma' the', A., K. Komka, M. Forczig, D. Szabo', P. Anderlik and  
F. Rozgonyi. 2006. The effect of different doses of  
cisplatin on the pharmacokinetic parameters of cefepime  
in mice *Laboratory Animals*. , 40: 296–300.
- NTP. 2005. 11th report on carcinogens for Cisplatin  
[.http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/eleventh/profiles/s047cisp](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/eleventh/profiles/s047cisp).
- Onoda, JM., JR. Jacobs, JD. Taylor, BF. Sloane and KV. Honn. 1986.  
Cisplatin and nifedipine: synergistic cytotoxicity against  
murine solid tumors and their metastases. *Cancer Lett* 30:  
181–188.
- Pal ,S., A. Sengupta Sadhu, S. Patra and KK. Mukherjea.  
2008Histologicalvis - a - vis biochemical assessment on the  
Toxic level and antineoplastic efficacy of a synthetic drug Pt -  
ATP on experimental animal models. *J Exp Clin Cancer Res.*,  
27:68.
- Prestayko,A.W.,J.C. D'Aoust, B.F. Issell and S.T.Crookes. 1979.Cisplatin  
diammine dichloroplatinum II. *J. Cancer.Treat.Rev.*,6:17-21.
- Roy,M. 2000.The role of base excision repair in cisplatin –DNA adduct  
repair and cellular resistance to cisplatin .*bug journal*,3:63-69.



Shedden, K., D. Tevruchte and G. Rudenko. 2004. Blood stream From-Specific up-regulation of silent VSG Expression Site and Procyclin in Trypanosoma brucei after Inhibition of DNA synthesis Or DNA damage originally Published .J.Biol.chem.279(14) : 13363-13374.

Yuan, JN., Y. Chao, WP. Lee, CP. Li , RC. Lee, FY. Chang , SH. Yen, SD. Lee and J. Whang-Peng. 2008. Chemotherapy with etoposide, doxorubicin, cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin for patients with advanced hepatocellular carcinoma. Med Oncol., 25:201- 206.

## **THE CISPLATIN EFFECT ON THE MICE OVARIES.**

**Zainab A.M.AL\_To'mma**

**Biology Dept. – College of Science - Basra university**

### **ABSTRACT**

Female mice were treated with cisplatin that is used against various cancers .The recent study revealed to the malformation of the ovaries tissues and uterus but no death cases were reported. When the mice females were treated with 0.1mg/cm<sup>2</sup> of cisplatin ,a severe necrosis was reported in the ovary tissues and entire degradation of ovarian follicles .A microscopic examination of treated animal by 0.05mg/cm<sup>2</sup> showed a histopathological changes represented by a limited degradation of the ovarian follicles and its cells moreover the connective tissue and the malformation of the yellow body (corpus luteum ) .The result showed the decreasing in the muscle layer and a severe degradation of the endometrium and the visceral tissue of the uterus when the female were treated with 0.025mg/cm<sup>2</sup> of cisplatin.