

Türkiye Ekopatoloji Dergisi

Turkish Journal of Ecopathology

Editör- Editor

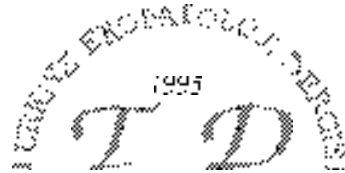
Prof. Dr. M. Şerefettin Canda

Yayın kurulu - Editorial board

Prof. Dr. Çiçek Bayındır (İstanbul)	Prof. Dr. Ümit D. Acar (İzmir)
Doç. Dr. Ümit Bayol (İzmir)	Prof. Dr. Atila Akkoçlu (İzmir)
Prof. Dr. Tülay Canda (İzmir)	Prof. Dr. M. Niyazi Alakavuklar (İzmir)
Prof. Dr. Reyhan Eğilmez (Mersin)	Prof. Dr. Altınay Bilgiç (İzmir)
Prof. Dr. Yıldız Erhan (İzmir)	Prof. Dr. Oğuz Dicle (İzmir)
Prof. Dr. Gülçin Erseven (İstanbul)	Prof. Dr. Özcan Gökçe (Afyon)
Prof. Dr. Fahrettin Göze (Sivas)	Prof. Dr. Ali Günerli (İzmir)
Prof. Dr. Cemal Gündoğan (Erzurum)	Prof. Dr. Ataman Güre (İzmir)
Prof. Dr. Özden Günel (İzmir)	Prof. Dr. Ömer Harmancıoğlu (İzmir)
Prof. Dr. Ali Rıza Kandiloğlu (Manisa)	Prof. Dr. Hasan Havıçcıoğlu (İzmir)
Prof. Dr. Şeyda Karaveli (Antalya)	Prof. Dr. Münir Kınay (İzmir)
Prof. Dr. Gamze Mocan Kuzey (Ankara)	Prof. Dr. Ziya Kırkalı (İzmir)
Prof. Dr. Leyla Memiş (Ankara)	Prof. Dr. Nezih Oktar (İzmir)
Prof. Dr. İbrahim Öztekin (İstanbul)	Prof. Dr. Nur Olgun (İzmir)
Prof. Dr. H. Uğur Pabuççuoğlu (İzmir)	Prof. Dr. Banu Önvural (İzmir)
Prof. Dr. Aydın Sav (İstanbul)	Prof. Dr. Esin Emin Üstün (İzmir)
Prof. Dr. Gül Yüce (İzmir)	Prof. Dr. Emel Tümbay (İzmir)

Bu sayının danışma kurulu - Advisory board of this issue

Prof. Dr. M. Şerefettin Canda	Prof. Dr. H. Uğur Pabuççuoğlu
Prof. Dr. Tülay Canda	Doç. Dr. Özgül Sağol
Prof. Dr. Çiçek Bayındır	Doç. Dr. Selman Sökmen
Prof. Dr. Özcan Gökçe	Doç. Dr. Sülen Sarıoğlu
Prof. Dr. Özden Günel	Prof. Dr. Zeliha Tunca
Prof. Dr. Ali Günerli	Prof. Dr. Rifat Yalın
Doç. Dr. Erdener Özer	



Cilt 7
Volume 7

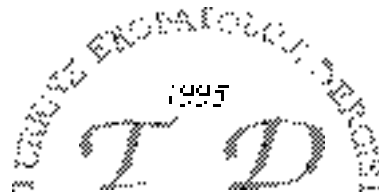
Sayı 1-2
Number 1-2

Ocak-Nisan 2001
January-April 2001

ISSN - 1300 - 7939

Türkiye Ekopatoloji Dergisi

Turkish Journal of Ecopathology



Cilt 7
Volume 7

Sayı 1-2
Number 1-2

Ocak-Nisan 2001
January-April 2001

Türkiye Ekopatoloji Dergisi - Turkish Journal of Ecopathology

ISSN 1300 - 7939

Sahibi - Owner

İzmir Onkoloji Hastanesi ve Ekopatoloji Derneği - *The Society of Ecopathology and İzmir Oncology Hospital*

Editör- Editor

Prof. Dr. M. Şerefettin Canda

Yayın Kurulu - Editorial Board

Prof. Dr. Tülay Canda, Prof. Dr. H. Uğur Pabuççuoğlu, Prof. Dr. Özcan Gökçe, Prof. Dr. Oğuz Dicle

İletişim Yeri - Correspondence Address

Ali Çetinkaya Bulvarı, 68/53 35 220 Alsancak - İzmir Tel: (0232) 422 50 07 Fax: (0232) 234 55 34

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, 35 340 İnciraltı - İzmir
Tel: (0232) 259 59 59/3402 - 3403, (0232) 279 22 20, Fax: (0232) 277 72 74, (0232) 259 05 41
e-mail: mscanda@lycos.com, serafettin.canda@deu.edu.tr, tulay.canda@deu.edu.tr

Türkiye Ekopatoloji Dergisi TÜBİTAK Türk Tıp Dizini'ne girmiştir.

**META Basım, META Press, Tel: (0232) 342 75 24 35 100 Bornova - İzmir
İzmir - 2001**

Yayın yönetmeninden;

1995'den bu yana düzenli olarak yayınlanan *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* (TEPD / TJEP) 7. Cildinin ilk sayılarını da tamamlamış bulunmaktayız "Tr Ekopatol Derg / Tr J Ecopathol 2001; 7(1-2): 1-70".

Türkiye Ekopatoloji Dergisi'nin 7. İzmir Güncel Tıp Günleri çerçevesinde düzenlediği **"1. Türkiye Ekopatoloji Kongresi"** 20-23 Nisan 2001 günlerinde ve **"uluslararası katılımlı"** olarak, Güven 2. Bahar Sağlıklı Yaşam Merkezi, Sığacık-Seferihisar, İzmir'de gerçekleştirilmiştir. İlk kez, "ulusal düzeyde" düzenlenen bu kongrenin ana konusu **"Türkiye'de 2000'li yıllarda güncel ve olası asbestozis ve mezotelyoma sorunu"** dur.

"Tr Ekopatol Derg"nin bu sayısında ikisi deneysel, ikisi İngilizce yazılmış 7 araştırma makelesi vardır. Bunların ikisi Manisa (CBÜTF), ikisi Bornova-İzmir (EÜTF), birisi Eskişehir (OGÜTF), birisi de Elazığ (FÜTF)'dan gelmiştir. Olgu sunumları 4 adet olup, bunlar da İnciraltı-İzmir (DEÜTF), Bornova-İzmir (EÜTF), Eskişehir (OGÜTF), Edirne (TÜTF)'den gelmiştir. Ayrıca, derleme niteliğinde bir makele Mersin (MÜTF)'den gelmiş olup güncel olarak "Prostat kansinomlarında tanısız ipuçları ve ayırıcı tanı" konusunu işlemektedir.

I. Türkiye Ekopatoloji Kongresi'nde, Mezotelyoma Patogenezi'ne ilişkin güncel bilgileri sunan İstanbul Üniversitesinden Prof. Dr. Dilek Yılmazbayhan'ın konuşmasının bir özeti ile İsveçli konuşmacı Prof. Dr. Gunnar Hillerdal'ın "Türkiye'de çevresel asbestoz ve uluslararası deneyim" konusundaki konuşmasının İngilizce özeti de bu sayıda yer almıştır.

I. Türkiye Ekopatoloji Kongresi (20-23 Nisan 2001, Seferihisar-İzmir) ile Ege Patoloji Derneği Nöropatoloji Slayt Semineri (10 Mayıs 2001, İzmir)'ne ilişkin izlenimleri de derginin son bölümünde bulabilirsiniz.

"Tr Ekopatol Derg"nin bu sayısının çıkmasında emeği geçen herkese, özellikle bilimsel danışmanlık görevini üstün bir biçimde yapan meslektaşlarımıza, basım işlerinde değerli katkılarından dolayı META Basımevi'ne ve Olcay Sütüven'e içten teşekkürlerimi sunarım.

2001 yılının Ülkemize ve insanlığa sağlık, huzur ve aydınlık günler getirmesini dilerim. Saygılarımla.

Haziran 2001, İnciraltı-İzmir

Prof. Dr. M. Şerefettin Canda

Derginin bu sayıdaki danışmanları: M. Şerefettin Canda, Tülay Canda, Özcan Gökçe, Özden Günel, Ali Günerli, Erdener Özer, H. Uğur Pabuççuoğlu, Özgül Sağol, Selman Sökmen, Sülen Sarioğlu, Zeliha Tunca, Rifat Yalın.

İÇİNDEKİLER - CONTENTS

The effect of single dose subcutaneous injection of Tamoxifen on long bones of rats Tek doz subkutan Tamoksifen enjeksiyonunun sıçan uzun kemikleri üzerine etkisi <i>M.Y. Erhan, A. Sakarya, H. Aydede, M. Kapkaç, G. İçöz, A. Eldem, E. Özdedeli, O. Özbal, Y. Erhan</i>	1
Results of the surgical treatment of pulmonary hydatidosis in Ege University Medical Faculty Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde akciğer kist hidatid hastalığının cerrahi sağaltım sonuçları <i>A. Çakan, U. Çağırıcı, A. Veral, Ö. Bilkey</i>	7
Deneysel intestina I enflamasyonda $\alpha 2$ agonisti Clonidin'in gastrointestinal motiliteye etkisinin araştırılması The effect of Clonidine, an $\alpha 2$ agonist, on gastrointestinal motility in experimental intestinal inflammation <i>Y. Erhan, A. Sakarya, H. Aydede, C. Çiftdoğan, O. Zekiöglü, A.E. Atıcı</i>	11
Acil servise başvuran psikiyatrik hastaların ve psikiyatrik yardım alma durumlarının araştırılması Investigation of psychiatric patients admitting to emergency department and their psychiatric support status <i>M. Pekdemir, Ü. Ergene, Ç. Bola, J. Fowler</i>	16
Formalin ve B5 fiksasyonunun glomerül alan ölçümüne etkisinin araştırılması: Morfometrik bir çalışma The effects of formaline and B5 fixation on glomerular area: A morphometric study <i>S. Şen, O. Zekiöglü, A.F. Okuducu, G. Aşçı</i>	21
Eskişehir y öresinde apendektomilerde izlenen patolojik bulguların araştırılması The prevalence and histopathologic features of appendiceal diseases in Eskişehir region <i>S. Kabukcuoğlu, K. Bildirici, N. Tel, Ü. Öner, Ö. Paşaoğlu, S. Işıksöy, B. Yaşar, S.S. Özalp</i>	25
Petrol istasyonlarında çalışan pompa işçilerinde benzene bağlı hematotoksisite The hematotoxicity of benzene in pump employees at petroleum stations <i>E. T. Elkıran, B. Aygen</i>	33
Türkiye'de asbestozis ve mezotelyoma sorunu ile 5 olgunun sunumu The asbestosis and mesothelioma problem in Turkey and report of the 5 cases <i>M.Ş. Canda, M. Güray, A. Neşe Topal, G. Görücü</i>	37
Sitomegalo virüs özofajiti: 3 olgu sunumu Cytomegalovirus esophagitis: Report of 3 cases <i>S. Şen, M.B. Alkanat O. Zekiöglü, H. Toz, S. Duman, C. Yıldız</i>	41
Kikuchi-Fujimoto hastalığı: Olgu sunumu Kikuchi - Fujimoto disease: A case report <i>V. Aslan, K. Bildirici, Ö. Eren, Z. Gülbaş</i>	46
Mide stromal tümör olgusu A case of stromal tumor of stomach <i>Ü. Yalçınkaya, Ş. Altaner, G. Aktaş, L. Doğanay, A.K. Kutlu</i>	49
Mezotelyoma patogenezi The pathogenesis of the mesothelioma <i>D. Yılmazbayhan</i>	53
Environmental asbestos in Turkey and the international experience Türkiye'de çevresel asbestoz ve uluslararası deneyim <i>Gunner Hillerdal</i>	57
Prostat karsinomlarında tanısal ipuçları ve ayırıcı tanı Diagnostic clues and differential diagnosis in prostate carcinoma <i>D. Düşmez</i>	61
I. Türkiye Ekopatoloji Kongresi (20-23 Nisan 2001, Sığacık-Seferihisar, İzmir)'nin ardından <i>M.Ş. Canda</i>	67

The effect of single dose subcutaneous injection of Tamoxifen on long bones of rats

Tek doz subkutan Tamoksifen enjeksiyonunun sıçan uzun kemikleri üzerine etkisi

M. Yamaç Erhan¹ Aslan Sakarya¹ HasanAydede¹ Murat Kapkaç²
Gökhan İçöz² Ahmet Eldem² Emin Özdedeli² Orhan Özbal² Yıldız Erhan³

¹ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Manisa

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

Summary

Objective: Tamoxifen is a non-steroid antiestrogen which has a capacity of binding to estrogen receptors. In addition to this effect, it has been claimed that tamoxifen acts like estrogen agonist on the skeletal system. Because of trabecular bone loss occurs rapidly in response to estrogen deficiency in women and animals, the present histomorphometric study was undertaken to determine the effect of tamoxifen on trabecular bone loss in the femur of mature ovariectomised (OVX) rats.

Materials and methods: Thirty young mature rats were used and they were divided into four groups. Sham operation (only laparotomy) in the first group on eight rats and bilateral oophorectomy in the second group of five rats were performed. Saline was given to the rats in the first and second groups as placebo. Ovariectomy and sham operation were performed on eight and nine rats in the third and fourth groups. Tamoxifen was given to the rats in these last two groups on the postoperative seventh day as 5mg in single dose subcutaneously after slightly dissolving it in saline and then, all rats were sacrificed on the 28th day of investigation. Bones obtained from femur were stained after decalcification procedure. Trabecular bone volume was calculated by point counting method.

Özet

Giriş ve amaç: Tamoksifen östrojen reseptörlerine bağlanabilen non-steroid bir antiöstrojendir. Bunun yanında tamoksifenin iskelet sistemi üzerine östrojen agonisti etkileri olduğu ileri sürülmektedir. Kadınlarda ve hayvanlarda östrojen yokluğuna yanıt olarak hızla trabeküler kemik kaybı gelişmektedir. Bu histomorfometrik çalışma overleri çıkarılmış sıçanların femur kemiklerindeki trabeküler kemik kaybına tamoksifenin etkisini belirlemek amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmada 30 sıçan 4 guruba ayrılmıştır. Birinci guruptaki 8 deneğe sham operasyon uygulanırken ikinci guruptaki 5 sıçana bilateral ooferektomi işlemi yapılmıştır. Birinci ve ikinci guruptaki deneklere plasebo olarak serum fizyolojik uygulanmıştır. Üçüncü guruptaki 8 sıçana da bilateral ovariektomi işlemi uygulanırken dördüncü guruptaki 9 deneğe de sham operasyon yapılmıştır. Üçüncü ve dördüncü guruptaki ratlara postoperatif 7. günde tamoksifen subkutan yoldan verilmiş ve tüm denekler çalışmanın 28. gününde feda edilmişlerdir. Deneklerden alınan femur kemiği örnekleri dekalsifikasyon işleminden sonra boyandı ve trabeküleri kemik hacmi kaybı nokta sayma yöntemi ile hesaplandı.

Results: Median relative trabecular bone volume (MRTBV) was found as 0.44 . After oophorectomy, it decreased to 0.26 and this was statistically significant. MRTBV was 0.47 in rats to which tamoxifen was given after sham operation.

Conclusion: Tamoxifen has an estrogen agonistic effect on skeletal system. Additionally, it was shown that tamoxifen given in single dose subcutaneously did not decrease MRTBV and it has been thought that this was probably accomplished by the osteoclastic inhibitor effect of tamoxifen.

Key words: Bone, Tamoxifen, Ovariectomy, Histomorphometry

An antiestrogenic agent does not cause uterine growth, but tamoxifen has estrogenic effects on endometrium thus causing to increase the risk of endometrial hyperplasia and carcinomas (1). In Royal Marsden study, no preventive effect of tamoxifen for breast cancer with a positive family history could have been demonstrated, contrary these findings NSABP-p1 study showed 45 % reduction in breast cancer in healthy women receiving tamoxifen versus placebo (2). Some randomized clinical trials revealing this preventive effect are ongoing. Tamoxifen has found widespread use clinically as an adjuvant in the treatment of breast cancer as well as for its prevention in those at high risk (3-5). Moreover, it has the advantage of having few clinical side-effects. Concern has been raised, however, that estrogen deprivation resulting from tamoxifen may in itself be associated with problems in women treated for long periods. These include a predisposition to osteoporosis and fracture, and loss of the protection against the development of atherosclerotic cardiovascular disease suffered by women who menstruate normally (6, 7) or are treated after the menopause with hormone replacement (8). Recently, the treatment of young growing and mature ovariectomized (OVX) rats with tamoxifen was shown to prevent the bone histomorphometric (9, 10) and bone mineral (11) changes that follow OVX. The skeletal action of tamoxifen alone and the interaction between tamoxifen and estrogen may lead to an increased understanding of the mechanism of action of estrogen on bone cell metabolism (12). Clomiphene citrate administered chronically was shown to preserve cortical bone thickness, measured radiographically, and to maintain total body calcium in ovariectomized rats

Bulgular: Medyan rölatif trabeküler kemik hacmi 0.44 olarak saptandı. Ooferektomiden sonra bu oran istatistiksel olarak anlamlı şekilde 0.26'ya düştü. Medyan rölatif trabeküler kemik hacmi sham operasyondan sonra tamoksifen uygulananlarda 0.47 olarak bulundu.

Sonuç: Tamoksifenin iskelet sistemi üzerine östrojen agonisti etkisi vardır. Ek olarak subkutan tek doz verilen tamoksifen ile medyan rölatif trabeküler kemik hacminin azalmadığı gösterilmiştir, bunun tamoksifenin osteoklastik aktiviteyi inhibe etmesi ile oluşabileceği düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: Kemik, tamoksifen, ovariektomi, histomorfometri

(13), but to reduce total bone mass in fetal rabbits (14). At high doses, tamoxifen and clomiphene demonstrated to inhibit resorption of fetal bones in culture in response to parathormone (PTH), prostaglandin E₂, or 1,25 dihydroxyvitamin D₃ (15). These findings indicate that bone cells may respond directly to antiestrogens. Tamoxifen and clomiphene, however, did not alter bone resorption in the absence of these agents. Previously, it was shown in OVX rats that formation and resorption of cortical bone are enhanced and that the increased turnover is diminished by estrogen and tamoxifen (16, 17). Thus, tamoxifen has potent effects as an estrogen agonist on cortical bone (18, 19). Although clomiphene has been shown qualitatively by radiography to preserve trabecular bone in OVX rats, the extent of protection has to be examined or verified by histomorphometry. Because of trabecular bone loss occurs rapidly in response to estrogen deficiency in women and animals (10), the present histomorphometric study was undertaken to determine the effect of tamoxifen on trabecular bone loss in the femur of OVX rats.

