

cis-Diamminedichloroplatinum(II)이 흰쥐의 기관섬모상피내 점액질 구성에 미치는 영향

전국대학교 의과대학 이비인후과학교실

김보형 · 강성호 · 김동욱

=Abstract=

Histochemical effects on the mucin of the Trachea Epithelium in cis-Diamminedichloroplatinum(II) Treated rats.

Bo-Hyung Kim, MD, Sung-Ho Kang, MD, Dong wook Kim MD

Department of Otolaryngology Konkuk University, Chungju, Korea

Background : *cis*-Diamminedichloroplatinum(II)(*cis*-platin) has been exhibited similar to bifunctional alkylating agents in the cell and known as an effective anticancer drug. Although this agent is very beneficial to the cancer patients, it may also damage to the normal cell. Many side effects were developed.

Objectives : This experiments was undertaken to pursue the effect of *cis*-Platin on the mucous variation of the trachea.

Materials and Methods : The male of Sprague-Dawley strain were used as and experimental animals. The experimental animals were killed at 1, 3 days and 1, 2 and 3 weeks after the third injection of *cis*-Platin. *cis*-Platin was administered 1.5mg/kg to intraperitoneal injection at once a week for three weeks. The trachea was fixed to neutral formaline and stained with alcian blue(pH 1.0)-PAS, alcian blue(pH 2.5)-PAS double stains and these preparation observed with light microscope.

교신저자 : 김보형(Bo-Hyung Kim, MD)

충북 충주시 교현동 620-5 전국대학교의료원 충주병원 이비인후과

Tel : (0441) 845-2501(교환 224) Fax : (0441) 843-6165 E-mail : bhkim@kcucc.cj.konkuk.ac.kr

Results : 1. In the trachea stained with alcian blue(pH 2.5)-PAS double stain, the epithelial cells were constricted in the 1 week, In the 1st day, 3rd day and 1st week, acidic mucopolysaccharide was increased but in the 2nd week, neutral mucopolysaccharide was increased. 2. In the trachea stained with alcian blue(pH 1.0)-PAS double stain, the 1st and 3rd day, exhibited sulfa mucopolysaccharide with moderately or weakly positive reaction. In the 1st week the sulfa mucopolysaccharide with strongly positive reaction was increased. In the 2nd and 3rd week, the sulfa mucopolysaccharide with weakly positive and non-sulfa or neutral mucopolysaccharide with negative reaction were modified.

Conclusion : It is consequently suggested that *cis*-Platin induces reversible toxic damage to tracheal cells including goblet cell.

I. 서 론

cis-Diaminedichloroplatinum(II)(*cis*-platin)은 백금원소(platinum)에 염기와 암모니아가 수평면에 *cis* 위치로 결합되어 있는 금속화합물로서 사람과 동물의 종양세포의 증식을 억제하는 항암제로 알려져 있다. 또한 *cis*-platin은 다른 항암제와 마찬가지로 임상적으로 여러 종양치료에 높은 효과를 나타내지만, 종양세포에만 특이적으로 반응하지 않고 정상세포에도 손상을 주어 여러 부작용이 나타남을 많은 학자들이 보고해 왔다. Schaeppi 등은 *cis*-platin 투여시 출혈성 장염, 궤양염, 골수다세포증, 심근염, 신장의 근위요세관의 괴사와 질소염증, 저염소혈증, 단백뇨, 혈뇨 등 신손상의 징후를 보고하였으며¹⁾ Fleishman 등과 Komune 등은 *cis*-Platin을 투여 받은 guinea-pig에서 내이의 청각세포와 외유모세포의 손상이 유발되었음을 보고하였다^{2,3)}. Dennis 등은 *cis*-platin의 사용으로 신장에서 수질방대에 위치한 근위세관의 직부가 손상을 입으며 또한 이 부위에서 커다란 장포가 형성된다고 보고하였고⁴⁾, Choie 등은 회장에서 세포괴사와 장내 상피세포에서 유사분열이 억제된다고 보고하였다⁵⁾.

저자들은 *cis*-platin이 상피세포에 타월한 항암 효과는 있으나, 실험동물에 투여하면 *cis*-platin이

기관 상피세포에 독성작용으로 작용하여 기관에서 분비되는 점액질 조성이 변화될 것으로 사료되어, 점액질 조성의 변화를 조직화학적 방법으로 관찰하기 위하여 본 실험을 시행하였다.