Materials and Methods

Animals : Fourty young-female Wistar rats, 150-200 grams, were obtained from Experimental Research Laboratories at Aegean University Medical School and they were equally divided into four groups in terms of number. The animals were maintained in individual hanging wire cages and were given food and water ad libitum. The diet was a standard lab chow, consisting of 0.6 % calcium and 0.6 % phosphorus.

Experiments: Four groups were formed to compare the effects of ovariectomy and treatment with tamoxifen on

trabecular bone in the femur metaphysis. The dose of tamoxifen (10), the route of administration and the date of sacrifice depended upon the pharmacodynamic of tamoxifen. All operations were performed under ether anesthesia by utilizing aseptic technique. Two, five, two and one rats were dead during follow-up in the first, second, third and fourth groups, respectively.

First group consisted of eight sham-operated rats and they received saline as placebo. In the second group, five OVX rats received saline as placebo. In the third group, eight ovariectomised rats received tamoxifen. In the fourth group, nine sham-operated rats received tamoxifen.

In this present study, 5 mg Tamoxifen was given on the seventh postoperative day after dissolving it slightly in 0.9 % NaCl solution. Saline was also given on the same postoperative day as placebo. Four weeks after the surgery, the animals were sacrificed by ether overdosage. The femur were removed and placed in 3 % AgNO₃ solution for 24 hours period and then, in neutral buffered 10 % formalin for subsequent histological processing. To evaluate the effects of OVX, the uteri and fallopian tubes were dissected and removed.

Histological procedure: After fixation for a minimum of 48 h, the femoral bones were decalcified with 10 % formic acid for 18-20 h. The decalcified bones were bisected along their longitudinal axis by means of a flat-edged scalpel blade, dehydrated in a graded series of ethanol, and infiltrated and embedded in paraffin. Sections were cut in the midline of the femoral metaphysis at an indicated thickness of 6 µm with Reichart microtome and stained by Haematoxilen-Eosin.

Histomorphometry: Histomorphometric procedures were performed with a scale of 25 points (Zeiss I ocular piece). This scale was drawn on a transparent acetate sheet of 19.5 cm in diameter by depending upon its original. The image of the specimens were displayed on a special microscope having a screen of 19.5 cm in diameter named Vizopan. After replacing a transparent acetate sheet over the screen of Vizopan, all quantitative measurements were obtained (20). Because of the difficulty of distinguishing the border of cortical and trabecular bone, all measurements were taken in an area of at least one microscopic field far from cortical bone. Measurements related with trabecular bone volume were carried out by using a magnification of x10 within an average of three field. At least three measurements

were obtained by changing the screen 30 degrees. Relative trabecular bone volume (RTBV) was calculated as in this formula:

$$\frac{\text{Number of points correspondent to bone trabecules in one microscopic field}}{\text{Total bone area (trabecular bone + bone marrow)}} = 25$$

225 points were counted in each animal in order to minimize experimental error. Statistical analysis data were analyzed by Mann-Whitney test.

Results

Osteoid was seen in pink colour in sections stained by Haematoxilen-Eosin and away from trabecular calcification border, it was stained black. In sections placed in AgNO₃ for a long time, all trabecules were stained black because of the displacement of much of silver with calcium in trabecules (Figure 1, 2).

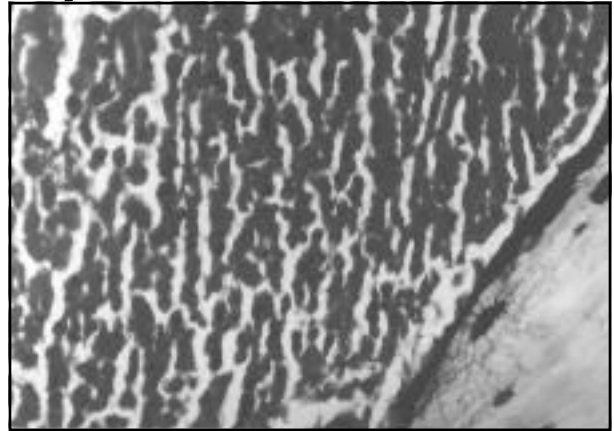


Figure 1. Bone tissue, calcification margin indicated with black stripes in the lower right. HEx440

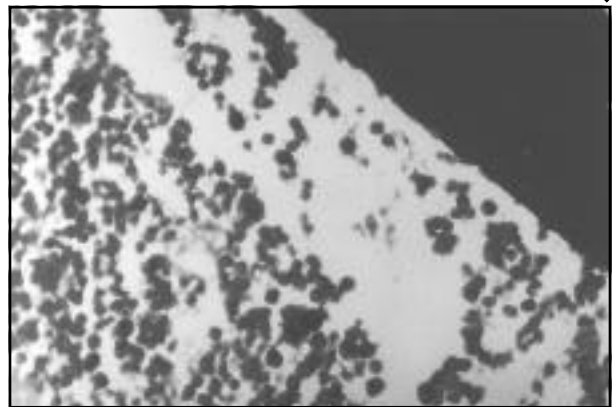


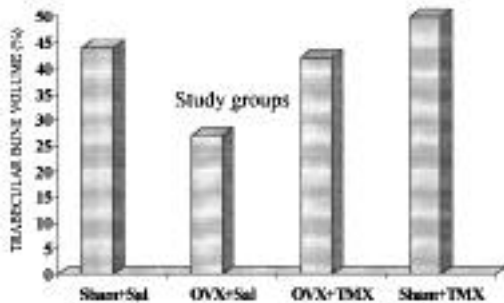
Figure 2. Trabecular bone indicated in black in the lower left. HEx440

In the first group, mean relative trabecular bone volume (MRTBV) was 0.41-0.53. Total mean relative trabecular bone volume (TMRTBV) was 0.44.

In the second group, MRTBV was 0.24-0.30 and TMRTBV was 0.26. When these two groups compared, it was decided that OVX decreased trabecular bone volume importantly ($p < 0.0043$). MRTBV was 0.36-0.50 and TMRTBV was 0.42 in the third group. This value was similar with the value in control group. But trabecular bone volume of the third group was significantly different from the second group ($p < 0.0034$).

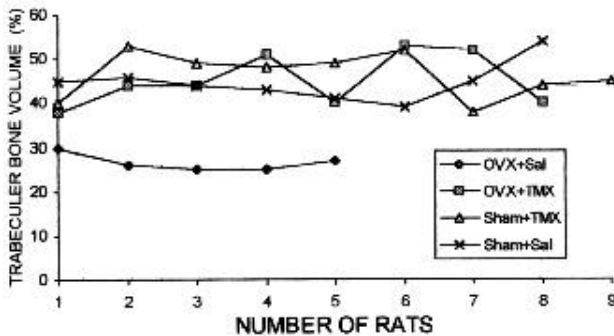
In the fourth group, the mean relative trabecular bone volume was 0.38-0.53 and the total mean relative trabecular bone volume was 0.47. This value was significantly higher than the values in the first and third groups. When this group was compared with the second group, the difference was found statistically significant ($p < 0.0043$) (Table I, II, III).

Table I. Total mean relative trabecular bone volume (TMRBV) in the study groups.



OVX : Ovariectomy Sham : Sham operated
TAM : Tamoxifen Sal : Saline

Table II. Mean relative trabecular bone volume (MRTBV) in all groups and significantly depressed values in rats with ovariectomy



Sham : Sham operated TMX : Tamoxifen
Sal : Saline OVX : Bilateral ovariectomy

Table III. Comparison of the study groups and the p values.

p value	OVX+TMX	Sham+Sal	OVX+Sal	Sham+TMX
OVX+TMX	-	0.1779	0.0034	0.2685
Sham+Sal	0.1179	-	0.0043	0.7929
OVX+Sal	0.0034	0.0043	-	0.0043
Sham+TMX	0.2685	0.7929	0.0043	-

Ovx : Ovariectomy Sham : Sham operated
TAM : Tamoxifen Sal : Saline

Discussion

It is generally believed that the nonsteroidal compound tamoxifen is an antiestrogen, and this property has provided the rationale for its use as adjunctive therapy in breast cancer. Tamoxifen is a widely used selective estrogen receptor modulator in women with breast cancer, which has been shown an agonistic profile in bone. Additionally, tamoxifen exhibits agonistic activity on endometrium and has been suggested an oncogenic potential on that tissue (21). In a recent study tamoxifen was shown to reduce fractures due to osteoporosis significantly (22) and it may have beneficial effects on bone mineral density. But unfortunately, similar to estrogens, it increases the incidence of venous thromboembolism (23). In animal studies, however, marked differences have been observed between species in the response of the same end organ to tamoxifen, with its spectrum of activity varying from that of a full estrogen agonist to one of a pure antagonist (18).

The cortical bone in a rat long bone originates predominantly from periosteal addition. As shown in this and earlier studies (19), estrogen is a potent inhibitor of radial growth in OVX rats.

The effects of tamoxifen treatment on trabecular bone volume are difficult to be interpreted by the known histopathological examinations. Especially for the lesions with characterised by a decrease in bone volume, histomorphometry is a method of examination. In order to obtain reliable results, trabecular bone architecture should be distinguished. Therefore, osteoid and mineralized bone proportion is important for the distinction between osteoporosis and osteomalasia. Osteoid is generally seen on the surface of trabecular bone as a strictly limited pink bone. But in osteomalasia, the pale

pink osteoid is observed within the whole trabecular bone (24).

For understanding the effects of tamoxifen completely, it is best to examine skeletal alterations in ovarian insufficiency. Previous studies indicated that ovariectomy produced an increase in the turnover of trabecular volume (25). However, it was not clear from this investigation whether the resulting loss of bone mass was caused by resorption of existing trabeculae, diminished formation, or both. Later, findings of some authors provide evidence that trabecular bone mass is lost after OVX in rats and support the results of previous investigations (10, 25).

In this experimental study, OVX decreased trabecular bone significantly ($p < 0.0043$). The value was lower than the values of trabecular bone volume in the first, third and fourth groups (sham operated, tamoxifen and placebo controls) and this difference was statistically significant. When ovariectomized rats were treated with tamoxifen, the changes in trabecular bone and osteoclast number and activity resulting from OVX were entirely prevented (10). Our findings paralleled to this suggestion. Trabecular bone volume was 0.42 in OVX rats treated by tamoxifen. In other words, trabecular bone volume in this group reached the fourth group (0.47) which were sham-operated and treated by tamoxifen. Thus, the nonsteroidal antiestrogen tamoxifen is a potent estrogen

agonist particularly on trabecular bone. Since the decline in bone mass associated with ovarian hormone deficiency involves primarily trabecular bone, the effectiveness of tamoxifen in preventing this loss is potentially of great value.

Tamoxifen and 17 β -estradiol showed additive effects of increased trabecular bone in both OVX and sham-operated rats (10). In this present study, the increase in trabecular bone volume of sham-operated rats treated by tamoxifen emphasized the findings of Turner et al (10).

Ovariectomy produced a marked increase in osteoclast number and the percentage of trabecular surface covered by osteoclasts and it was shown that the protective effect of tamoxifen on the skeleton of ovariectomized rats was mediated by inhibition of increases in osteoclast number and activity produced by ovariectomy (10).

The mechanism by which tamoxifen inhibits bone resorption is unclear (10). In present study, 5 mg tamoxifen which was injected sc as a single dose in slightly diluted in saline created a protective effect over skeletal system in the OVX+ tamoxifen and the sham operated + tamoxifen groups. This single high dose sc injection (5 mg) of tamoxifen has suggested that tamoxifen may have a direct effect on osteoclasts by inhibiting osteoclastic activity.

References

1. Carlson RW. Scientific review of tamoxifen. Overview from a medical oncologist. *Semin Oncol* 1997; 24 (Suppl 1): S1 151- S1 7.
2. Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 11: 98-101.
3. Legha S S. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *Ann Intern Med* 1988; 109: 219-228.
4. Cuzick J, Wang DY, Bulbrook RD. The prevention of breast cancer. *Lancet* 1986; 1: 83-86.
5. Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer the Scottish trial. Report of the Breast Cancer Trials Committee. Scottish Cancer Trials Office (MEC), Edinburgh *Lancet* 1987; 2: 171-175.
6. Hazzard WR. Atherogenesis: Why women live longer than men. *Geriatrics* 1985; 40: 42-51.
7. Wingard DL. The sex differential in morbidity mortality and life style. *Ann Rev Public Health* 1984; 5: 433-458.
8. Bush TL, Barrett-Connor E. Noncontraceptive estrogen use and cardiovascular disease *Epidemiol Rev* 1985; 7 89-104.
9. Turner RT, Wakley GK, Hannon KS, Bell NH. Tamoxifen prevents the altered bone turnover resulting from ovarian hormone deficiency. *J Bone Mineral Res* 1987; 2: 449-456.
10. Turner RT, Wakley GK, Hannon KS, Bell NH. Tamoxifen inhibits osteoclast mediated resorption of trabecular bone in ovarian hormone deficient rats. *Endocrinology* 1988 122: 1146-1150.
11. Jordan VC, Phelps E, Lindgren JV. Effects of antiestrogens on bone in castrated and intact female rats. *Breast Cancer Res Treat* 1987; 10: 31-35.
12. Moon LY, Wakley GK, Turner RT. Dose-dependent effects of tamoxifen on long bones in growing rats: Influence of ovarian status. *Endocrinology* 1991; 129: 1568-1574.

13. Beal PT, Mirsa LK, Yourg RL, Spjut HJ, et al. Clomiphene protect against osteoporosis in the mature ovariectomized rat. *Calcif Tissue Int* 1984; 36: 123-125.
14. Souma JA, Marshall LD, Abdul-Darim RW. The effect of cis and trans clomiphene citrate on the collagen content of fetal bone. *Toxicol Appl Pharmacol* 1972; 23: 339-343.
15. Stewart PJ, Stern PH. Effects of the antiestrogen tamoxifen and clomiphene on bone resorption in vitro. *Endocrinology* 1986; 118: 125-131.
16. Turner RT, Wakley GK, Hannon KS, Bell NH. Tamoxifen prevents the skeletal effects of ovarian hormone deficiency in rats. *J Bone Mineral Res.* 1987; 2: 449.
17. Wakley GK, Hannon KS, Bell NH, Turner RT. Tamoxifen prevents the skeletal effects of ovarian hormone deficiency in rats. *Clin Res* 1987; 35: 159 (abstract).
18. Li X, Takahashi M, Kushida K, Koyama S, et al. The effect of tamoxifen on bone metabolism and skeletal growth is different in ovariectomized and intact rats. *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 271-276.
19. Sibonga JD, Evans GL, Hauck ER, Bell NH, et al. Ovarian status influences the skeletal effects of tamoxifen in adult rats. *J Bone Mineral Res* 1987; 2: 115-121.
20. Başdemir G. İliak kemikte yaşa bağlı değişiklikler. (Uzmanlık tezi). 1988: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir
21. Diez JL. Skeletal effect of selective oestrogen receptor modulators. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 255-258.
22. Osborn MP. Breast cancer prevention by antiestrogens. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 889: 146-151.
23. Goldstein SR, Siddhanti S, Ciaccia AV, Plouffe L Jr. A pharmacological review of selective oestrogen receptor modulators. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 212-224.
24. Furr BJ, Jordan UC. The pharmacology and clinical uses of tamoxifen. *Pharmacol Ther* 1984; 25: 127-131.
25. Turner RT, Vandersteenhoven JJ, Bell NH. The effects of ovariectomy and 17 b-estradiol on cortical bone histomorphometry in growing rats. *J Bone Mineral Res* 1987; 2: 115-122.

Correspondence author:

Dr Yamaç ERHAN
Mithatpaşa Cad. Hocaşade Ragıp Üzümcü Apt
959/3, Güzelyalı, İzmir, TURKEY 35290
Home Tel: + 90 232 2466866
Home Fax: + 90 232 2479783

Results of the surgical treatment of pulmonary hydatidosis in Ege University Medical Faculty *

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde akciğer kist hidatid hastalığının cerrahi sağaltım sonuçları*

Alpaslan Çakan¹ Ufuk Çağırıcı¹ Ali Veral² Önel Bilkay¹

Ege University Medical Faculty, Bornova-İzmir, Turkey

¹ Department of Thoracic Surgery

² Department of Pathology

Summary

Objective: Despite its gradually decreasing frequency, hydatid disease is still considered one of the quite important medical problem in Turkey. In this article, our experience concerning the surgical treatment of 35 cases of unilocular pulmonary hydatidosis were reported.

Patients and methods: In the last four years, 35 patients with unilocular pulmonary hydatid cysts were admitted to the Department of Thoracic Surgery. All patients were treated surgically. Hydatid disease was confirmed by pathological examination of resected materials. Patients evaluated retrospectively by means of their history regarding symptoms, physical and radiological findings, localization of the cysts, the operative procedure and outcome for this investigation.

Results: Of 35 patients, 20 were female (mean age 41.55) and 15 were male (mean age 39.13). Cough (60%) was the most common symptom. Physical examination of chest was normal in 74% of cases. Right lower lobe (43%) was the most common affected site of lung, and well-defined, unilocular round cysts (59%) were the most frequent abnormal chest x-ray findings. Immunological tests were positive in 90% of patients. The most selected surgical method was cystotomy and capitonnage (87%) with no morbidity and no recurrence.

Conclusion: We conclude that surgery should be the primary treatment for patients with pulmonary hydatid disease. Cystotomy and capitonnage that preserve lung parenchyma is the preferential surgical procedure.

Key words: Pulmonary, unilocular hydatid disease, echinococcosis

* Presented in the XXth International Congress of Hydatidology (4-8 June 2001, Kuşadası-Turkey)

Özet

Amaç: Giderek azalan sıklığına karşın, uniloküler kist hidatid Türkiye'deki güncel sağlık problemlerinden biridir. Bu çalışmada, cerrahi tedavi uygulanmış, uniloküler akciğer ekinokokkozisli 35 olguya ait deneyimlerimiz bildirilmiştir.

Hasta ve yöntemler: Son dört yıllık dönemde, uniloküler akciğer kist hidatidli 35 olgu Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvurmuştu. Tüm olgular cerrahi yöntemlerle tedavi edilmişti. Tanı rezeke edilen materyallerin patolojik incelemesi ile doğrulanmıştı. Hastalar semptom, fizik ve radyolojik bulgular, kist lokalizasyonu, operatif işlem ve sonuçları yönünden retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: 35 olgunun 20'si kadın (yaş ortalaması 41.55, ve 15'i erkek (yaş ortalaması 39.13) idi. Öksürük (%60) en sık izlenen semptomdu ve göğüs fizik bulguları hastaların %74'ünde normaldi. Kistlerin en çok izlendiği yer sağ alt lobdu (%43). Göğüs grafilerinde en sık izlenen bulgu, düzgün kenarlı, uniloküler, yuvarlak kistlerdi (%59). İmmüno-lojik testler, uygulanan hastaların %90'ında pozitifti. En çok seçilen cerrahi yöntem kistotomi ve kapitonnajdı (%87). Postoperatif komplikasyon ve nükse rastlanmadı.

Sonuçlar: Akciğer kist hidatiği bulunanların öncelikle cerrahi yolla tedavi edilmeleri gerektiği sonucuna varıldı. Seçilecek cerrahi yöntem, akciğer dokusunu koruyan, kistotomi ve kapitonnajdır.

Anahtar sözcükler: Akciğer, uniloküler kist hidatik, ekinokokkozis

* Bu çalışma XX. Uluslararası Hidatidoloji Kongresi'nde sunulmuştur (4-8 Haziran 2001, Kuşadası-Türkiye)

H ydatid disease, caused by *Echinococcus granulosus*, is endemic in some countries, particularly those in which sheep and cattle are raised, such as in Turkey, Mediterranean countries, the Middle East, Australia, New Zealand and South America (1-3). In Turkish population, according to Doğan et al (4), the incidence of hydatid disease is said to be 20/1.000.000; but according to Aytaç et al (5), incidence is 1/2.000, and 1% of the patients admitted to surgical clinics suffer the disease. It is particularly common in the rural population (6). Lung is the second most common site for this disease, after liver (4-6). In this article, we reported our experience of the surgical treatment of 35 cases of unilocular pulmonary hydatidosis.

Patients and methods

In the last four years, 35 patients with unilocular pulmonary hydatid cysts caused by *Echinococcus granulosus* were admitted to the Department of Thoracic Surgery in Ege University Medical Faculty.

For preoperative diagnosis, imaging methods (chest x-ray, computed tomography of the chest, abdominal ultrasonography) in all patients and immunological (indirect haemagglutination, indirect immunofluorescent antibody, Elisa IgG) tests were done in 30 patients.

All patients were treated surgically. Diagnoses were confirmed by pathological examination of resected materials. Patients with complicated cysts received two cycles of albendazole therapy after surgical intervention. They were called for evaluation according to the following schedule: 3, 6, and 12 months postoperatively and then yearly intervals in which physical examination and routine radiography of the chest were performed. Follow-up period ranged from 2 to 48 (mean 20.3) months.

Patients were evaluated retrospectively by means of their history regarding symptoms, physical and radiological findings, localization of the cysts, the operative procedure and outcome for this investigation.

Results

Of 35 patients, 20 were female (mean age 41.55, 16-68 years) and 15 were male (mean age 39.13, 12-65 years). The mean age of all patients was 40.5. Age and sex distribution of the patients is shown in Table I. Most patients (66%) were from urban and 34% of patients were from rural areas.

There were three patients who had operated for hydatid disease in liver and two patients who had operated for hydatid disease in lung and liver previously among these patients.

Table I. Age and sex distribution of the patients.

Age (year)	male (n)	female (n)	total (n)	%
10-19	3	1	4	11
20-29	1	3	4	11
30-39	3	5	8	23
40-49	3	5	8	23
50-59	3	3	6	17
60-69	2	3	5	15
Total	15	20	35	100

Cough (60%), purulent sputum (26%) and hemoptysis (20%) were the most common symptoms. In 14% of patients, there was sudden cough and expectoration of cyst fluid, membranes, and scolices. 23% of patients were asymptomatic during admission, they were diagnosed by routine chest radiography. Prominent symptoms in patients is revealed in Table II.

Physical examination of chest was normal in 74% of cases. Nine patients (26%), who had huge cysts, had diminished breath sounds in affected hemithorax.

Table II. Prominent symptoms in cases.

Symptom	n	%
Cough	21	60
Purulent sputum	9	26
Chest pain	3	9
Hemoptysis	7	20
Expectoration of cystic fluid and membranes	5	14
Asymptomatic	8	23

All patients had abnormal chest radiographs. There were 46 cysts in these cases. Of 46 cystic lesions, 29 were in the right lung, 17 were in the left. The most common affected site was right lower lobe (43%). Location of cystic lesions are shown in Table III.

Twenty-seven of the cysts (59%) were intact, the remaining 19 (41%) were complicated. Nine (20%) of the cysts were huge cysts (i.e. cyst size \geq 10 cm in diameter). The most common abnormal findings on chest x-ray were well-defined, unilocular, round cysts (59%). Radiological findings are shown in Table IV.

Nine patients (26%) had multiple cysts, one patient (3%) had bilateral cysts. Seven cases (20%), were found to have combined cysts of the lungs and other organs; liver in six and right kidney in one with abdominal ultrasound and computed tomography.

Table III. Location of unilocular hydatid cysts.

Sites	Cases (n)
Right lung	
Upper lobe	6
Apical	0
Posterior	5
Anterior	1
Middle lobe	3
Medial	1
Lateral	2
Lower lobe	20
Superior	4
Medial basal	1
Anterior basal	3
Lateral basal	3
Posterior basal	9
Left lung	
Upper lobe	12
Apikoposterior	6
Anterior	3
Lingula superior	2
Lingula inferior	1
Lower lobe	5
Superior	1
Anteromedial	1
Lateral basal	2
Posterior basal	1
Total	46

Table IV. Radiological findings of the patients.

Characteristics	n	%
Well-defined round cyst	27	59
Water-lily sign	11	24
Crescent sign	5	11
Cyst with air-fluid level	2	4
Apparence of lung abscess	1	2
Total	46	100

Immunological tests were carried out in 30 patients and results were positive in 90% of patients.

Standard posterolateral thoracotomy incision were performed in 33 (94%), vertical thoracotomy incision were performed in 2 (6%) patients, in which muscle-sparing techniques were used in five. One patient who had bilateral disease were managed with staged thoracotomy. Patients who had additional extrapulmonary hydatid cysts (six in liver, one in kidney) were operated by abdominal surgical and urological teams via laparotomy at the same operative period.

At thoracotomy, meticulous care was taken in removing fluid and cysts contents. After a little amount of cystic fluid aspiration, hypertonic saline (20%) was instilled within cysts before the evacuation of their contents in 20 patients. In 15 patients, no scolecidal agent were used,

only povidone-iodine was used for cavity antiseptis. Pleural space was protected by packing and irrigation with hypertonic saline and povidone-iodine.

Of 46 lesions, cystotomy and capitonnage in 40 (87%), cystotomy without capitonnage in 2 (4%), wedge and atypical parenchymal resections in 4 (9%) were carried out. Decortication of lung was carried out in four patients who had the thickened pleura to facilitate re-expansion of the lung. There were no anatomical lung resection (i.e. segmentectomy, lobectomy, etc.). Surgical methods are depicted in Table V. Neither postoperative complication nor mortality were detected.

Table V. Surgical methods used in patients.

Procedure	n
Cystotomy and capitonnage	40
Wedge or atypical parenchymal resection	4
Cystotomy without capitonnage	2
Decortication	4

18 patients (51%) who had complicated cysts received two cycles of albendazole therapy after surgical intervention.

With a follow-up period of two to 48 months, no patients admitted with recurrence.

Discussion

Epidemiology and clinical features of hydatid disease have been well described (1,2). Surgical treatment remains the mainstay therapeutic option for pulmonary hydatid cysts. Rarely, lung cysts heal by spontaneous rupture and evacuation into the bronchus, but complications such as infection, lung abscess, bronchogenic spreading and anaphylactic shock may occur (4, 7).

Most cysts are acquired in childhood and are not diagnosed until the third or fourth decade. Hydatidosis is more frequent in female than in male patients. This predominance of disease in women might to be due to sex-related behavioral differences with respect to direct and indirect exposure to dog and dog feces (6). In our series, most patients were in third and fourth decades. The male/female ratio was 1/1.3.

The cycle of *Echinococcus granulosus* is considered to be essentially rural, involving predominantly the sheep as the intermediate host and the dog as the definitive host (1,8). In our series, only 34% of the patients were from rural areas. These results suggest that there is an urban cycle in addition to the rural cycle; or there is an immigration from rural areas to cities. It is impressive

that out all the patients with combined pulmonary and hepatic hydatid cyst have rural settlements.

Symptoms in patients range from none or minimal to signs of significant compression, dramatic expectoration of cystic fluid or membrane, or secondary infection. Cough, fever, chest pain are common in patients with large cysts or with complications (9). Cough was the most prominent symptom in this series.

The chest roentgenogram is very important in the diagnosis of hydatid cysts (10). Immunological tests yield positive results ranging from 71.2% to 94.1 (9). In our series, the most common abnormal findings on chest x-ray were well-defined, round cysts (59%) and the immunological diagnosis rate is 90% in 30 of 35 patients. Negative serologic tests do not exclude the diagnosis of echinococcosis (11).

The right lower lobe is the most frequently attacked area of the lung, as seen in our series; this is thought to be caused by the abundance of pulmonary blood flow to this lobe compared with other portions of the lung (5).

Surgery is the treatment of choice for hydatid disease of the lung unless there is a contraindication (6,12). Enucleation, pericystectomy, resection and cystotomy and/without capitonnage are surgical techniques (4,8). Conservative surgical methods like cystotomy and capitonnage that preserve lung parenchyma are usually preferred (5). Rarely, resection is indicated for some of the ruptured and infected cysts, in the presence of bronchiectatic changes secondary to infection or if the cysts are very giant and lung parenchyma is destroyed. Emergency operation is indicated when cysts have ruptured into the pleura. Cysts that have ruptured into the bronchus are treated with postural drainage and antibiotics for at least 10 to 15 days and later are subjected to operation (7).

In our series, the most selected surgical method was cystotomy and capitonnage in 40 cystic lesions (87%) with no morbidity and recurrence. After removal of cystic contents, capitonnage of the residual cavity with 2/0 nonabsorbable sutures is the usual method of choice in our clinic.

Medical treatment with the use of albendazole and mebendazole supplies partial or complete response. Response to this therapy is apparently related to the thickness of the cyst wall, which the drug must penetrate to reach the germinal layer. Young patients and patients with small cysts, in whom cyst walls are usually thin, have better response to this treatment. This treatment may be considered in selected cases under close observation, and is mainly recommended for inoperable

cysts because of dissemination, difficult location, or contraindication for surgery (8).

The hydatid recurrence rate is ranging from 0.5% to 2.9% in larger series (6). Only patients with complicated cysts received two cycles of albendazole therapy after surgical intervention in our series. There was no recurrence with a follow-up period of two to 48 months.

Prevention of hydatidosis is more important than treatment in countries where this disease is endemic. Hygienic conditions should be carefully maintained (5).

As a result, despite its gradually decreasing frequency, echinococcosis is still considered one of quite important medical problem in Turkey. We conclude that surgery should be the primary treatment for most patients with pulmonary hydatid disease. Cystotomy and capitonnage is the preferential surgical procedure. After the operation, albendazole should be given to all patients with perforated cysts to prevent recurrence.

References

1. Canda MŞ, Canda T. Türkiye ekinokokkozis haritası ve kaynakçası. T Ekopatol Derg 1995; 1(3-4): 59-69.
2. Canda MŞ, Canda T. Ekinokokkozis: 47 olgunun sunumu ve Türkiye'nin ekinokokkozis sorunu. T Parazitol Derg 1995; 19(1): 64-82.
3. Aslan G, Aslan B. Saniurfa bölgesinde echinococcosis. T Parazitol Derg 2001; 25: 145-7.
4. Doğan R, Yüksel M, Çetin G, Suzer K, et al. Surgica treatment of hydatid cysts of the lung: report on 1055 patients. Thorax 1989; 44: 192-9.
5. Aytac A, Yurdakul Y, İzikler C, Olga R, et al. Pulmonary hydatid disease: report of 100 patients. Ann Thorac Surg 1977; 23: 145-51.
6. Jerray M, Benzarti M, Garrouche A, Klabi N, et al. Hydatid disease of the lung: study of 386 cases. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 185-9.
7. Xanthakis D, Efthimiadis M, Papadakis C. Hydatid disease of chest: report of 91 patients surgically treated. Thorax 1972; 27: 517-28.
8. Symbas PN, Aletras H. Hydatid disease of the lung. In: Shields TW (ed). General Thoracic Surgery. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994: 1021-31.
9. Qian Z. Thoracic hydatid cysts: a report of 842 cases treated over a thirty-year period. Ann Thorac Surg 1988; 46: 342-6.
10. Beggs I. The radiology of hydatid disease. AJR 1985; 145: 639-48.
11. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, McNeely BU. Case records of the Massachusetts General Hospital. N Engl J Med 1987; 317: 209-18.
12. Aggarwal P, Prakash Wali J. Albendazole in the treatment of pulmonary echinococcosis. Thorax 1991; 46: 599-600.

Corresponding address:

Dr. Alpaşan ÇAKAN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı
Bornova 35100 İzmir Turkey
Phone : +90 232 343 43 43 / 4330
Fax : +90 232 339 00 02
e-mail : alpcakan@gohip.com

DeneySEL intestinal enflamasyonda α_2 agonisti Clonidin'in gastrointestinal motiliteye etkisinin araştırılması

The effect of Clonidine, an α_2 agonist, on gastrointestinal motility in experimental intestinal inflammation

Yamaç Erhan¹ Aslan Sakarya¹ Hasan Aydede¹
Cüneyt Çiftdoğan¹ Osman Zekioğlu² Ali Emre Atıcı¹

¹ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Manisa

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

Özet

Giriş ve amaç: Gastrointestinal sistemde α_2 adrenerjik reseptörler gastrik ve intestinal motilite, ince ve kalın barsaklarda sıvı transportu gibi fizyolojik olaylarda görev alırlar. Bu çalışma intestinal inflamasyon sırasında analjezik etkisi olan α_2 agonistlerin antitransit etkilerini saptamak için planlandı. "Croton oil" ile oluşturulan intestinal inflamasyon sonucu gelişen diarede hem analjezik hem de antidiaretik etkisi olan bir α_2 agonisti Clonidin'in kullanımı araştırıldı.

Gereç ve yöntem: 80 adet sıçan 4 gruba ayrıldı. Grup 1'e orogastrik (Og) serum fizyolojik (sf) + intraperitoneal (ip) serum fizyolojik, grup 2'ye orogastrik serum fizyolojik + intraperitoneal Clonidin (clo), grup 3'e orogastrik Croton oil (co) + intraperitoneal serum fizyolojik ve grup 4'e orogastrik Croton oil + intraperitoneal Clonidin uygulandı. Tüm deneklerin kilo değişimleri ölçüldü, 72. saatte gastrointestinal transit (GIT) ölçümü yapıldı ve ince barsak doku örnekleri alınarak histopatolojik değerlendirme yapıldı.

Bulgular: Tüm deneklere ait proksimal ince barsak parçalarının ışık mikroskobu ile yapılan değerlendirmesinde mukoza epitel hücrelerinde incinmeye ve lamina propria, submukozal alanlarda akut ve kronik yangısal değişiklikleri düşündürülecek herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı. "Tek yönlü ANOVA" testi ile dört grup arasındaki kilo farklılığının değerlendirilmesinde grup 1 ile grup 2-3-4 ve grup 2 ile grup 3-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p < 0.05$). "Duncan" testi ile dört grup arasındaki GIT farklılığının değerlendirilmesinde grup 1 ile grup 2-3 ve 4, grup 2 ile grup 3-4 ve grup 3 ile grup 1-2-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$).

Summary

Objective: α_2 -Adrenoceptors mediate several physiological responses in the gastrointestinal tract, such as regulation of gastric and intestinal motility and fluid transport in small and large intestine. The aim of this study was to determine the antitransit effect of an analgesic- efficacious, an α_2 -agonist agent, Clonidine, during Croton oil-induced inflammation of the gut.

Materials and methods: Eighty Swiss-Albino rats were used in this experiment and divided equally into four groups. Intragastric saline + intraperitoneal saline, intragastric saline + intraperitoneal Clonidine, intragastric Croton oil + intraperitoneal saline and intragastric Croton oil + intraperitoneal Clonidine were administered in group 1, group 2, group 3 and group 4, respectively. All animals were weighed before and after the experiment. Gastrointestinal transit (GIT) was measured and the proximal jejunal specimens were removed for histopathologic examination after sacrificing the animals.

Results: The histologic examination of the proximal jejunal specimens by light microscopy did not show any significant morphological changes in each of the groups. "Oneway ANOVA" revealed statistically significant declines in body weight between group 1 and groups 2,3,4 and group 2 and groups 3,4 as well ($p < 0.05$). The differences between measurements of GIT were evaluated by "Duncan" test. There were significant differences in GIT between group 1 and groups 2,3,4, between group 2 and groups 3,4 and finally, between group 3 and groups 1,2,4 ($p < 0,05$).

Sonuç: Bu bulgular barsaktaki inflamasyonun 2 adrenoreseptör agonistlerinin etkisini artırdığını göstermektedir. Bu deneysel çalışmada intestinal inflamasyon sonucu gelişen diarede analjezik etkisi bilinen, antidiareik etkisi de gözlenen Clonidin'in kullanılmasının bu yöndeki yeni klinik çalışmalara öncü olabileceği sonucuna ulaşıldı.

Anahtar sözcükler: Clonidin, gastrointestinal motilite, Croton oil, inflamasyon.