II. 재료 및 방법

실험동물은 동일한 환경 내에서 실험동물사료로 사육한 체중 200mg 내외의 건강한 Sprague-Dawley계 웅성백서를 사용하였으며, 실험기간 중 먹이와 물은 충분히 공급하였다. 실험동물은 총 20마리를 대조군 5마리와 *cis*-platin 투여군 15마리로 배정하였고, *cis*-platin 투여군 백서는 체중 kg당 1.5mg의 *cis*-platin(Abiplatin® Abic. Co., Ltd)을 주사용 증류수 0.15ml에 희석하여 주당 1회로 3주간 복강내로 투여하였으며, 대조군 백서에는 동량의 주사용 증류수를 동일한 방법으로 복강내에 투여하였다. 실험동물은 제3회 *cis*-platin 투여 후 1일, 3일, 1주일, 2주일 및 3주일 경과 후 경동맥 사혈로 희생시키고, 개복한 다음 기관을 적출하여 10% 중성 formalin에 고정하고, 수세 및 탈수의 과정을 거친 뒤, paraffin에 포매하여 6 μm 두께의 절편을 제작하고 기관의 점액질 조성을 조직화학적으로 추구하기 위하여 alcian

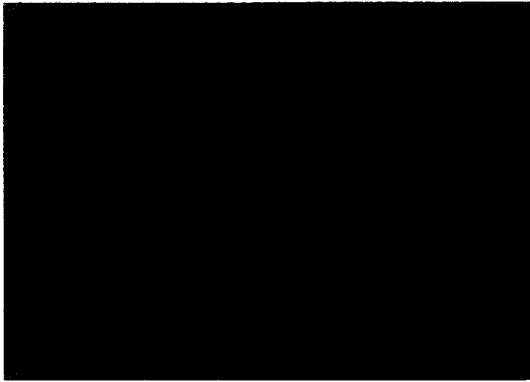


Fig. 1. In the trachea of the control rats, the apical portion of epithelium was stained moderately blue or weakly blue. Alcian blue (pH 2.5)-PAS. $\times 1,000$

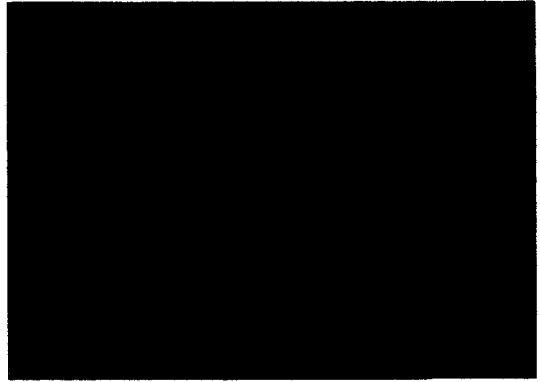


Fig. 2. In the trachea of the 1st day, the apical and middle portion of epithelium was stained moderately or strongly blue. The apical and middle portion of epithelium was stained moderately red. Alcian blue (pH 2.5)-PAS. $\times 1,000$

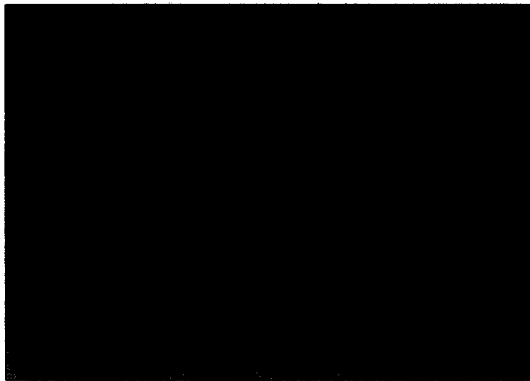


Fig. 3. In the trachea of the 3rd day, the cilia layers was stained strongly blue. The apical and middle portion of epithelium was stained strongly blue and moderately red. Alcian blue (pH 2.5)-PAS. $\times 1,000$



Fig. 4. In the trachea of the 1st week, the cilia layers was stained weakly blue. The apical and middle portion of epithelium was stained moderately blue, strongly blue and very weakly red. Alcian blue (pH 2.5)-PAS. $\times 1,000$

이중염색을 시행하여 광학현미경으로 관찰하였다.