Anksiyolitik, sedatif ve analjezik etkileri olan 2 adrenoreseptör agonistleri anestezide indüksiyon ve dengede kullanılan opioid ve inhalasyon ajanlarının dozunu azaltır, hemodinamik stabiliteyi sağlamaya yardımcı olur (1-3). 2 agonistlerinin opioidlerden daha az solunum depresyonu, bulantı, kusma ve kaşıntıya yol açması nedeniyle son zamanlarda anestezideki kullanımları giderek artmıştır. Bu amaçla bir 2 agonist olan Clonidin yaygın olarak kullanılmaktadır (1-4).

Primer duyuşal nöronların, periferik terminal uçlarında bulunan 2 adrenoreseptörler periferik yangı ve doku yıkımı ile duyarılılaşır (5). Periferik yangının sistemik ya da intratekal olarak uygulanan Clonidin'in etkisini artırdığı "yangısal artrit" modelinde gösterilmiştir (6). Gastrointestinal sistemde oluşturulan yangının a1 ve 2 adrenoreseptörlerde duyarlılığı artırdığı çeşitli deneysel çalışmalar göstermiştir (7). Bununla birlikte 2 adrenoreseptör agonistlerinin, yangı sırasında intestinal motilite üzerine etkileri henüz tam anlamıyla aydınlatılamamıştır.

Gastrointestinal sistemde 2 adrenerjik reseptörler gastrik ve intestinal motilite, ince ve kalın barsaklarda sıvı transportu gibi fizyolojik olaylarda görev alırlar (8). Çeşitli çalışmalarda, bir 2 agonisti olan Clonidin'in antidiareik etkisi ve intestinal geçişi inhibe ettiği gösterilmiştir (9-12).

2 agonistler, kolinerjik stimülasyon ile mide bazal tonusunu azaltmaksızın, pilor basıncını değiştirmeden, mide kontraksiyonlarını inhibe ederek, gastrik motilite üzerine etki eder (13-15). Böylece Clonidin ile gastrik boşalmadaki ılımlı gecikme daha iyi anlaşılabilir (3).

2 adrenoreseptörlerin adenilatsiklaz ile negatif bir şekilde kenetlenme göstermeyen bir bölümü, hücre membranında bir G proteini aracılığı ile K⁺ kanalı ile birleşir. Bir 2 agonisti olan Clonidin ile bu reseptörlerin aktivasyonu K⁺ kanallarının açılmasına böylece düz kasların gevşemesine, transmitter salıverilmesinin azalmasına ve prostaglandin-E2 (PGE2), vazoaktif intestinal peptid (VIP), siklik adenozinmonofosfat (cAMP) aracılığı ile intestinal sıvı sekresyonunun azalmasına neden olur

Conclusion: The results of this study suggested that the inflammation of the gut induces the effects of α_2 -adrenoceptors. In addition, the antidiarrheic effects of analgesic-efficacious Clonidine can be used in decreasing the severity of diarrhea during Croton oil-induced intestinal inflammation.

Key words: Clonidine, gastrointestinal motility, Croton oil, inflammation.

(16). Antisekretuar etkinin, intestinal mukoza hücrelerinde bulunan 2 reseptörler tarafından düzenlendiği birçok çalışmada gösterilmiştir (17).

Bu çalışmanın amacı, intestinal yangı sırasında analjezik etkisi olan 2 agonistlerin antitransit etkilerini saptayarak, intestinal yangıyla birlikte oluşan diarede hem analjezik hem de antidiareik etkili bir 2 agonisti olan "Clonidin'in" etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Cerrahi Bölümü'nde Etik Kurul izni ile gerçekleştirilmiştir.

Denekler: Çalışmada 80 adet ağırlıkları 200-220 gr arasında değişen Swiss- Albino, erkek sıçan kullanıldı. Dört gruba ayrılan denekler çalışmadan önceki 4 gün boyunca standart yem ve su ile beslenerek 12 saat sürekli aydınlık, 12 saat sürekli karanlık ortamda tutuldu (Tablo I).

Tablo I. Deney kümelerine yapılan uygulamalar.

Kümelere:	Denekler 20 rattan oluşan 4 gruba ayrıldılar.
Küme 1:	Orogastrik (Og) serum fizyolojik (sf) + intraperitoneal (ip) serum fizyolojik
Küme 2:	Orogastrik serum fizyolojik + intraperitoneal clonidine (clo)
Küme 3:	Orogastrik croton oil (co) + intraperitoneal serum fizyolojik
Küme 4:	Orogastrik croton oil + intraperitoneal clonidine

Tüm denekler kilo değişikliklerini görmek amacıyla 0., 24. ve 72. saatlerde tartıldılar.

Croton yağı ile oluşturulan yangısal diare: Croton yağı gibi katartiklerin uygulanmasından sonra kimyasal diare görülür. Bu tür maddeler lümen sıvı ve elektrolit salgılanmasına yol açar. Aynı zamanda barsak motilitesini artırır. İrritan bir madde olan Croton yağı ile başta deri ve mukoza olmak üzere birçok değişik dokuda deneysel yangı oluşturulabilir (18-20).

Yangı oluşturmak için deneklere konulan orogastrik kateter aracılığı ile küme 3 ve küme 4'e 0. ve 24. saatlerde 0.05 ml Croton yağı (Sigma Chemical Co, St Louis, USA) verilirken küme 1 ve küme 2'ye 0.05 ml serum fizyolojik verildi. Deneklerin tümüne doz aralarında standart yem ve su verildi. 72. saatte intraperitoneal olarak küme 2 ve küme 4'e 2 reseptör agonisti olan Clonidin 1 mg/kg verilirken küme 1 ve küme 3'e 1 mg/kg dozunda serum fizyolojik verildi. Deneklerin tümü intraperitoneal uygulamadan önceki son 18 saatte yalnız su alırken, son yarım saatte su içmelerine de izin verilmedi. İntraperitoneal uygulamadan 20 dakika sonra deneklerin GİT ölçmek amacıyla orogastrik kateter ile 0.25 ml %10'luk aktif kömür verildi. Bütün denekler GİT ölçümü ve Croton yağına bağlı histolojik değişiklikleri saptamak için laparotomi uygulandı. Histolojik inceleme için sıçanların pilordan 5. ile 10. cm arasındaki ince barsak parçası tam kat olarak çıkarıldı.

Gastrointestinal transit oranı (GİT) ölçümü: Çalışmada gastrointestinal transit oranı ölçümü daha önce çeşitli çalışmalarda kullanılmış olan aktif kömür yöntemi ile saptandı (12-23). Kümelardaki intraperitoneal ilaç uygulamaları biten deneklerin 30 dk boyunca su içmeleri engellendikten sonra, yerleştirilen orogastrik kateter yolu ile 0.25 ml aktif kömür (Sigma Chemical Co, St Louis, USA) verildi. Bunu izleyen 20 dk sonunda sıçanlar servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildiler ve hemen laparotomi yapılarak tüm ince bağırsaklar pilordan ileoçekal bileşkeye dek mezolarından ayrılarak çıkarıldı. Pilor-ileoçekal bileşke uzunluğu (a) ölçüldü ve pilor-aktif kömürün aldığı yol ölçüldü. Daha sonra % GİT değeri hesaplandı.

$$\%GİT = (b/a) \times 100$$

Histopatolojik değerlendirme: Sıçanlar, protokole uygun olarak sakrifiye edildi ve alınan tam kat ince barsak örnekleri %4'lük formalinde fikse edildi. Mikroskopik inceleme için parafine gömülen örneklerden 5 mm kalınlığında 6'şar adet radial ve longitudinal kesitler yapıp deparafinize edildi ve hematoxilen eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirildi.

İstatiksel değerlendirme: Elde edilen % GİT değerlerinin dört küme arasındaki istatistiksel anlamlılık farkının belirlenmesinde "Duncan" testi kullanıldı ve p<0.05 anlamlı kabul edildi. Deneklerin kilo değişiklikleri arasındaki farklar için "Repeated Measures ANOVA" testi ve "Oneway ANOVA" testi kullanıldı p<0.05 anlamlı kabul edildi. Veriler küme mean + standart deviasyon (SD) olarak verilmiştir.

Bulgular

Tüm deneklere ait proksimal ince barsak parçalarının ışık mikroskobu ile yapılan değerlendirmesinde mukoza epitel hücrelerinde incinmeye ve lamina propriada, submukozal alanlarda akut ve kronik yangısal değişiklikleri düşündürcek herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı.

Deneklerin kilo değişikliklerinde 0. ve 24. saat sonraki kiloları arasındaki değişiklikler Tablo II'de verilmiştir.

Tablo II. 0. ve 24. saatteki kilo değişiklikleri.

Küme	Ortalama	Standart deviasyon
1	9.25	5.19
2	3.50	5.87
3	- 1.25	2.75
4	- 1.50	3.28

"Tek yönlü ANOVA" testi ile dört küme arasındaki kilo farklığının değerlendirmesinde küme 1 ile küme 2-3-4 ve küme 2 ile küme 3-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p<0.05).

Deneklerin kilo değişikliklerinde 0. ve 72 saat sonraki kiloları arasındaki değişiklikler Tablo III'de verilmiştir.

Tablo III. 0. ve 72. saatteki kilo değişiklikleri.

Küme	Ortalama	Standart deviasyon
1	4.00	5.98
2	6.50	8.12
3	- 4.00	5.98
4	0	16.22

"Tek yönlü ANOVA" testi ile dört küme arasındaki kilo farklığının değerlendirmesinde küme 1 ile küme 3 ve küme 2 ile küme 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p<0.05).

"Duncan" testi ile dört küme arasındaki GİT farklılığının değerlendirilmesinde küme 1 ile küme 2-3 ve 4, küme 2 ile küme 3-4 ve küme 3 ile küme 1-2-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p<0.05). Kümelerin GİT değerleri Tablo IV'de verilmiştir.

Tablo IV. Kümeler arası % GİT değerlerinin karşılaştırılması.

Küme	% GİT mean ± SD
1	50.72 ± 7.60
2	42.70 ± 12.56
3	73.57 ± 9.04
4	19.44 ± 10.79

Tartışma

İrritan bir madde olan Croton yağı ile başta deri ve mucoza olmak üzere birçok farklı dokuda deneysel yangı oluşturulabilir (18-20, 22). Kaynaklarda Croton yağı uygulaması sonucu gelişen diarede ince barsak mukozası ışık ve elektron mikroskopunda incelenmiştir. Yapılan birçok çalışmada ışık mikroskopunda histopatolojik olarak anlamlı farklılık saptanmazken, elektron mikroskopisinde yangıya ait (krista yapıları bozulmuş, şişmiş mitokondriler ve ağırlıklı olarak lümenal tarafa yakın epitelial hücrelerin sitoplazmalarında berrak veziküllerde artış) bulgular gösterilmiştir (18, 21). Çalışmamızda farklı bir uygulama olan tekrarlayan Croton yağı dozlarına rağmen 72. saatte ışık mikroskobu ile yapılan histopatolojik incelemelerde kümeler arasında anlamlı bir fark gözlenmedi.

Serum fizyolojik verilen küme 1 ve 2 deki kilo değişiklikleri ile Croton yağı verilen küme 3 ve 4 deki kilo değişiklikleri karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu anlamlı farklılığın Croton yağı ile oluşturulan kimyasal diarenin sonucu olabileceği düşünüldü.

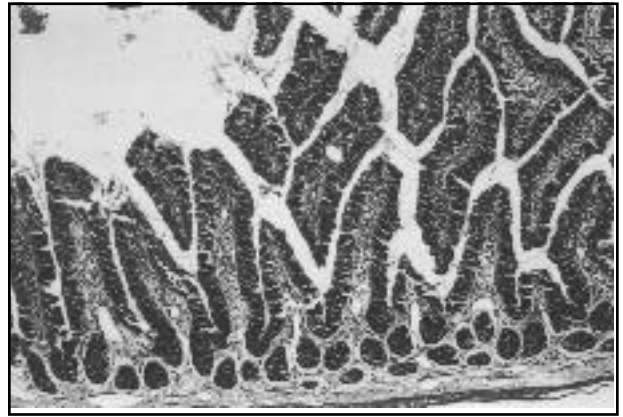
Croton yağı kullanılarak diare oluşturulması birçok deneysel makalede gösterilmiştir (18-20). Croton yağı kullanılan küme 3 ve kullanılmayan küme 1'in gastrointestinal transit arasındaki istatistiksel anlamlılık Croton yağı ile oluşturulan diareik etkinin yansıtılmasıdır. Gene serum fizyolojik ile Croton yağının karşılaştırıldığı küme 2 ile 3 GİT değerleri arasındaki istatistiksel anlamlılıkta bu bulguyu desteklemektedir.

Gastrointestinal sistemde 2 adrenerjik reseptörler gastrik ve intestinal motilite, ince ve kalın barsaklarda sıvı transportu gibi fizyolojik olaylarda görev alırlar (8). Clonidin verilen küme 2 ve verilmeyen küme 1'in GİT değerleri arasındaki istatistiksel anlamlı fark Clonidin'in yangısız ortamda gastrointestinal motiliteyi ılımlı olarak azalttığını düşündürmektedir.

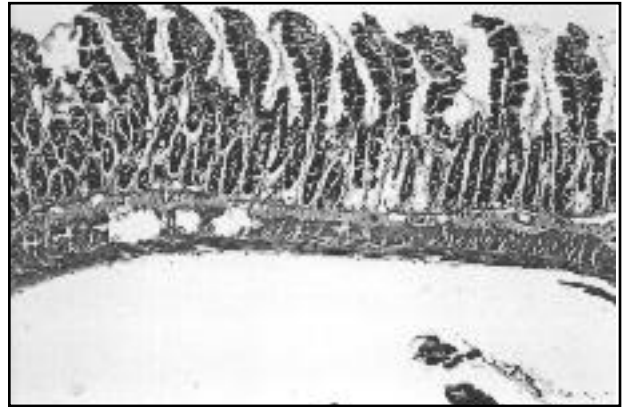
Gastrointestinal sistemde oluşturulan yangının 1 ve 2 adreno reseptörlerde duyarlılığı artırdığı deneysel çalışmalarda ortaya konmuştur (7, 18). Bununla beraber 2 adreno reseptör agonistlerinin, yangı sırasında intestinal motilite üzerine etkileri henüz tam anlamıyla aydınlatılmamıştır. Çalışmamızda yangısız küme 2 ile yangı oluşturulan küme 4'e intraperitoneal Clonidin uygulaması sonucu GİT değerleri karşılaştırıldığında elde

edilen kümeler arasındaki istatistiksel anlamlı farklılık gastrik motiliteyi inhibe eden Clonidin'in yangısal ortamda etkisinin arttığının göstergesidir. Croton yağı ile yangı oluşturulduktan sonra serum fizyolojik verilen küme 3 ile Clonidin uygulanan küme 4 arasındaki fark Clonidin'in etkisinin yangı ile arttığının kanıtı olabilir.

Bu bulgular barsaktaki yangının 2 adreno reseptör agonistlerinin etkisini arttırdığını göstermektedir, çalışmamızda intestinal yangıyla gelişen diarede analjezik etkisi bilinen, antidiareik etkiside gözlenen Clonidin kullanımı bu yöndeki yeni klinik araştırmaların önünü açabilir.



Resim 1. Küme 2 Olağan görünümde ince barsak mukozası ve muskularis propria (Hematoksilen eozin x 100).



Resim 2. Küme 4 Croton yağı uygulamasından 72 saat sonra olağan görünümde ince barsak mukozası ve muskularis propria (Hematoksilen eozin x 100).

Kaynaklar

1. Maze M, Tronquilli W. Alpha2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 581-605.
2. Aanta R, Scheinin M. Alpha-2 adrenergic agents in anaesthesia. *Acta Anaesth Scand* 1993; 37: 433-448.
3. Asai T, Mapleson WW, Power I. Differential effects of clonidine and dexmedetomidine on gastric emptying and gastrointestinal transit in the rat. *Br J Anaesth* 1997; 78: 301-307.
4. Puig M, Pol O, Warner W. Interaction of Morphine and Clonidine on gastrointestinal transit in mice. *Anesthesiology* 1996; 85: 1403-1412.
5. Sato J, Perl ER. Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science* 1991; 251: 1608-1610.
6. Hylden JLK, Thomas DA, Iadarola MJ. Spinal opioid analgesic effects are enhanced in a model of unilateral inflammation / hyperalgesia: possible involvement of noradrenergic mechanism. *Eur J Pharmacol* 1991; 194: 135-143.
7. Martinolle JP, More J, Dubech N. Inverse regulation of α and β -adrenoceptor during trinitrobenzenesulfonic acid (TNB)-induced inflammation in guinea-pig small intestine. *Life Sci* 1993; 53: 1499-1508.
8. Ruffola R, Nichols AJ, Stadel JM. Pharmacologic and therapeutic applications of α_2 -adrenoceptor subtypes. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1993; 32: 243-279.
9. Jiang Q, Sheldon RJ, Porreca F. Sites of clonidine action to inhibit gut propulsion in mice: demonstration of a central component. *Gastroenterology* 1988; 95: 1265-1271.
10. Thollander M, Hellström PM, Svensson TH. Suppression of castor oil-induced diarrhoea by α_2 -adrenoceptor agonists. *Aliment Pharmacol Therap* 1991; 5: 255-262.
11. Ramabadran K, Bansinath M, Turndorf H, Puig M. Streptozotocin-diabetes attenuates α_2 -adrenoceptor agonist-induced delay in intestinal transit in mice. *J Auton Pharmacol* 1990; 10: 163-171.
12. Puig M, Warner W, Pol O. Intestinal inflammation and morphine tolerance alter the interaction between morphine and clonidine on gastrointestinal transit in mice. *Anesthesiology* 2000; 93(1): 219-30.
13. MacDonald A, Kelly J, Dettmar PW. Pre and postjunctional α -adrenoceptor mediated responses in the rat gastric fundus in vitro. *J Pharma Pharmacol* 1990; 42: 752-757.
14. Fandriks L, Jönson C, Nylander O. Effects of splanchnic nerve stimulation and of clonidine on gastric and duodenal HCO₃- secretion in the anaesthetized cat. *Acta Physi Scand* 1987; 130: 251-258.
15. Allescher HD, Ahmad S, Kostolanska F, Kwan CY et al. Modulation of pyloric motor activity via adrenergic receptors. *J Pharmacol Exp Therap* 1989; 249: 652-659.
16. Nakaki T, Nakadate T, Yamamoto S, Kato R. α_2 -Adrenergic inhibition of intestinal secretion induced by prostaglandin E₂, vasoactive intestinal peptide and dibutyl cyclic AMP in rat jejunum. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 220: 627-641.
17. Nakaki T, Nakadate T, Yamamoto S, Kato R. α_2 -Adrenergic receptor in intestinal epithelial cells. Identification by (3H) yohimbine and failure to inhibit cyclic AMP accumulation. *Mol Pharmacol* 1983; 23: 228-234.
18. Pol O, Valle L, Ferrer I, Puig M. The inhibitory effects of α_2 -adrenoceptor agonists on gastrointestinal transit during croton oil-induced intestinal inflammation. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 1649-1655.
19. Pol O, Ferrer I, Margarita M, Puig M. Diarrhea associated with intestinal inflammation increases the potency of mu and delta opioids on the inhibition of gastrointestinal transit in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270: 386-391.
20. Puig M, Pol O. Peripheral effects of opioids in a model of chronic intestinal inflammation in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 287: 1068-1075.
21. Pol O, Planas E, Puig M. Peripheral effects of naloxone in mice with acute diarrhea associated with intestinal inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 272: 1271-1276.
22. Nishiki K, Nishinaga K, Kudoh D, Iwai I. Croton oil-induced hemorrhoid model in rat: comparison of antiinflammatory activity of diflucortolone valerate with other glucocorticoids. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1988; 92: 215-225.
23. Pol O, Ferrer I, Puig M. Diarrhea associated with intestinal inflammation increases the potency of mu and delta opioids on the inhibition of gastrointestinal transit in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270: 386-391.
24. Ramabadran K, Bansinath M, Turndorf H, Puig M. Stereoselective inhibition of gastrointestinal transit by kappa opioid agonist in mice. *Eur J Pharmacol* 1988; 155: 329-331.

Yazışma adresi:

Dr Yamaç ERHAN
 89 sok. No: 15/1 Kat: 3
 Faikbey, İzmir-35290
 Tel : 0 232 2477797
 Fax : 0 236 2395839

Acil servise başvuran psikiyatrik hastaların ve psikiyatrik yardım alma durumlarının araştırılması

Investigation of psychiatric patients admitting to emergency department and their psychiatric support status

Murat Pekdemir¹ Ülkü Ergene² Çiğdem Bola³ John Fowler⁴

¹ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı, Elazığ

² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta

³ Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Manisa

⁴ Özel Efes Acil Tıp Araştırma ve Eğitim Merkezi, İzmir

Özet

Giriş ve amaç: Bu çalışma psikiyatrik acil hastaların tanımlayıcı özellikleri ve psikiyatrik yardım alma durumlarını saptamak amacıyla gerçekleştirildi.

Gereç ve yöntem: Ekim 1997 – Mart 1998 günleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Acil Servisine başvuran psikiyatrik hastalar çalışmaya alındı. Olguların tanımlayıcı özellikleri, sosyal güvenceleri, sosyal destekleri, tanıları ve psikiyatrik yardıma ikna olup olmadıkları değerlendirildi. Telefonla psikiyatrik yardım alıp almadıkları kontrol edildi.

Bulgular: Yetmişbir hasta çalışmaya alındı ve yaş ortalaması 35.24±14.5'ti. Hastaların %73'ünün kadın, %50.7'sinin ev hanımı / işsiz, %39.4'ünün lise mezunu olduğu saptandı. Altı hastanın (%8.5) yalnız olarak acil servise başvurduğu, başvuru anında sosyal desteğin en sık (%81.7) yakınları olduğu saptandı. En sık (%43.7) duygudurum bozukluğu tanısı koyuldu. Otuzyed hastanın (%52.1) daha sonra psikiyatrik yardım almadığı saptandı. Psikiyatrik yardım almamanın en sık nedeni (%59) bir yararının olmayacağını düşünülmesi olarak bulundu. Acil serviste psikiyatrik yardıma ikna olmamış görünen, sosyal güvencesi olmayan ve özellikle duygudurum bozukluğu olan hastaların psikiyatrik yardım al

Summary

Introduction: This study performed on psychiatric emergency patients, their descriptive characteristics and psychiatric support status.

Material and methods: Psychiatric patients who admitted to Dokuz Eylül University Hospital Emergency Department (ED) between October 1997 – March 1998 included in this study. Descriptive characteristics, health insurance, social support, diagnosis and convincement of patients for psychiatric support were evaluated. Patients were controlled by telephone if they got psychiatric support or not.

Results: Seventyone patients included in this study and mean age of patients was 35.24±14.5. Seventythree percent of patients were female, 50.7% of them were housewife / jobless, 39.4% of them were high school graduated. Only six patients (8.5%) admitted to ED alone and mostly the relatives of patients came with them (81.7%). Affective disorder was the most common diagnosis (43.7%). We determined that 37 patients (52.1%) didn't take psychiatric support after discharge. The patients who didn't take psychiatric support (59%) explained that this was unnecessary. These patients were the ones who weren't convinced, not have health

madıkları saptandı. Sosyal desteği yakınları olan ve sosyal güvencesi bulunan hastaların daha yüksek oranda psikiyatrik yardım aldıkları saptandı.

Sonuç: Duygudurum, somatoform ve psikotik bozukluk tanısı alan hastalara acil serviste daha çok zaman ayırıp onları yardım alma konusunda aydınlatmanın yararlı olacağı kanısındayız.

Anahtar sözcükler: Psikiyatrik hasta, acil servis, psikiyatrik acil, psikiyatrik yardım

insurance and who had affective disorders. We also determined that social support was given by relatives and the patients who had health insurance took more psychiatric support.

Conclusions: It's concluded that more time should be given to patients who have affective, somatoform and psychotic disorders and they should be convinced.

Key words: *Psychiatric patient, emergency department, psychiatric emergency, psychiatric support*

Acil servise başvuran hasta popülasyonunda, psikiyatrik bozukluklara ilişkin olgular da önemli bir yer tutar. Acil serviste görevli doktorların psikiyatrik bozuklukların tanınmasında yeterli bilgi ve deneyimi olmalı, krize girişimde bulunabilmeli ve stabilizasyonu gerçekleştirebilmelidir. Gerekli hastaları hastaneye yatırmak ya da ayaktan izlem için refere etmelidir. Akut durumların hızlı stabilizasyonu çok önemlidir ve öncelikle majör yakınmalar ve bulgular değerlendirilmelidir. Geçici psikiyatrik tanı acil serviste belirlenebilir (1).

Günümüzde kentleşmenin ve teknolojinin insan yaşantısında oluşturduğu değişiklikler, bireyin güvenlik duygusu ve denge durumu üzerinde istenmeyen etkiler yaratmaktadır. Kent yaşamının sürekli değişen gereksinimleri karşılamaya çalışan insan, daha önceden başarı ile kullandığı savunma mekanizmalarının yeni durumlardaki hızlı değişim karşısında yetersiz kaldığını görerek umutsuzluğa düşmektedir. Bireyin, kararlı süregiden dengesinde bir bozukluk olması sonucu, birey kendini tehdit altında hissetmeye başlamıştır. Böyle bir durum, kişiye hem kişiliğini geliştirme olanağı veren, hem de ruh hastalığına yakalanma riski içeren bir dönemdir (2). Bu durumdaki hastaların bir kısmı doğrudan acil servislere başvurabilir.

Acil psikiyatrik değerlendirmede şu noktaların açıklanması önemlidir: Hasta stabil mi? Anormal davranış ya da bulunulan süreçte altta yatan ciddi bir tıbbi durum var mı? Davranış değişikliğinin nedeni altta yatan bir tıbbi durum değilse, bu durum psikiyatrik mi, fonksiyonel mi? Tanı ve ciddiyeti nedir? Psikiyatri konsültasyonu gerekli mi? Acil değerlendirme için hastanın zorla alıkonulması gerekli mi? Sorularına yanıt aranır (3).

Bu çalışmanın amacı Acil Servise başvuran, "psikiyatrik acil" olarak değerlendirilen olguların tanımlayıcı bulgu-

larını, psikiyatrik yardım alma durumlarını, yardım almayanların nedenlerini araştırmak ve sonuçlarımızı ulaşabileceğimiz kaynakların ışığında tartışmaktır.

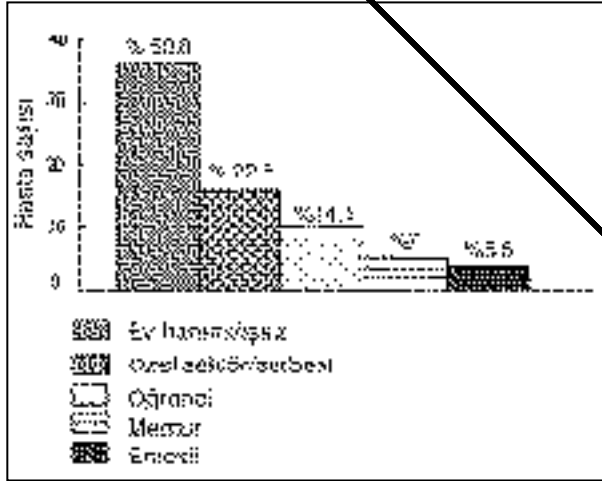
Gereç ve yöntem

Ekim 1997 – Mart 1998 günleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Acil Servisine başvuran hastalar, acil serviste çalışan acil tıp asistanları tarafından değerlendirildi. Psikiyatrik acil olarak değerlendirilen hastalardan 71'i çalışmaya alındı. Endikasyonu olan hastalardan psikiyatri konsültasyonu istendi ve görevli psikiyatri asistanı tarafından değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların kimlik bilgileri, sosyoekonomik durumları, tıbbi durumları, acil servis başvurusu anında yanında bulunan kişi, psikiyatri konsültasyonu istemi, DSM IV tanı ölçütlerine göre tanısı, hastaneye yatış ve hastanın psikiyatrik yardım konusunda ikna olup olmadığı ilgili forma kaydedildi. Altı ay sonra hastalar telefon ile aranarak psikiyatrik yardım alıp almadıkları, yardımın devam edip edmediği, yardım almadı ise nedeni öğrenilerek forma kaydedildi. Elde edilen veriler SPSS 9.05 for windows bilgisayar programında analiz edildi. Hastaların tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. Kategorik veriler χ^2 testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular

Çalışma tarihlerinde psikiyatrik acil olarak değerlendirilen 129 hastadan 56'sına (%43.4) telefon kontrolünde ulaşılamadı, iki (%1.6) hastanın ölmüş olduğu saptandı ve 71 hasta (%55) çalışmaya alındı. Hastaların %73'ü (52 hasta) kadın ve %27'si (19 hasta) erkekti ve dizideki ortalama yaş 35.24 ± 14.5 idi. Hastaların meslekleri Şekil 1'de, eğitim durumları Şekil 2'de gösterilmiştir. Hastaların %81'i (58 hasta) yakınları ile, %9'u (6 hasta) yalnız, %6'sı (4 hasta) arkadaşları ile, %4'ü (3 hasta) tanıdıkları

ile acil servise başvurdu. Hastaların %63'ünün (45 hasta) eşlik eden hastalığı yoktu. Hastaların %61'inin (43 hasta) herhangi bir ilaç kullanmadığı, %13'ünün (9 hasta) anksiyolitik, %8'inin (6 hasta) duyu durum düzenleyici, %3'ünün (2 hasta) antipsikotik ve %15'inin (11 hasta) diğer grup ilaçları kullandıkları saptandı. Hastaların %87'si (62 hasta) bir tanı, %13'ü (9 hasta) ise birden çok tanı aldı (Tablo I).



Şekil 1. Dizideki 71 psikiyatrik acil hastanın mesleklerle göre dağılımı.

Hastalardan %49'u (35 hasta) acil tıp asistanı tarafından değerlendirilip, psikiyatri polikliniğine başvurmak üzere taburcu edildi. %51'inden (36 hasta) ise psikiyatri konsültasyonu istendi ve bu hastaların %6'sı (2 hasta) psikiyatri kliniğine yatırıldı.

Tablo I. Psikiyatrik acil hastaların tanıları.

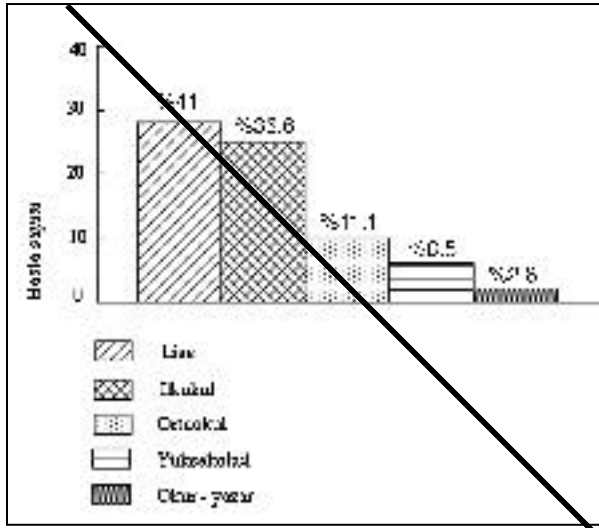
Tanı	Hasta (n)	%
Duygudurum bozukluğu	31	44
Anksiyete bozukluğu	18	25
Somatoform bozukluk	17	24
Şizofreni	5	7
Kişilik bozukluğu	4	6
Alkol kötüye kullanımı, kognitif bozukluk, yeme bozukluğu	5	7

Acil serviste değerlendirilen hastaların %73'ü (52 hasta) psikiyatrik yardım almaya ikna olmuş, %18'i (13 hasta) ise ikna olmamış olarak değerlendirildi. %9'u (6 hasta) hakkında bir değerlendirmede bulunulmadığı saptandı. Telefon görüşmesi sonucunda hastaların %52'sinin (37 hasta) psikiyatrik yardım almadığı, %48'inin (34 hasta) psikiyatrik yardım aldığı saptandı.

Hastaların psikiyatrik yardım alma durumlarına göre demografik özellikleri Tablo II'de gösterilmiştir. Psikiyatrik yardım alma açısından kadın ve erkek hastalar; lise ve üzeri eğitim alanlar ve almayanlar; psikiyatri konsültasyonu istenen ve istenmeyenler ve acil servise yalnız başvuranlarla, yakınları ya da arkadaş/tanıdıklarıyla başvuranlar karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla, $p=0.958$, $p=0.733$, $p=0.124$, $p=0.417$).

Tablo II. Dizideki 71 olgunun psikiyatrik yardım alma durumlarına göre demografik özellikleri.

Özellikler	Yardım aldı	Yardım almadı	Toplam
Kadın	25 (%48)	27 (%52)	52 (%73)
Erkek	9 (%47)	10 (%53)	19 (%27)
Sosyal güvencesi var	28 (%62)	17 (%38)	45 (%63)
Sosyal güvencesi yok	6 (%23)	20 (%77)	26 (%37)
Temel eğitim almış	17 (%46)	20 (%54)	37 (%52)
Lise ve üzeri eğitilmiş	17 (%50)	17 (%50)	34 (%48)
Psikiyatri konsültasyonu yapıldı	14 (%39)	22 (%61)	36 (%51)
Psikiyatri konsültasyonu yapılmadı	20 (%57)	15 (%43)	35 (%49)
Acil servise yalnız başvurdu	4 (%67)	2 (%33)	6 (%8)
Acil servise akrabalarıyla başvurdu	30 (%52)	28 (%48)	58 (%82)
Acil servise arkadaş/tanıdıklarıyla başvurdu	0 (%0)	7(%100)	7 (%10)
Yardım almaya ikna olmuş görünüyor	29 (%56)	12 (%92)	52 (%73)
Yardım almaya ikna olmamış görünüyor	1 (%8)	2 (%33)	13 (%19)
Yardım almaya ikna olup olmadığı belirtilmemiş	4 (%67)	23 (%44)	6 (%8)



Şekil 2. Dizideki 71 psikiyatrik acil hastanın eğitim durumları.

Sosyal destek olarak akraba ile arkadaş/tanıdıklar yardım alma konusunda karşılaştırıldığında, yanında akrabası olan hastaların daha yüksek oranda psikiyatrik yardım aldıkları saptandı ($p=0.013$). Sosyal güvencesi olan hastaların sosyal güvencesi olmayanlara göre ve acil servis değerlendirilmesi sonucunda, psikiyatrik yardım almaya ikna olmuş görünenlerin ikna olmamış görünenlere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek oranda psikiyatrik yardım aldıkları saptandı (sırasıyla, $p=0.001$, $p=0.005$).

Psikiyatrik yardım almayan 37 hastanın %60'ı (22 hasta) yarar görmeyeceğini düşündüğü için, %16'sı (6 hasta) ekonomik nedenlerle, %8'i (3 hasta) işyerinden izin alamadığı için ve %16'sı (6 hasta) diğer nedenlerle psikiyatrik yardım almadıklarını bildirdi.

Psikiyatrik yardım almayan hastaların %57'si (21 hasta) duygudurum bozukluğu, %22'si (8 hasta) somatoform bozukluk, %13'ü (5 hasta) anksiyete bozukluğu, %8'i (3 hasta) psikotik bozukluk tanısı alan hastalardı. Duygu durum bozukluğu tanısı alan hastalardan %66'sının (21 hasta), somatoform bozukluk tanısı alan hastalardan %62'sinin (8 hasta), psikotik bozukluk tanısı alan hastalardan %60'ının (3 hasta), anksiyete bozukluğu tanısı alan hastalardan %33'ünün (5 hasta) psikiyatrik yardım almadığı saptandı.

Tartışma

Psikiyatrik acil olarak başvuran kadın hasta başvuru oranı %53 – 71 olarak bilinmektedir (4, 5). Doğaner ve

ark.'ları acil psikiyatrik olguların %51'ini kadın %49'unu erkek olarak bildirmişlerdir (4). Ayrıca Erol ve ark.'larının hazırladıkları Türkiye Ruh Sağlığı Profili ön raporunda görüşülen kişilerin %45'i erkek, %55'i kadındır (5). Çalışmamızdaki 71 olgunun %73'ü kadın, %27'si erkekti.

Tse ve ark.'ları 223 olgu içeren çalışmalarında ortalama yaşı 36.5 bildirmiştir (6). Mırsal ve ark.'ları yaş ortalamasını kadınlarda 37.9, erkeklerde 45.9 bildirmiştir (7). Çalışmamızda bulunan yaş ortalaması ise 35.2'dir.