염색결과는 염색의 강도에 따라 음성반응(-), 미약한 양성반응(\pm), 약한 양성반응(+), 중증도의 양성반응(++) 및 강한 양성반응(+++)으로 구분하였으며, 색조의 정도에 따라 청색(B), 청자(BP), 자색(P), 및 적색(R)으로 표기하였다.

III. 결 과

1. Alcian blue(pH 2.5)-PAS 염색조건

대조군 백서의 기관 상피층에서 세포간 경계는 불확실하였으며, 상피세포층의 첨부에서 미약한 적색(\pm R)으로 염색되는 과립들이 관찰되었고, 중

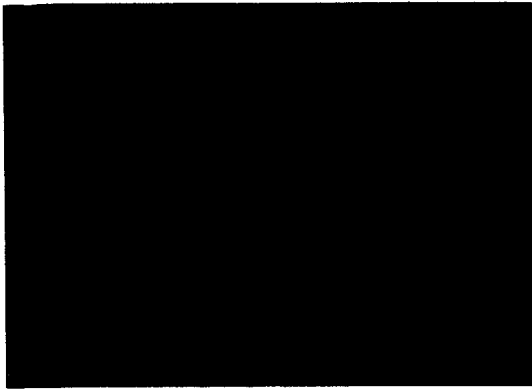


Fig. 5. In the trachea of the 2nd week, the cilia layers was stained very weakly blue, The apical and middle portion of epithelium was stained strongly blue, moderately red and weakly red. Alcian blue (pH 2.5)-PAS. $\times 1,000$

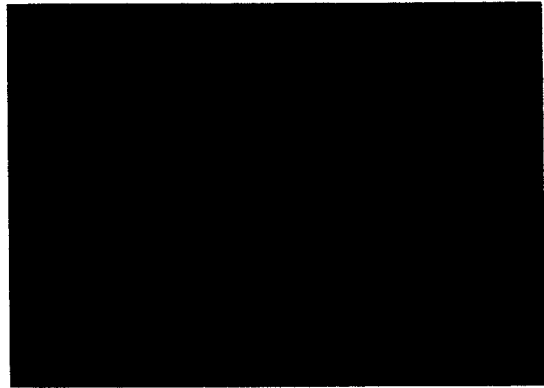


Fig. 6. In the trachea of the 3rd week, the cilia layers was very weakly blue. The apical and middle portion of epithelium was stained moderately blue, moderately red. Alcian blue (pH 2.5)-PAS. $\times 1,000$



Fig. 7. In the trachea of the control rats, the apical portion of epithelial was stained weakly blue or very weakly red. Alcian blue (pH 2.5)-PAS. $\times 1,000$



Fig. 8. In the trachea of the 1st day, the apical portion of epithelium was stained very weakly red. The middle and basal portion of epithelium was stained strongly blue-purple or moderately red. Alcian blue (pH 2.5)-PAS. $\times 1,000$

등도의 청색으로 염색되는 소수의 세포들이 관찰되었다(Fig.1).

cis-platin 투여 후 1일 경과군에서는 상피세포층의 침부 및 중간부에 중등도의 청색으로 염색(++B) 혹은 강한 청색(+++B)으로 염색되는 소수의 세포가 관찰되었으며, 상피 세포층 침부 및 중간부에 중등도의 적색(++R) 혹은 약한 적색

색(++R)으로 염색되는 과립을 함유한 다수의 세포들이 관찰되었다(Fig.2).

cis-platin 투여 후 3일 경과군에서는 상피세포층의 cilia층은 강한 청색(+++B)으로 염색되었고, 상피세포층 침부에서는 강한 청색(+++B)으로 염색되는 소수의 세포들과 상피세포층 침부 및 중간부의 중등도의 적색(++R)으로 염색되는

다수의 세포들과 미약한 적색($\pm R$)으로 염색되는 소수의 세포들이 관찰되었다(Fig.3).

cis-platin 투여 후 1주일 경과군에서는 *cilia*층은 중등도의 청색(++B)으로 염색되고, 상피 세포층 침부 및 중간부에 중등도의 적색(++R) 혹은 약한 적색(+R)으로 염색되는 세포들과 상피세포층 침부 및 중간부에 고르게 분포되어 있는 중등도의 청색(++B) 혹은 강한 청색(+++B)으로 염색된 다수의 세포들이 관찰되었다.(Fig.4).

cis-platin 투여 후 2주일 경과군에서는 *cilia*층은 약한 청색(+B)으로 염색되고, 상피 세포층 침부에서는 강한 청색(+++B)으로 염색되는 다수의 세포들과, 상피 세포층 중간부에 약한 적색(+R) 혹은 중등도의 청자색(++BP)으로 염색되는 소수의 세포들이 관찰되었으며, 기저부에서는 강한 청자색(+++BP) 혹은 중등도의 청자색(++BP)으로 염색되는 세포들이 관찰되었다.(Fig.5).

cis-platin 투여 후 3주일 경과군에서는 *cilia*층은 미약한 청색($\pm B$)으로 염색되었고, 상피 세포층 중간부 및 기저부의 강한 청색(+++B) 혹은 중등도의 청자색(++BP)으로 염색되는 소수의 세포들과 상피세포층 침부에 중등도의 적색(++R) 혹은 약한 적색(+R)으로 염색되는 다수의 세포들이 관찰되었다(Fig.6).

2. Alcian blue(pH 1.0)-PAS 염색조건

대조군 백서의 기관상피세포간 경계는 명확히 구분되지 않았으며, *cilia*층은 미약한 청색($\pm B$)으로 염색되었고, 상피세포층 침부에 미약한 적색($\pm R$)으로 염색되는 다수의 세포들이 관찰되며, 상피세포층 중간부에 약한 청색(+B)으로 염색되는 소수의 세포들이 관찰되었다.(Fig.7)

cis-platin 투여 후 1일 경과군에는 상피세포층 중간부 및 기저부에서는 강한 적자색(+++RP) 혹은 중등도의 적색(++R)으로 염색되는 다수의 세포들과 상피세포층 침부에 미약한 적색($\pm R$)으로 염색되는 소수의 세포들이 관찰되었다(Fig.8).

cis-Platin 투여 후 3일 경과군에서는 *cilia*층은 미약한 청색($\pm B$)으로 염색되고, 상피세포층 중간부 및 기저부에 중등도의 청자색(++BP) 혹은 중등도의 청색(++B) 혹은 중등도의 적색(++R)으로 염색되는 다수의 세포들과 상피세포층 침부 및 중간부의 약한 적색(+R)으로 염색되는 세포들과 미약한 청자색($\pm BP$)으로 염색되는 세포들이 관찰되었다(Fig.9).

cis-platin 투여 후 1주일 경과군에서 *cilia*층은 미약한 적자색 ($\pm RP$)으로 염색되었고, 상피세포층 침부에서는 강한 청색(+++B) 혹은 강한 적자색(+++RP)으로 염색되는 소수의 세포들과 상피세포층 침부에 약한 적색(+R)으로 염색되는 다수의 세포들이 관찰되었으며, 상피세포층 기저부에서는 강한 적색(+++R)으로 염색되는 소수의 세포들이 관찰되었다(Fig.10).

cis-platin 투여 후 2주일 경과군에서 *cilia*층은 청색($\pm B$)으로 염색되었으며, 상피세포층 침부에서 강한 적자색(+++RP)으로 염색되는 다수의 세포들과 상피세포층 침부 및 중간부에는 강한 적색(+++R) 혹은 약한 적색(+R)으로 염색되는 다수의 세포들, 중간부에 중등도의 청자색(++BP)으로 염색되는 세포들이 관찰되었다 (Fig.11).

cis-platin 투여 후 3주일 경과군에서는 상피세포층 침부, 중간부 및 기저부에 걸쳐 약한 적색(+R) 혹은 중등도의 적색(++R)으로 염색되는 다수의 세포들과 상피세포층 침부 및 중간부에 약한 청자색(+BP)으로 염색되는 소수의 세포들이 관찰되었다(Fig.12).