Erol ve ark.'larının çalışmalarında görüşülen 7479 kişinin %18.1'inin okul eğitimi almadığı, %53.1'inin ilköğretim mezunu, %21.8'inin ortaokul/lise ve %6.7'sinin yüksek okul mezunu oldukları; hastaların %40.3'ünün ev kadını, %2 öğrenci, %4.1 işsiz oldukları bildirilmiştir (5). Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği'nin konsültasyon istenen olguları tanımladıkları bir çalışmada hastaların %57'sinin ilköğretim, %27'sinin ortaöğretim, %13'ünün yükseköğretim bitirdiği bildirilmiştir (7). Çalışmamızda hastaların %52.1'inin ortaokul/lise, %36.6'sının ilköğretim, %8.5'inin yükseköğretim mezunu ve %2.8'inin okur - yazar oldukları saptandı. Çalışmaların gerçekleştirildiği illerin ve çalışma yönteminin farklı olması sonuçlardaki uyumsuzluğu açıklayabilir.

Doğaner ve ark.'ları psikiyatrik acil hastaların %36.8'inin ev kadını, %11 işsiz, %10.8 memur, %10.7 işçi, %10.2 öğrenci olarak bildirmişlerdir (3). Çalışmamızda ev hanımı / işsiz %50.8, serbest meslek sahibi %22.5, öğrenci %14.1, devlet memuru %7 ve emekli %5.6 olarak saptandı.

Erol ve ark.'ları hastalarda %8.4 ağrı bozukluğu, %4 depresif nöbet, %2.7 özgül fobi bildirmiştir (5). Mırsal ve ark.'ları %14.1 depresif nöbet, %14.1 uyum bozukluğu, %11.1 deliryum bildirmiştir (7). Doğaner ve ark.'ları sıklıkla nevroitik bozukluk, şizofrenik bozukluk, ileri tanı konulmamış psikotik bozukluklar, madde ve alkol kullanımı tanılarının konulduğunu bildirmişlerdir (4). Tse ve ark.'ları en sık başvuru nedenleri olarak %27.9 saldırgan davranış, %13.5 depresif yapı ve %12.1 suisid düşüncesi bildirmiştir. Ayrıca şizofreni (%39) ve depresyon (%20) en sık konulan tanı olarak bildirilmiştir. Psikiyatrist ve acil servis doktoru arasında %61.4 tanı, %89.5 tedavi uyumu olduğu, az rastlanan tanı kategorilerindeki psikiyatrik durumların tanısında acil doktorlarının eksikliği bildirilmiştir (6). Santos ve ark.'ları %26.3 psikoaktif madde kullanım bozukluğu, %15.5 şizofreni, %11.8 manik epizod, %10.9 majör depresyon ve %10.9 psikotik olmayan bozukluklar bildirmiştir (8). Çalışmamızda hasta

ların %43.7'sinde duygudurum bozukluğu, %25.4 anksiyete bozukluğu, %23.9 somatoform bozukluk tanılarının sıklıkla düşünülmüştür.

Erol ve ark.'larının raporunda görüşme anında psikiyatrik ilaç kullanan hasta oranı %5, en sık olarak (%66) antidepresan kullanıldığı bildirilmiştir (5). Çalışmamızda hastaların %12.7'sinin anksiyolitik, %8.5'inin duygudurum düzenleyici %2.8 antipsikotik kullandıkları saptandı.

Maylath ve ark.'larının Hamburg'da yaptıkları bir araştırmada, sosyal durumları daha düşük alanlardaki hem erkek hem de kadın hastalarda, genel nedenlerle hastaneye yatışlara göre orantısız olarak daha yüksek psikiyatrik yatışlar olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle yeni psikiyatrik servislerin sosyal durumu düşük bölgelere yapılması önerilmektedir (9). Ankara Gölbaşı'nda yapılan bir çalışmada nüfusun %41'inin sosyal güvencesinin olmadığı, bağlı olunan sosyal güvenlik kuruluşu %27 SSK, %15 emekli sandığı, %12 Bağ - Kur olarak bildirilmiştir (10). Çalışmamızda hastaların %37'sinin sosyal güvencesinin olmadığı, %30 Emekli Sandığı, %16 SSK, %11 Bağ - Kur'lu olduğu saptandı. Eldeki veriler düşük sosyal düzeydeki hastalarda psikiyatrik yakınmaların yüksek oranda olduğunu göstermektedir. Bu hastalara yardımcı olabilecek sosyal düzenlemelerin yararlı olacağı kanısındayız.

Ülkemiz gibi hızlı nüfus hareketlerinin yaşandığı toplumlarda kontrol için hastalara ulaşmakta sorunlar çıkmaktadır. Hastalara telefonla ulaşma ya da görüşme

yapmada çeşitli güçlüklerle karşılaşmaktadır. Kontrol amaçlı hastaların aranmasında sürenin kısa tutulması daha çok sayıda hastaya ulaşabilmeyi sağlayacaktır.

Psikiyatrik acil hastaların daha çok kadın, ev hanımı/işsiz ve lise mezunu oldukları saptandı. Psikiyatrik yardım alma durumları ile cins, eğitim durumu, acil psikiyatri konsültasyonu istemi, acil başvuru anında sosyal desteği olanlarla olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak sosyal destek akraba olduğunda yardım alınanın daha yüksek oranda gerçekleştiği saptandı. Sosyal güvencesi olanların ve acil serviste psikiyatrik yardım almaya ikna olmuş görünenlerin daha yüksek oranda psikiyatrik yardım aldıkları saptandı.

Psikiyatrik yardım almayan hastaların, yararı olmayacağını düşündükleri için ve ekonomik nedenlerle yardım almadıkları saptandı. Ayrıca duygu durum bozukluğu, somatoform bozukluk ve psikotik bozukluk tanısı alan hastaların çoğunluğunun psikiyatrik yardım almadıkları saptandı. Özellikle duygu durum bozukluğu tanısı alan hastaların 3/4'ü yardım almaya ikna olmuş görünürken, hastaların 2/3'ünün yardım almaması önemlidir. Bu nedenle özellikle duygu durum bozukluğu tanısı başta olmak üzere somatoform bozukluk ve psikotik bozukluk tanısı alan hastalara daha çok zaman ayırıp, onları yardım alma konusunda aydınlatmanın iyi sonuçlar vereceği kanısındayız.

Kaynaklar

1. Rund DA. Behavioral Disorders: Clinical Features. in: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (Eds), Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 5th ed. New York: McGraw Hill. 2000; 1907.
2. Talley S, King MC. Psychiatric Emergencies. Nursing Assessment and Intervention. New York: MacMillan Publishing Company. 1984; 3 – 5.
3. Hutzler JC, Rund DA. Behavioral Disorders: Emergency Assessment and Stabilization. in: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (Eds), Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 5th ed. New York: McGraw Hill. 2000; 1913.
4. Doğaner İ, Hasırcı F, Vahip S, Atalay ND. 1984 – 1986 yıllarında Ege Üniversitesi Psikiyatri Kliniği acil birimine başvuran olgularda retrospektif bir değerlendirme. Tr Psik Derg 1991; 2(2): 117 – 21.
5. Kılıç C. Erişkin nüfusla ilgili sonuçlar. Erol N, Kılıç C, Ulusoy M, Keçeci M, Şimşek ZT. Türkiye Ruh Sağlığı Profili. Sağlık Bakanlığı Ankara 1997; 34 – 42.
6. Tse SK, Wong TW, Lau CC, Yeung WS, Tang WN. How good are accident and emergency doctors in the evaluation of psychiatric patients? Eur J Emerg Med 1999; 6(4): 297 – 300.
7. Mırsal H, Duran A, Savrun M, Soydan M, Fıvıl A. İ.Ü. Cerahpaşa Tıp Fakültesi konsültasyon vakalarının deskriptif analizi. Yeni Symposium 1995; 33(4): 137 – 9.
8. Santos ME, do Amor JA, Del-Ben CM, Zuairi AW. Psychiatric emergency service in a university general hospital: a prospective study. Rev Saude Publica 2000; 34(5): 468-74.
9. Maylath E, Seidel J, Schlattmann P. Spatial distribution of in-patient service use of psychiatric patients: somatic departments versus psychiatric units. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2000; 35(9): 408-17.
10. Kılıç B. Gölbaşı bölgesindeki sağlık başvuruları ve bunu etkileyen etmenler. Toplum ve Hekim 1996; 11(74): 2 – 10.

Yazışma adresi:

Yrd. Doç. Dr. Murat PEKDEMİR
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
İlk ve Acil Yardım Anabilim Dalı, Elazığ
Tel: 0 424 2477812
Fax: 0 424 2335038
E – mail: mpekdemir@ttnet.net.tr

Formalin ve B5 fiksasyonunun glomerül alan ölçümüne etkisinin araştırılması: Morfometrik bir çalışma

The effects formaline and B5 fixation on glomerular area: A morphometric study

Sait Şen¹ Osman Zekioglu¹ Ali Fuat Okuducu¹ Gülay Aşçı²

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bornova, İzmir

¹ Patoloji Anabilim Dalı

² Nefroloji Bilim Dalı

Özet

Giriş ve amaç: Böbrek iğne biopsilerinin fiksasyonunda değişik eriyikler kullanılmaktadır. Bunun amacı histopatolojik inceleme için daha kaliteli kesit elde etmektir. Ancak farklı fiksasyon eriyikleri morfometrik ölçümleri etkileyebilir.

Bu çalışmada, iki kor içeren sıfır saat transplant böbrek biopsislerinde aynı anda formalin ve B5 fiksatifleri kullanıldı. Glomerül kapsül ve yumak alanlarındaki farklılıklar morfometrik olarak araştırıldı.

Gereç ve yöntem: Morfometrik incelemede, Zeiss Vision (KS 400 ver 1.2) görüntü analizi yazılımı kullanılarak ardışık 12 olguda toplam 270 glomerülün kapsül ve yumak alanları hesaplandı. Olguların glomerül alan ortalamaları bulundu. Eş gruplar için student t test kullanılarak formalin ve B5 tesbitli glomerüllerin alan ortalamaları arasındaki fark araştırıldı.

Bulgular: B5 tesbitli glomerüllerin kapsül ve yumak alanları biraz daha büyük olmasına karşın iki fiksatif arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Her iki fiksatifte de, glomerüllerin yumak ve kapsül alanları birbirleri ile koreleydi ($p<0,005$).

Sonuç: Glomerül alanlarında fiksatifler yanısıra ölçüm yapılan glomerül sayısı, glomerüler patolojiler, bireye ait özellikler gibi faktörlere bağlı değişiklikler saptanabilir. Bu çalışmada B5 ve %4'lük formalinde fikse edilen glomerüllerin alan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Glomerüler morfometrik çalışmalarda bu fiksasyon eriyiklerinin aynı anda kullanılabilceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Böbrek biopsisi, morfometri, fiksasyon, glomerül,

Summary

Introduction: Different solutions are used for fixation process of kidney needle biopsies. The aim of this is to obtain a more qualified slide for histopathological evaluation. But different fixative solutions may interfere the results of morphometric measurement.

In this study, zero hour allograft needle biopsies with two cores have been fixed in 4% formalin and B5 solutions. Morphometrically the differences in capsular and tuft area of glomeruli were evaluated.

Materials and methods: In morphometric study, we have measured capsular and tuft glomerular areas of 270 glomeruli from the 12 patients, using Zeiss Vision (KS 400 version 1.2) image analysis software. We have calculated mean glomerular area of the patients. For paired groups, we have searched differences between mean glomerular areas that are fixed by B5 and formaline by using paired samples t test.

Results: Even though, we have found the glomerular tuft and capsular areas of B5 fixation are greater than formalin fixed, there is no meaningful statistical difference between two fixatives ($p>0,05$). For both of the fixatives, the capsular and tuft areas of the glomeruli were well correlated with each other ($p<0,005$).

Conclusion: In the measurement of glomerular area, the factors like number and pathology of glomeruli, patients' factors are also important, as well as the fixative solutions. In this study there's no statistical difference between mean glomerular area of B5 and formalin fixation. We think that these fixative solutions can be used at the same study during morphometric measurements.

Key words: Kidney biopsy, morphometry, fixation, glomerulus

Biopsilerinin işleme alınması ve fiksasyon aşamasında değişik fiksatifler kullanılabilir. Örneğin böbrek biopsilerinde formalin, Bouin, Zenker, vb eriyikler önerilmektedir (1,2). Bunun amacı histopatolojik değerlendirme için daha nitelikli kesit elde etmektir. Ancak doku işlemindeki ve fiksasyondaki değişiklikler morfometrik ve morfolojik bulguları etkileyebilir (1-5).

Bölümümüzde böbrek iğne biopsi tesbitinde %4'lük tamponlu formalin ya da B5 eriyikleri kullanılmaktadır. Bu uygulamanın, glomerüler alan ölçümlerinde farklılıklara neden olabileceğini düşünerek B5 ve %4'lük tamponlu formalin'in glomerüler alan ölçümlerinde farklılığa neden olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem

Çalışmaya Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde sıfır saat biopsisi (SSB) bulunan böbrek transplant olguları alındı. Retrospektif olarak 1996-1998 yılları arasında renal transplantasyon yapılmış ve morfometrik ölçüm yapılan kesitinde 3'den fazla glomerül bulunan ardışık 12 olguda glomerül alanları ölçüldü. İki kordan oluşan böbrek iğne biopsilerinde anılan fiksatifler kullanarak glomerüler yumak ve kapsül alan ortalamaları karşılaştırılırken aynı anda yumak kapsül alanları arasındaki ilişki de araştırıldı.

SSB'ler renal transplantasyon sırasında tru-cut perkutan biopsi iğnesi ile görerek, açık biopsi olarak alındı. Biopsi örnekleri fosfat tampon solusyonu içinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Örnekler %4'lük tamponlu formalin ve B5'te fikse edilip, aynı anda dokular işleme alındı ve parafine gömüldü. Parafin bloklardan hazırlanan 4-5mm kalınlıktaki kesitlere hemotoksilen eozin (HE), periodik asit Schiff (PAS), Masson trikrom boyaları uygulandı ve kesitler ışık mikroskobu düzeyinde incelendi.

Morfometrik ölçümler Gülhane Askeri Tıp Akademisi Patoloji Anabilim Dalı, nicel patoloji laboratuvarında yapıldı. Hematoksilen eozin boyalı, rastgele bir kesitteki tüm glomerüllerin görüntüleri Zeiss axioplan mikroskop ve "Kontron frame grabber" yardımı ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Daha sonra bu görüntüler üzerinde glomerül yumağı ve Bowman kapsülü çizildi. Vasküler ve tübüler uçlarda çizimler olası sınır boyunca tamamlandı. Sklerotik, tam olmayan ve deforme glomerüllerde ölçüm yapılmadı. KS 400 version 1.2 görüntü analizi programı ile yumak ve kapsül alanları, çevre, en büyük ve en küçük çaplar saptandı. Olguların yumak ve kapsül alan ortalamaları hesaplandı.

Her iki kümenin ortalamaları arasındaki istatistiksel farklılık SSPS versiyon 8.0 istatistik programında eş örnekler için T testi kullanılarak araştırıldı. Yumak ve kapsül alanları arasındaki ilişki için tek yönlü korelasyon analizi uygulandı.

Bulgular

Alıcıların 6'sı erkek, 6'sı kadın, yaş ortalaması 27,25±12,35 idi (en küçük yaş 5, en büyük yaş 48). Vericilerin beşi kadavra, dördü baba, ikisi kardeş, biri anne olup yaş ortalaması 42,58±20,86 idi (en küçük yaş 16, en büyük yaş 71) (Tablo I).

B5'te fiksatif kullanılan kesitlerde toplam 162, ortalama 13,50±11,49 (en az 3, en çok 42 glomerül), formalin takipli kesitlerde toplam 108, ortalama 9,00±5,64 (en az 3, en çok 18 glomerül) olmak üzere toplam 270 glomerülün alanı ölçüldü. İstatistiksel olarak iki kümenin glomerül sayı ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05).

B5 fiksatif kullanılan kesitlerde glomerüler alanlar biraz büyük olmasına karşın kümeler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05) (Tablo II).

Tablo I. B5 ve formalin fiksatifleri kullanılan olguların ortalama kapsül ve yumak alanları, alıcı ve verici özellikleri.

Olgu	Kapsül alanı (µ²)		Yumak alanı (µ²)		Alıcı		Verici	
	B5	formalin	B5	Formalin	Yaş	Cins	Yaş	Kaynak
1	8708	10213	7600	5691	32	Kadın	59	Baba
2	14562	8904	10922	6010	39	Erkek	65	Baba
3	12396	11690	9216	9567	26	Erkek	26	Kardeş
4	21393	14237	15334	9145	40	Erkek	71	Baba
5	18059	14459	11863	9668	19	Kadın	40	Kadavra
6	17234	16794	13197	14641	18	Kadın	16	Kadavra
7	15366	21976	9103	15444	48	Kadın	52	Kardeş
8	15116	13291	10636	9037	13	Erkek	28	Kadavra
9	16810	16333	13317	12958	28	Kadın	53	Anne
10	20645	16783	12718	12942	5	Erkek	17	Kadavra
11	21455	19419	15191	11959	24	Kadın	18	Kadavra
12	16805	12842	13360	9591	35	Erkek	66	Baba

Her iki fiksatifin glomerül yumak ve kapsül alanları arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,000$) (Tablo III).

Tablo II. B5 ve formalin tesbit solusyonlarının glomerül alan ölçüm ortalamaları ve eş kümeler için t testi ile karşılaştırılması.

	Tesbit solusyonu	Ortalama	Std.Sapma	P değeri
Kapsül alanı	B5	16545	3733	,111
	% 4 Formalin	14745	3755	
Yumak alanı	B5	11871	2434	,194
	% 4 Formalin	10554	3095	
Glomerül sayısı	B5	13,5	11,49	,155
	% 4 Formalin	9,0	5,64	

Tablo III. B5 ve formalin fiksatiflerinde glomerüllerin yumak ve kapsül alanlarının korelasyonu (Pearson korelasyon, tek yönlü)

	Formalin	B5
Pearson korelasyon	,728	,942
P değeri	,000	,000
Glomerül sayısı	108	162

Tartışma

Glomerül boyut ve hacim üzerindeki çalışmalar nefropatolojide önem taşımaktadır. Bu çalışmalardan bazıları bireysel özelliklere bağlı glomerül değişiklikleri araştırmıştır (3, 6-8). Diğerlerinde değişik glomerül patolojilerde boyut değişiklikleri ile ilgilidir (3-5, 9-15). Ancak fiksatifler ve laboratuvar koşullarındaki değişiklikler de morfolometrik ölçüm ve değerlendirmeleri etkileyebilir (3, 4, 14).