IV. 고 찰

*cis-Platin*은 백금원소에 염소기와 암모니아기가 *cis* 위치로 결합되어 있는 금속화합물로서 생체내에 투여되면 mustard 계통의 bifunctional

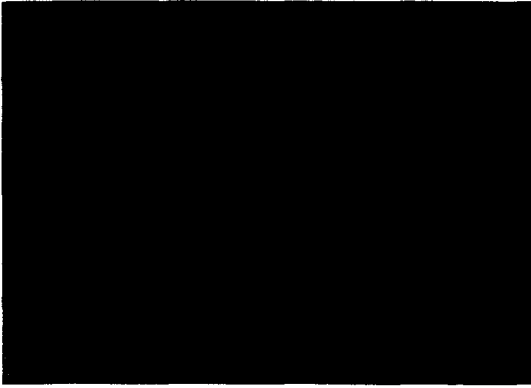


Fig. 9. In the trachea of the 3rd day, the cilia layers was weakly blue. The apical and basal portion of epithelium was stained moderately blue, moderately red. Alcian blue (pH 2.5)-PAS. $\times 1,000$

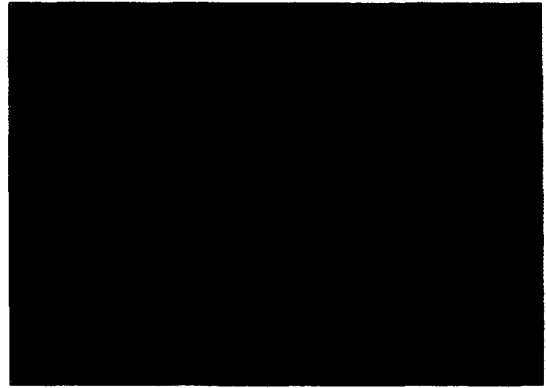


Fig. 10. In the trachea of the 1st week, the lumen was stained very weakly red-purple, the cilia layers was stained very weakly blue. The apical and middle portion of epithelium was stained blue or red-purple. Alcian blue (pH 2.5)-PAS. $\times 1,000$

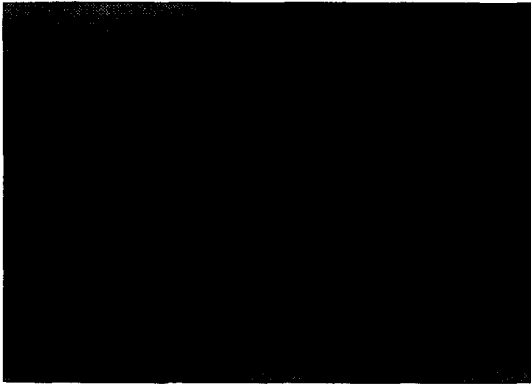


Fig. 11. In the trachea of the 2nd week, the lumen was stained very weakly red-purple, the apical layers was stained weakly blue. The apical and middle portion of epithelium was stained strongly red-purple, weakly red and very weakly red. Alcian blue (pH 2.5)-PAS. $\times 1,000$



Fig. 12. In the trachea of the 3rd week, the apical, middle and basal portion of epithelium was stained moderately red, The apical and middle portion of epithelium was stained moderately blue-purple. Alcian blue (pH 2.5)-PAS. $\times 1,000$

alkylating agent와 비슷한 항암작용을 하는 약제로 알려져 있다. Rozeneweig 등은 cis-platin이 정소종양을 위시하여 여러 충실성 종양인 난소, 방광 및 두경부의 악성 종양에 탁월한 효과가 있으나, 위장관, 신장, 청각 및 혈액에 독성으로 작용하여 부작용이 나타난다고 보고하였다⁶⁾.

cis-platin이 암세포에 세포독성 작용으로 작용

하는 기전은 여러 학자들에 의해 연구 발표되었는데, Howl 및 Gale는 mouse의 Ehrlich 복수 암세포에 cis-Platin을 200mg/kg으로 투여한 결과 암세포의 DNA 합성을 선택적으로 억제하여 암세포를 사멸시킨다고 하였고⁷⁾, Harder 및 Rosenberg는 인체 양막 AV₃ 세포배지에 cis-platin을 투여하고 약제에 농도에 따른 세포내 핵산 및 단백질

합성율을 조사한 결과, 저농도의 cis-platin은 DNA의 합성만을 억제하지만, 고농도 투여시에는 핵산 뿐만 아니라 단백질 합성도 억제된다고 보고 하였으며⁸⁾ Thomson 등은 cis-platin이 체내에서 aquion으로 변화되어 암세포내 DNA, 핵친화성인 질소원자와 황원자 특히 histidine 잔기의 methionie sulfur와 imidazole nitrogen, 핵산의 thymidine과 uridine을 제외한 purine과 pyrimidine염기의 nitrogen 등과 결합되어 암세포의 DNA 합성을 억제하는 항암 효과를 나타낸다고 보고하였다⁹⁾.