Böbrek biopsilerinde formalin, Dubosq Brasil, Bouin, Zenker ya da B5 vb, değişik fiksasyon eriyikleri amaca bağlı olarak seçilebilir. En önemli amaçlardan biri histopatolojik inceleme için daha iyi kalitede kesit elde etmektir. Ancak laboratuvar koşulları da fiksatif seçimini ve doku işlem aşamasını etkileyebilmektedir. Kullanmakta olduğumuz %4'lük formalin ya da B5 fiksatifleri arasında histopatolojik ve morfolojik olarak çok belirgin bir fark dikkati çekmemektedir. Bunun yanısıra Bouin ve formalin fiksatiflerinin glomerül boyut üzerindeki etkileri ile ilgili araştırmamızda Bouin tesbitinin glomerülün yumak alanlarında istatistiksel olarak anlamlı değişikliklere neden olduğunu göstermiştik (5). Benzer ayırım B5 solusyonun

da da olabilir. B5 ya da formalin eriyikleri kullanılması uzun döneme yayılan retrospektif glomerül morfolometrik çalışmaları olumsuz etkileyebilir. SSB'lerde glomerül boyut özellikleri ve graft fonksiyonu ile ilişkisini çalışmadan önce iki fiksatifin glomerül alanına etkisini de ortaya koymayı amaçladık.

Glomerül iki uçtan basık küre gibidir. Alan ölçümleri bu nedenle ideal olmayabilir. Morfolometrik incelemede alan yerine hacim ölçümleri de kullanılmaktadır (15). Ancak iğne biopsileri tanıya yönelik olduğundan, teknik nedenle hacim ölçümü yapmak olası değildir. Morfolometrik incelemelerde sıklıkla glomerülün en büyük planer alanı (maksimal planer alan; MPA) kullanılmaktadır (3, 4, 7-9, 14, 15). Maksimal planer alandan (MPA) hacim tahminlerinde de yararlanılmaktadır (16). Ancak MPA'yı bulmak için de glomerülün ardışık kesitlerini incelemek gereklidir. Bu işlem de zorluklar taşımaktadır ve değişik uygulamalar vardır (3,4,7,8). Kimi çalışmalarda glomerül alan ortalamaları (GAO) kullanılmıştır (11, 13). Bizde GAO'larını kullanarak iki eriyiği karşılaştırdık. Ölçüm yaptığımız kesitte en az üç glomerül olmak üzere kesitteki tüm glomerüllerin ölçümlerini yaptık, ortalama glomerül alanını saptadık ve her iki kümedeki GAO'larını karşılaştırdık.

B5'te fikse edilen GAO'ların %4'lük formaline göre biraz daha yüksek bulunmuştur. Ancak GAO'ları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu ölçümlerde bu fiksatifin etkisinin yok sayılabileceğini düşündürmüştür. Olgular arasında glomerül alan ortalamalarındaki farklılık da dikkat çekicidir. Yaş, cins, vücut yapısı gibi bireye bağlı faktörler ve glomerül patolojiler glomerül boyutunu etkileyebilmektedir (3-16). Bu çalışmada glomerül nefrit gibi primer glomerül patolojileri olmayan verici biopsileri seçilmiştir. Olgu sayısının azlığı nedeniyle yaş, cins gibi özelliklerin etkisi üzerinde durulamamıştır. Olgular arasında glomerül sayısı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte, glomerül sayısının değişken olması ortalamalarını etkileyebilir. Bir kesitteki glomerüllerin alanları arasında da farklılıklar vardır. Bu nedenle Newbold ve ark. MPA için ortalama glomerül sayısını tam olarak belirleyememişler ve yaklaşık bir formülasyon önermişlerdir (4).

Glomerül morfolometrik çalışmalarda kapsül (3-5, 14) ya da yumak alanları (5,7,8,13,15) kullanılmıştır. Genel olarak akut iskemik kollaps yoksa yumak ve kapsül alanları birbiri ile korele olmalıdır. Formalin fiksatifinde yumak ve kapsül alanları arasında olağan dışı farklılık olan olguda

(olgu 1) bunun nedeninin iskemik kollaps olduğu dikkatimizi çekti. Yumak ve kapsül alanları arasındaki korelasyonu araştırmak için her iki ölçümde yaptık. Kapsül ve yumak alanları arasındaki ilişki iki fiksatifte de istatistiksel olarak anlamlıydı. Başka bir çalışmada da bu bulgu belirtilmiştir (8). Bu bulgu çalışmalarda her iki ölçümünde kullanılabilirliğini göstermektedir. Ölçümler sırasında kapsül ölçümlerini yapmanın daha kolay olduğunu gözlemledik. Yumak hattını takip etmek, çizmek daha güçtü. Ayrıca glomerülün yumak hattı düzensiz olmadığından çevre, en büyük ve küçük çapları da ölçmemize karşın kullanamadık. Kimi araştırmacılar yumak ölçümlerini seçmiştir (7).

Daha önceki bir çalışmamızda glomerülofritli olgularda Bouin ve formalin solusyonlarını karşılaştırmıştık. Bouin solusyonunun kapsül alan ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişikliğe neden olduğunu gözlemlediğimizden yumak ölçümlerini önermiştik (5). Bu nedenle kapsül ya da yumak ölçümlerinde fiksatif eriyiklerinin özellikleri de göz önüne alınmalıdır.

Formalinin değişik konsantrasyonları arasında morfometrik ölçümlere yansıyan farklılık belirtilmemektedir (17). B5 eriyiğinde %10'luk formalin içeriğine sahiptir (18). Ek olarak civa klorür ($HgCl_2$) ve sodyum asetat ($C_2H_3NaO_2$) içermektedir. B5 eriyiği civa klorür içermesi nedeniyle kullanıldıktan sonra özel koşullar sağlanarak atılmalıdır.

Sonuç olarak böbrek biopsilerindeki morfometrik çalışmalarda kullanılan fiksatifin etkileri göz önüne alınmalıdır. B5 ve formalin tesbitli glomerüllerin kapsül ve yumak alan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Bulunan küçük farklara kesitteki glomerül sayısı ya da vericiye ait faktörler katkıda bulunabilir.

Kaynaklar

- Zollinger HU, Mihatsch MJ. Renal Pathology in Biopsy Light, Electron and Immunofluorescent microscopy and clinical aspect. Berlin: Springer Verlag, 1978; 8-9, 28-29.
- Pirani CL, Croker BP. Handling and Processing of Renal Biopsy and Nephrectomy Specimens. In: Tisher CC, Brenner BM. Eds. Renal Pathology with Clinical and Functional Correlations. 2th ed. (Vol 2) Philadelphia: JB Lippincott Company, 1994; 1683-1694.
- Newbold KM, Howie AJ, Girling AJ, Kizaki T, Bryan RL, Carey MP. A simple method for assessment of glomerular size and its use in the study of kidneys in acromegaly and compensatory renal enlargement. J Pathol 1989; 158: 139-46.
- Newbold KM, Howie AJ, Koram A, Adu D, Michael J. Assessment of glomerular size in renal biopsies including minimal change nephropathy and single kidneys. J Pathol 1990; 160: 255-58.
- Şen S, Celasun B, Günhan Ö, Aksu A, Oğuz Y. Böbrek iğne biopsilerinde %4'lük formalin ve Bouin solusyonu ile tesbitin glomerül morfolojisine olan etkisi (yayında).
- Kasiske BL, Umen AJ. The influence of age, sex, race and body habitus on kidney weight in humans. Arch Pathol Lab Med 1986; 110: 55-60.
- Abdi R, Slakey D, Kittur D, Racusen LC. Heterogeneity of glomerular size in normal donor kidneys: impact of race. Am J Kidney Dis 1998; 32: 43-6.
- Abdi R, Slakey D, Kittur D, Burdick J, Racusen L. Baseline glomerular size as a predictor of function in human renal transplantation. Transplantation 1998; 66: 329-33.
- Newbold KM, Howie AJ. Determinants of glomerular cross-sectional area. J Pathol 1990; 162: 329-332.
- Young RJ, Hoy WE, Kincaid-Smith P, Seymour AE, Bertram JF. Glomerular size and glomerulosclerosis in Australian aborigines. Am J Kidney Dis 2000; 36: 481-9.
- Muda AO, Feriozzi S, Cinotti GA, Faraggiana T. Glomerular hypertrophy and chronic renal failure in focal segmental glomerulosclerosis. Am J Kid Dis 1994; 23: 237-241.
- Fogo A, Hawkins EP, Berry PL, Glick AD, Chiang ML, MacDonell RC, Ichikiawa I. Glomerular hypertrophy in minimal change predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. Kidney Int 1990; 38: 115-123.
- Suzuki J, Yoshikawa N, Nakamura H. A quantitative analysis of the glomeruli in focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Nephrol 1994; 8: 416-419.
- Moore L, Williams R, Staples A. Glomerular dimensions in children under 16 years of age. J Pathol 1993; 171: 145-50.
- Nishimoto K, Shiiki H, Nishino T, Uyama H, Iwano M, Doh K. Reversible glomerular hypertrophy in adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 1668-1678.
- Pagtalunan ME, Drachman JA, Meyer TW. Methods for estimating the volume of individual glomeruli. Kidney Int 2000; 57: 2644-2649.
- Fox CH, Johnson FB, Whiting J, Roller PP. Formaldehyde fixation. J Histo and Cytochem 1985; 33: 845-53.
- Sheehan DC, Hrapchak BB. Theory and Practice of Histo-technology. 2th ed. Ohio: Batelle Press, 1980; 40-58.

Yazışma adresi:

Yard. Doç. Dr. Sait ŞEN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı Bornova İzmir
Tel : 232 3881025
Faks : 232 3736143
e-mail : saitsen@med.ege.edu.tr

Eskişehir yöresinde apendektomilerde izlenen patolojik bulguların araştırılması

The prevalence and histopathologic features of appendiceal diseases in Eskişehir region

Sare Kabukçuoğlu¹ Kısmet Bildirici¹ Nilüfer Tel¹
Ülkü Öner¹ Özgül Paşaoğlu¹ Serap Işıksoy¹
Bekir Yaşar² S.Sinan Özalp³

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir

¹Patoloji Anabilim Dalı

²Genel Cerrahi Anabilim Dalı

³Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Özet

Giriş ve amaç: Bu çalışmada Eskişehir yöresinde apendikslerde saptanan patolojilerin sıklığı araştırıldı.

Gereç ve yöntem: Son 10 yılda Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenmiş olan 765 apendektomi olgusu retrospektif olarak gözden geçirildi.

Bulgular: Olgularımızın 500'ünde apendisit, 123'ünde lenfoid hiperplazi, 33'ünde fibröz obliterasyon, 73'ünde normal apendiks dokusu (48 olgu elektif apendektomi) izlendi. Üç olguda granüloamatöz yangı, birer olguda travmatik perforasyon, divertikül ve endometriozis, 2 olguda mukozal hiperplazi, 11 olguda paraziter hastalık, 2 olguda mukosel, 1 olguda apendiks lümenini çepeçevre saran adenom, 8 olguda karsinoid tümör, 1 olguda müsinöz kistadenokarsinom, 2 olguda apendiks ve ovaryumlarda müsinöz kist adenokarsinom, 2 olguda apendikte taşlı yüzük hücreli karsinom ve ovaryumlarda Krukenberg tümörü izlendi. Bir olguda malign mezotelyoma infiltrasyonu görüldü. Karsinoid tümürlü olgulardan birisinde ovaryumlarda az diferansiye Sertoli-Leydig hücreli tümör tanımlandı.

Summary

Introduction: In this study, the prevalence and histopathologic properties of appendiceal diseases in Eskişehir region were evaluated.

Materials and methods: 765 appendectomy cases were retrospectively identified from the files of Department of Pathology at Osmangazi University Medical Faculty in the last 10 years.

Results: Appendicitis was diagnosed in 500 cases, lymphoid hyperplasia was present in 123 cases, fibrous obliteration was found in 33 cases, and normal histologica features were observed in 79 cases (48 of them were elective appendectomy). Among the rare diagnosis, there were 3 cases of granulomatous inflammation, 1 case of traumatic perforation, 1 case of diverticula, 1 case of endometriosis, 2 cases of mucosal hyperplasia, 11 cases of parasiter appendicitis, 2 cases of mucocele, 1 case of circumferential adenoma, 8 cases of carcinoma tumor, 1 case of mucinous adenocarcinoma, 2 cases of mucinous adenocarcinoma associated with the involvement of ovaries and appendix, 2 cases of signet ring carcinoma associated with Krukenberg tumor of the ovaries, and 1 case of malign mesotelioma infiltration. Poorly differentiated Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary was diagnosed with one of the carcinoma tumor case.

Sonuç: Günümüzde de apendiks hastalıklarının tanısının bazen zor ve deneyim gerektiren bir durum olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar sözcükler: Apendisit, etyoloji

* XV. Ulusal Patoloji Sempozyum'unda (24-27 Mayıs 2000, Belek, Antalya) poster olarak sunulmuştur

Akut apendisitler, en sık karşılaşılan ve acil cerrahi girişim gerektiren abdominal olaylardır. Apendiks'in benign tümörleri, primer ya da metastatik malign tümörleri oldukça az görülmesine karşın (1-3) diğer patolojik bulguları daha sık görülmektedir ve önemli klinik bulgulara yol açmaktadır (4-10). Bu nedenle, Eskişehir yöresinde apendikte görülen çeşitli yangısal olaylar, paraziter etkiler, tümöral gelişim ve komplikasyonların sıklığını saptamak amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

Gereç ve yöntem

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan son 10 yıl içinde çeşitli nedenlerle apendektomi uygulanan 765 apendektomi olgusu retrospektif olarak gözden geçirildi. Hastaların yaşı, cinsi, elektif apendektomilerin sonuçları ile apendikte saptanan patolojilerin prevalansı saptandı.

Bulgular

Olguların %48.4'ünü (371 olgu) erkek hastalar, %51.6'sını (394 olgu) kadın hastalar oluşturmaktaydı. Yaş dağılımları 7 günlük ile 85 yaş (ortalama 28.5) arasında değişiyordu. Olgularımızın %15.7'sini (120 olgu) apendiks dışı patolojiler nedeniyle açılıp elektif apendektomi yapılmış hastalar oluşturmuştu.

Olgularımızın %65.1'inde (500 olgu) apendisitis, %16.1'inde (123 olgu) lenfoid hiperplazi, %4.3'ünde (33 olgu) fibröz obliterasyon, %9.6'sında (73 olgu) normal apendiks dokusu [% 6.2'si (48 olgu) elektif apendektomi] izlendi. Üç olguda granülomatöz yangı, birer olguda travmatik perforasyon, divertikül ve endometriozis, 2 olguda mukozal hiperplazi, %1.44'ünde (11 olgu) paraziter hastalık, 2 olguda mukosel, 1 olguda apendiks lümenini çepeçevre saran adenom, 8 olguda karsinoid tümör, 1 olguda müsinöz kist adenokarsinom, 2 olguda apendiks ve ovaryumlarda müsinöz adenokarsinom, 2 olguda apendikte taşlı

Conclusion: This study showed that clinical differential diagnosis of appendiceal diseases have difficulties and requires experience.

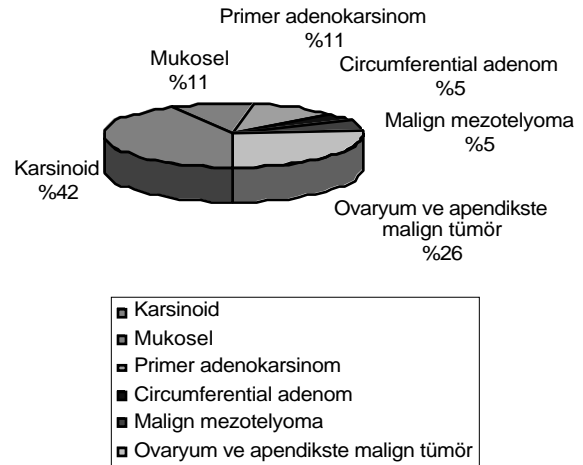
Key words: Appendicitis, etiology

* Presented in XV. National Symposium of Pathology (May 24-27, 2000, Belek-Antalya)

yüzük hücreli karsinom (birisinde villöz adenomdan taşlı yüzük hücreli karsinoma dönüşüm) ve ovaryumlarda Krukenberg tümörü izlendi. Bir olguda malign mezotelyoma infiltrasyonu görüldü. Karsinoid tümörlü olgulardan birisinde ovaryumda az diferansiye Sertoli Leydig hücreli tümör saptandı (Resim 1-9). Ovaryumda torsiyon gözlenen bu olguda, serumda a-feto protein yüksekliğinin bulunuşu çok örnek alınarak doğru tanıya ulaşılmasında yardımcı oldu. Karsinoid tümör bulunan olgularımızda yaş ortalaması 30.3 idi. Olgularımızın %75'i (6 olgu) kadın, %25'i (2 olgu) erkekti (Şekil 1, Tablo I).

Akut apandisit ön tanısı ile opere edilmiş 460 hastanın %13.04'ünde (60 olgu) perforasyon saptandı. Bu hastaların 8'i 60 yaşın üzerindeydi ve bunların yaş ortalaması 66.9 idi. Perforasyon gözlenen olgularımızın 52'si 60 yaşın altındaydı. ve bunların yaş ortalaması 19.4 idi.