Drewinko 및 Gotilieb는 인체의 임파종 배양세포에 cis-platin을 투여한 결과 세포주기의 모든 과정에서 임파종 세포를 괴사시킨다고 보고하였고¹⁰⁾, Fichtinger-schepman 등은 DNA 이중나선 구조와 cis-platin의 교차결합은 cis-platin에 의하여 유발되는 세포독성의 대표적인 형태로서 cis-platin은 2개의 guanine 염기 사이에서 나타난다고 보고하였다¹¹⁾.

DeConti는 cis-platin을 정맥내로 투여하고 혈액내 반감기를 측정한 결과 투여 후 25~49분 만에 최초의 반감기가 측정되었고, 제 2차 반감기는 58~73시간에 나타난다고 하였으며, 투여된 약제의 약 90%는 혈액내 단백질과 결합되었으며, 약제의 분비는 투여 후 5일내에 투여량의 27~45%가 뇨를 통해서 배설된다고 하였다¹²⁾. Lange 등은 cis-platin을 여러 실험동물에 투여하고 약제가 농축되는 장기를 비교 조사한 결과, 신장에 가장 많이 농축되고, 난소 장관 등에도 소량 농축되나 뇌에서 가장 적게 농축된다고 하였다¹³⁾.

많은 연구자들에 의해 cis-platin이 인체의 충실성 종양에 탁월한 항암효과가 있음이 보고 되었으나, Schaeppi 등은 개에 cis-platin을 2.5mg/kg으로 정맥내 주사한 후에 관찰 한 실험에서 출혈성 장염, 임파조직과 골수의 세포감소증, 신손상, azotemia, 저염소혈증, 단백뇨, 저칼슘혈증, 급성신부전증, 췌장염 및 신근염이 유발된다고 보고

하였으며¹⁾, Kociba 등은 cis-platin에 의해 골수세포의 감소, 임파조직내 임파구의 감소와 신뇨관의 손상이 초래되었다고 보고하였다¹⁴⁾. Ward 및 Fauvie가 보고한 바에 의하면 백서에 cis-Platin을 3.8mg/kg으로 투여한 결과 24시간 경과후 대부분의 실험 백서에서 체중이 감소하였고 투여용량에 따라 2에서 7일후에 사망하였으며 생존한 동물의 체중은 약 15일 후에 정상체중으로 회복됨을 관찰하였다. 또한 사망한 백서의 조직소견으로는 괴사성 장염, 흉선위축, 임파조직내 임파구 감소, 골수세포의 감소 및 신손상이 관찰된다고 보고하였다¹⁵⁾. Dentino 등은 정소암 환자에게 cis-platin을 투여하는 과정에서 부작용으로 신독성이 나타남을 확인하였는데, 정소암 환자에게 cis-platindmf 20mg/m²으로 5일간 3주 간격으로 투여하고, 6개월 및 12개월 후 신조직을 관찰한 결과 신세뇨관의 팽대로 인한 퇴행성 변화, 신세뇨관 기저막의 비후, 약간의 간질 섬유화(interstitial fibrosis) 등을 관찰하였다고 보고하였다¹⁶⁾.

기관은 경부의 하부 및 흉강상종격동에 위치하는 연골성 및 막성관으로서 하부 호흡기로 공기를 전도하는 해부학적 구조로, 분비되는 점액질은 공기의 온도를 조절하며, 분진 및 미생물 등과 같은 환경오염 물질로부터 원위 호흡기를 보호하는 기능을 갖는 장기이다. Kelly 등에 의하면 조직학적으로 섬모세포, 점액세포, 쇄자세포, 미분화세포 및 신경내분비세포 등이 속한다고 하였다¹⁷⁾. Hansel 및 Moretti는 mouse의 기관상피에서 첨부표면이 부드럽고, 난원형의 핵이 기저부에 위치하며, 활면내형질세망의 세포가 세포질 첨부에 충만되어 있었고, 핵주위에는 조면내형질세망이 분포하며 중심부에 점액과립이 밀집되어 있는 무섬모세포를 다른 포유동물에서 배상세포에 해당된다고 보고하였고, 이를 Clara cell이라고 명명하였다¹⁸⁾. Rhodin 등에 의하면 기관 상피세포는 섬모세포와 무섬모세포의 비율이 5 : 1 정도이며 무섬모세포에는 배상세포, 장액세포, 쇄자세

포, 중간세포, Clara세포 및 신경내분비세포 등이 속하며 이중 배상세포가 무섬모세포의 대다수를 차지한다고 하였다¹⁹⁾.

기관에서 분비되는 점액질은 상피세포에 분포하는 배상세포 혹은 점액세포에서 주로 분비하며, Spicer 등은 설치류에서 점액 다당류를 중성과 산성으로 나누고 산성은 sulfa 점액질, bisulfa 점액질, hyaluronic acid 및 불확실한 산성 점액질로 세분하였다. 이러한 산성 점액 다당류는 alcian blue 및 PAS 염색반응이 매우 효과적이라고 하였으며, 주성 점액다당류는 alcian blue 및 PAS 염색에 적색 혹은 적자색으로 관찰되고 sulfa 산성 점액다당류는 수소이온농도 1.0이나 2.5에서 실시한 alcian blue 및 PAS 염색에 청색 혹은 청자색으로 나타난다고 하고 기타 산성 점액질은 수소 이온농도 2.5에서 실시한 alcian blue 및 PAS 염색에서 청색 혹은 청자색으로 염색되고 수소이온농도 1.0에서 실시한 염색에서는 적색 혹은 적자색으로 염색되었으며, 기관에서 배상세포의 점액질은 alcian blue 및 PAS 혼염에서 청자색으로 염색된다고 보고하였다²⁰⁾. Filipe 등은 위 장관은 부위에 따라 분비되는 점액질 조성이 다르며, 정상적으로 위에서는 중성 점액질, 소장에서는 중성 점액질과 sialomucin이 분비되며 종양이 일어난 병적인 상태에서는 점액질 조성이 변화하여 진단으로 이용이 가능하다고 하였다²¹⁾.

본 실험에서 백서기관의 배상세포는 상피세포층 섬모세포 사이에서 드물게 관찰되었고, 대조군 백서의 배상세포는 alcian blue(pH 2.5) 염색에서는 중등도의 청색으로 염색되고, alcian blue(pH 1.0) 염색에서는 약한 청색으로 염색되었다. cis-Platin 투여군에서 1일, 3일, 1주일 경과군에서는 상피세포층의 침부는 강한 청색으로 염색되었으며, 상피세포층의 침부 및 중간부에 중등도의 적색 혹은 약한 적색으로 염색되는 과립이 관찰되었으며, 특히 1주일 경과군에서는 보다 잘 관찰되었다. 2주일 경과군에서는 배상세포는 다시

강한 청자색 혹은 중등도의 청자색으로 염색되고 상피세포층의 침부에는 미약한 적색으로 염색되는 과립이 관찰되었으며, 3주일 경과군의 배상세포는 강한 청색 혹은 중등도의 청자색으로 염색되었고, 상피세포층 침부 및 중간부에 중등도의 적색 혹은 약한 적색으로 염색되는 과립이 관찰되었다. 이상과 같은 결과는 cis-platin 투여 후 초기에는 세포내 독성작용으로 작용하여 alcian blue 친화성을 나타내는 산성 점액질의 양이 증가하다가 시간이 경과함에 따라 산성 점액질의 양이 감소하는 것으로 관찰되었다.

V. 결 론

cis-Diamminedichloroplatinum(II)(cis-platin)은 세포내 핵산 및 단백질 합성을 억제하여 암세포의 증식 및 성숙을 억제하나 정상세포에도 영향을 미쳐 부작용을 유발하는 것으로 알려져 있다. 이에 저자들은 이 실험에서 백서에 약제를 투여한 후 정상 기관점막세포에서의 변화를 관찰하고자 세포분비 양상을 관찰하였다. cis-platin 투여후 기관상피세포내 점액질 조성의 변화에 대하여 시간대별로 광학현미경으로 관찰하여 초기에는 산성점액질의 양이 증가하다가 시간경과에 따라 기관상피세포내 산성 점액질의 양이 점차 감소함을 관찰하였고 이는 정상세포가 cis-platin에 의하여 손상후 점차 회복되어 지는 양상으로 생각되어진다.

References

1. Schaeppi U, Heyman IA and Fleischman RW : cis-Diaminedichloroplatinum(II) ; pre-clinical toxicologic evaluation of intravenous injection in dogs, monkeys and mice. *Toxi-*

- col Appl Pharmacol, 1973; 25: 230-241.
2. Fleischman RW, standnicki SW, and Ethier MF: *Ototoxicity of cis-Diaminedichloroplatinum (II) in the guinea pig. Toxicol Appl Pharmacol, 1975; 33: 320-332.*
 3. Kumune S, Asakuma S and Anow JB: *Pathophysiology of the ototoxicity of cis-Diaminedichloroplatinum(II) in male rat. Cancer chemothe Rep 1971; 55: 1-8.*
 4. Dennis CD, Don H and Teresa L: *Cyst formation in rat kidney induced by cis-Diaminedichloroplatinum(II) administration. Lab Invest, 1980; 45: 260-268.*
 5. Choie DD, Longnecker DS and copley MP: *Cytotoxicity of cis-Platin in rat intestine. Toxicol Appl Pharmacol, 1981; 60: 354-359*
 6. Rosenberg B: *Possible mechanisms for the antitumor activity of platinum coordination complexes. Cancer Chemother Rep, 1975; 59: 589-598.*
 7. Howle JA and Gale GR: *cis-Diaminedichloroplatinum(II): persistent and selective inhibition of deoxyribonucleic acid synthesis in vivo. Biochem pharmacol, 1970; 19: 2757-2762.*
 8. Harder HC and Rosenberg B: *Inhibitory effects of anti-tumor platinum compounds on DNA, RNA and protein synthesis in mammalian cells in vitro. Int J Cancer, 1970; 6: 207-216.*
 9. Thomson AJ, Williams RJP and Reslova S: *The chemistry of complexes related to cis-Diaminedichloroplatinum(II). As antitumor drug. Structure bonding, 1972; 11: 1-45.*
 10. Drewinko B and Gottlieb JA: *Action of cis-Diaminedichloroplatinum(II) at the cellular level. Cancer Chemother Rep, 1975; 59: 665-673.*
 11. Fichtinger-Schepman AMJ, Lohman PHM and Reedjk J: *Detection and quantification of adducts formed upon interaction of cis-Diaminedichloroplatinum(II) with DNA by anion exchange chemotherapy after enzymatic digestion. Nucleic Acids Res, 1982; 10: 5345-5356.*
 12. DeConti RC, Toftness BR, Lange RC et al: *Clinical and pharmacological studies with cis-Diaminedichloroplatinum(II). Cancer Res, 1973; 33: 1310-1315.*
 13. Lange RC, Spender RP and Harder HC: *THE antitumor agent ^{193m}Pt and ^{195m}Pt. J nucle Med, 1973; 14: 191-195.*
 14. Kociba RJ and Sleight SD: *Acute toxicologic and pathologic effects of cis-Diaminedichloroplatinum(II) in male rat. Cancer Chemother Rep, 1971; 55: 1-8.*
 15. Ward JM and Fuvie KA: *The nephrotoxic effects of cis-Diaminedichloroplatinum(II) in male rats. Toxicol Appl Pharmacol, 1976; 38: 535-547.*
 16. Dentino M, Luft FC and Yum MN: *Long term effects of cis-Diaminedichloroplatinum (II) on renal function and structure in man. Cancer(Phila), 1978; 41 :1274-1281.*
 17. Kelly DE, Wood RL and Ender's AC: *Bailey's textbook of microscopic anatomy, 18th ed, Williams G Wilkins Co, pp 568-570, 1984.*
 18. Hansell MM and Moretti RL: *Ultrastructure of the mouse epithelium. J Morph. 1969; 128: 159-170.*
 19. Rhodin JAG: *Ultrastructure and function*

- of the human tracheal mucosa. Am Rev Resp Dis, 1966; 3: 15-93.*
20. Spicer SS: *Histochemical differentiation of mammalian mucopolysaccharide. Ann NY Acad Sci, 1963; 106(Art): 379-388.*
21. Filipe MI: *The composition and structure of mucus in the small and large intestine (symposium on mucus). Gut, 1971; 12: 418.*