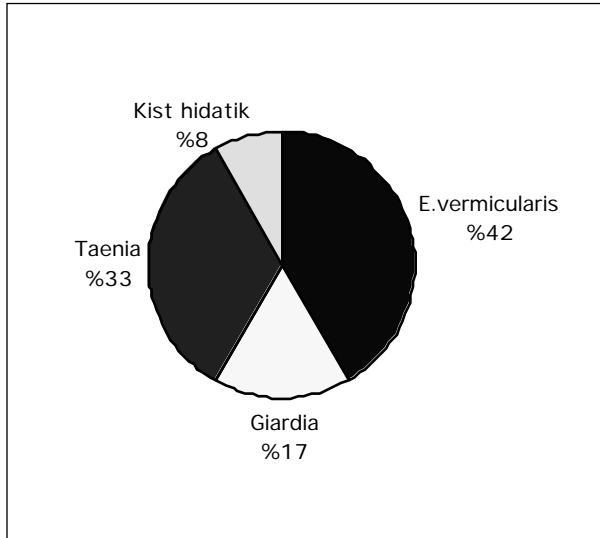
Parazit bulunan 11 olgudan 5'inde *E. vermicularis*, 3'ünde *Taenia*, 1'inde *Giardia* ile *Taenia*, 1'inde *Giardia*, 1'inde kist hidatik saptandı. Kırkdokuz yaşındaki bir olguda Meckel divertikülünde, ovaryum yüzeyinde ve apendiks serozasında bir kısmının ortasında *Taenia* yumurtası bulunan granülomlar görüldü. Bir olgumuzda da apendiks lümeninde izlenen *Taenia segmentindeki* uterus bölmelerinin sayısının 13'ün üzerinde olması nedeniyle *Taenia*'nin cinsi *T. saginata* olarak belirlendi (Şekil II, Tablo II).



Şekil 1. Apendikte saptanan tümörlerin dağılımı.

Tablo I. Apendikte saptanan tümöral lezyonlar ve birlikteliğinde saptanan patolojiler.

Sıra no	Biopsi no	Yaş	Cins	Tümör tipi	Eşlik eden patoloji
1	3758/90	16	K	Karsinoid Distal 4x4 mm	Lenfoid hiperplazi
2	971/91	30	E	Karsinoid Proksimal 4x4 mm	Akut apendisit
3	353/91	61	K	Mukosel	-
4	392/91	51	K	Müsinöz kist adenokarsinom	Tümöral doku sol ovaryum yüzeyinde, sol tuba ve omentumda var. Müsinöz kistadenom, sol ovaryum.
5	2882/92	54	K	Karsinoid Distal 3x3 mm	Akut apendisit
6	1539/93	66	E	Mukosel	-
7	1820/94	38	K	Karsinoid Distal 10x10 mm	-
8	2580/94	46	K	Karsinoid Proksimal 8x5 mm	-
9	2977/94	60	K	Malign mezotelyoma	Periton, omentum, sağ ovaryum korteksi, apendiks serozası, tuba yüzeyleri.
10	4013/95	22	K	Müsinöz kist adenokarsinom	Müsinöz adenokarsinom, bilateral ovaryum
11	3078/96	56	K	Villöz adenomdan taşlı yüzük hücreli karsinoma dönüşüm	Tümöral doku her iki ovaryum, tubalar, myometrium ve omentumda izlendi.
12	3488/96	21	K	Karsinoid Distal 3x3 mm	Kanamalı korpus luteum, sağ ovaryum
13	7836/97	56	K	Taşlı yüzük hücre komponenti bulunan adeno ca	Tümöral doku her iki ovaryum ve omentumda mevcut
14	287/99	20	E	Karsinoid Distal 3x3 mm	Akut apendisit, periapendisit
15	2046/99	85	E	Circumferential adenoma	-
16	2163/99	17	K	Karsinoid Distal 12x6 mm	Az diferansiye Sertoli-Leydig hücreli tümör, sağ ovaryum
17	4086/99	74	E	Müsinöz adeno Ca	-



Şekil 2. Paraziter apendisitis olgularında izlenen parazitler.

Tablo II. 765 apendektomi materyalinde saptanan parazitler ve eşlik eden histopatolojik bulgular.

Sıra no	Biopsi no	Yaş	Cins	Parazit türü	Eşlik eden bulgu
1	698/93	49	K	Taenia	Granülamatöz yangı
2	1500/93	27	E	Kist hidatik	Granülamatöz yangı
3	3665/93	21	K	Taenia+ Giardia	Akut apendisit
4	257/94	18	K	Taenia	Akut apendisit
5	814/94	37	K	E. vermicularis	Lenfoid hiperplazi
6	1943/96	50	E	E. vermicularis	Akut apendisit
7	8045/97	19	K	Giardia	Akut apendisit, lenfoid hiperplazi
8	1933/98	30	E	E. vermicularis	Akut apendisit
9	2738/98	31	K	Taenia saginata	Akut apendisit, periapendisit
10	5254/98	13	E	E. vermicularis	Akut apendisit, periapendisit
11	88/99	9	E	E. vermicularis	Akut apendisit, periapendisit

Tartışma

Acil cerrahide en sık karşılaşılan hastalıklardan birisi olan apendisitlerin oluşmasındaki en önemli neden luminal tıkanmadır. Bu duruma yol açan nedenler arasında fekalitler, yabancı cisimler, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, parazitik hastalıklar, granulom yapan hastalıklar, çekumdaki tümörler ve apendiksin primer tümörleri yer alır (1,10). Akut apendisitiste klinik tanı doğruluğu yaklaşık % 80 dir. Akut apendisitis tanısı ile opere edilen olgularımızdan %5.43'ünde (25 olgu) apendiks olağandır. Kaynaklarda bu oran farklı çalışmalarda %15-%25 arasında verilmiştir (11,13). Paraziter hastalıklar, mezenterik lenfadenitler, jinekolojik lezyonlar, akut divertikülitler, Meckel divertikülü, omentumda infarkt, kemoterapiye bağlı tiftitis ve familial Akdeniz ateşi gibi pek çok durum apendisit benzeri klinik bulgu verebilir (11,14). Akut apendisitisin en sık komplikasyonu perforasyondur. Sözüer ve ark. %23 (114/412) oranında apendikte perforasyon saptamıştır (15). Perforasyon yaşlılarda daha siktir. 60 yaşın üzerindeki hastalarda perforasyon oranı %32-70 dir (16). Kendi çalışmamızda perforasyon %7.84 oranında (60 olgu) saptanmış olup, bu hastaların 8'i 60 yaşın üzerinde idi.

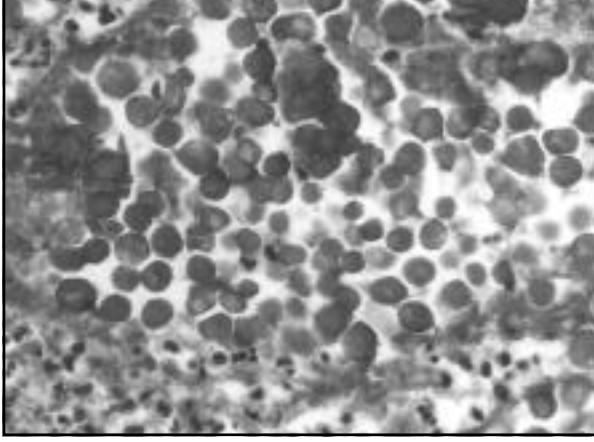
Apendikte rastlanan parazitler, apendisitis ya da benzer semptomları verebilir. Apendikte en sık *E. vermicularis* görülmekte olup A.B.D.'nde bu parazit %3 oranında bulunmuştur (14). Cerva ve ark. Çalışmalarında apendikte *E. vermicularis* %8.7, *A. Lumbricoides*'i %0.5, *Dientamoeba fragilis* trofozoidlerini ise %4.8 oranında gözlemiştir (17). Ülkemizde Yenerman (1954) % 36.9 oranında (1433 apendektomi materyalinin 529'unda), Merdivenci ve İçli (1971) %16.5 oranında (768 olgunun 127'sinde), Canda ve Saygı (1975) %7.5 oranında (1020 olgunun 76'sında), Dülger ve Saygı (1984) %21.6 oranında parazitler apendisit olgusu bildirmiştir (4-7). Apendikte parazitlerin bulunuşu bölgelere, iklim şartlarına ve çevresel hijyene, sosyoekonomik düzeye bağlı olarak değişebilir (18,19). Eğilmez ve ark. Sivas ili ve çevresinde, 1990 yılında yaptıkları son 5 yılı kapsayan dizilerinde, %10.3 oranında (88 olgu) parazitler apendisit saptamışlardır. Bu olgularda %45.8'inde *T. saginata*, %30.2'sinde *E. vermicularis*, %9.6'sında *A. lumbricoides*, %6'sında *T. trichiura* ve %7'sinde tipini belirleyemedikleri nematodları izlemişlerdir (8). Kendi çalışmamız ise bundan sonraki 10 yılı kapsamaktadır (9). Blair ve ark. 2216 olgudan oluşan

dizilerinde 3 olguda granulomatöz apandisit tanımlanmıştır (11). Kendi dizimizde de 3 olguda (binde 4) apendikte granulom izlenmiş olup, bunlardan birisinde kist hidatik, ikincisinde *Taenia* saptandı. Üçüncü olguda neden gösterilemedi.

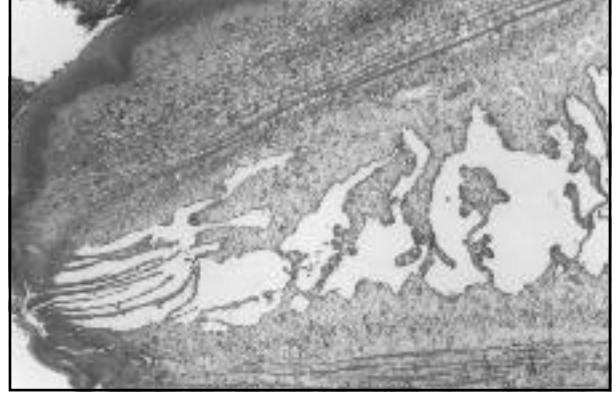
Endometriozis, apendikte seyrek bulunan lezyonlar arasındadır, ayrıca rüptüre neden olabilir (20). Kendi olgularımızın 1'inde (binde 1.3) endometriozis saptanmıştır. Divertiküller divertikülitise neden olduklarında klinik olarak akut apandisitten ayrılması güçtür, kendi olgularımızdan 1'inde divertikül gözledik. Apendiksin benign epitelyal lezyonları; mukozal hiperplaziler (fokal ya da diffüz), hiperplastik polipler, mukoseller, adenomlar, müsinöz kist adenomlardır (21,22). Malign lezyonları ise adenokarsinomlar, müsinöz adenokarsinomlardır. Çalışmamızda 2 olguda mukozal hiperplazi izlendi. Mukosel, lokalize ya da diffüz olarak apendiksin lümeninin müsin dolarak büyümesidir. Basit mukoselde epitel düz, ince, atrofiktir, atipi göstermez. Mukozada hiperplazi yoktur. Mukoseller seyrek olarak 2 cm'den büyüktür. Bu çapın üzerindeki lezyonlarda neoplastik gelişim düşünülür. Mukosel insidensi binde 0.7-3 oranında bildirilmiştir (22,23). İki olgumuzda mukosel saptadık.

Adenomlar, genellikle elektif olarak ya da apendisitis nedeniyle yapılan apendektomilerde karşılaşılan düşük dereceli nükleer atipi gözlenebilen lezyonlardır. Sapsız olabilecekleri gibi lümeni çepeçevre sarabilirler (2). Bir olgumuzda lümeni çepeçevre saran adenom saptadık.

Apendiksin primer karsinomları çok azdır. Metastaz yapmış olgularda tümörün primer, senkron ya da metastatik olduğunu saptamak güçtür. Apendiksin müsinöz kistadenomlarının büyük bir kısmı ovaryumun müsinöz kist adenomları ile birlikte dir. Müsinöz tümörler psödomiksoma peritonei'ye neden olabilirler (24,25). Young ve ark. 22 olguda senkron olarak ovaryum ve apendiksin müsinöz tümörünü saptamışlar ve bu olguların 21'inde psödomiksoma peritonei tespit etmişlerdir. Bu olgularda sağ ovaryumda daha fazla tümör görülmesi, ovaryum yüzeyinde müsin ve atipik müsinöz hücrelerin saptanması nedeniyle apendiks primer, ovaryum sekonder olarak kabul edilmiştir (25). Dizimizde apendikte ve ovaryumlarda malign epitelyal tümör saptanan 4 olgudan birisinde apendikte villöz adenomdan taşlı yüzük hücreli karsinoma dönüşüm saptanması nedeniyle primer odağın apendiks olduğu gösterilebildi (26). İntraperitoneal



Resim 1. Apendiks lümeninde dejenere oksiyür yumurtaları ve eksuda (Biyopsi no: 5254/98).



Resim 2. Apendiks lümenini tıkararak apendisite yol açan *T. saginata* segmenti. (Biyopsi no: 2738/98).



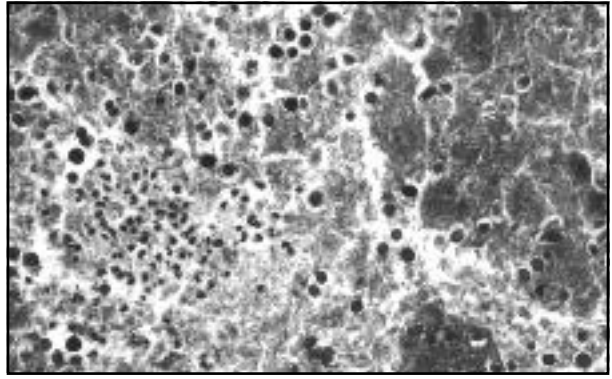
Resim 3a. Apendiks lümeni içinde *E. vermicularis* ve yumurtaları (Biyopsi no: 1945/99).



Resim 3b. Aynı olguda apendiks lümeni içinde başka bir *E. vermicularis*.



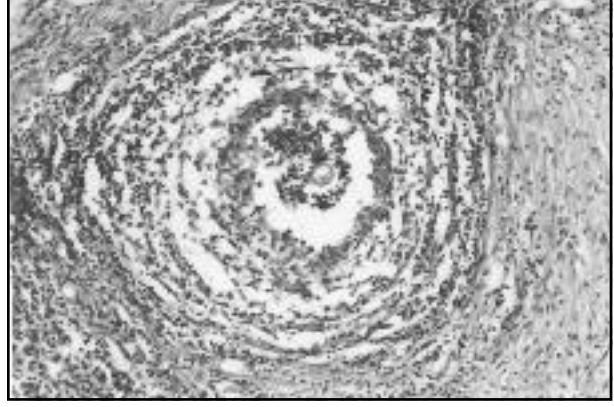
Resim 4. Apendisite yol açan *E. vermicularis* (Biyopsi no: 1933/98).



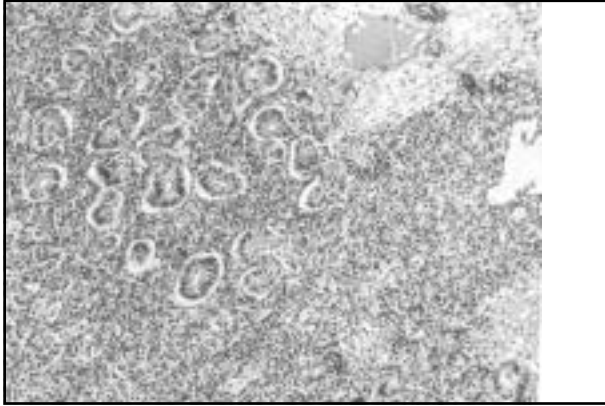
Resim 5. Apendiks lümeninde eksuda arasında yer alan *Giardia* kistleri (Biyopsi no: 8045/89).



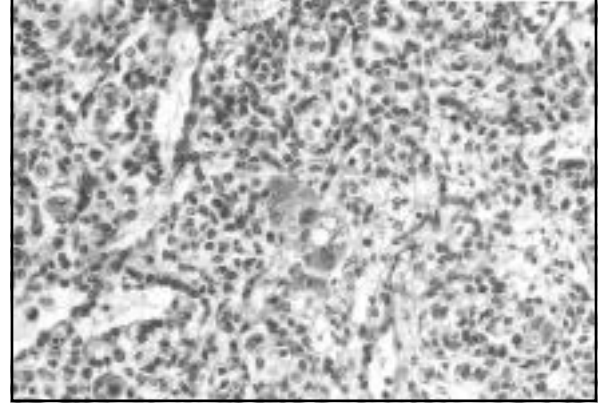
Resim 6. Apendiks lümenini çepeçevre saran kist hidatiđe ait hyalen kütikuler membran ve fibröz doku (Biyopsi no: 1500/93).



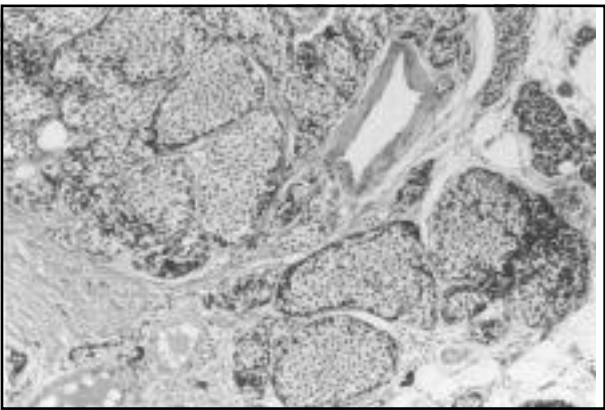
Resim 7. Ovaryum yüzeyinde, ileum ve appendiks serozasında ortasında *Taenia* yumurtası bulunan granulomatöz yangı (Biyopsi no: 698/93).



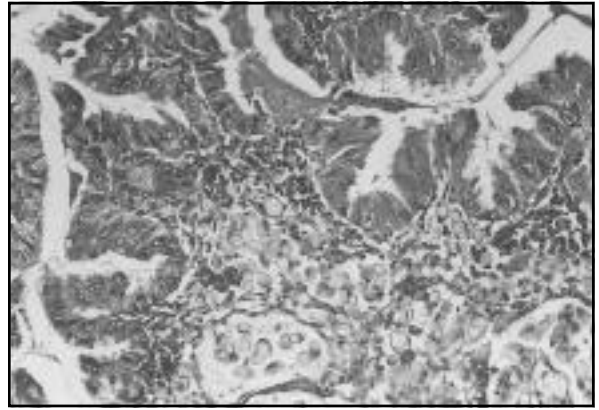
Resim 8a. Sağ ovaryumda sınırlı az diferansiye Sertoli-Leydig hücreli tümörde adenoid yapılar, follikül benzeri alanlar, Leydig hücreleri ile küçük bir alanda hepatosite benzer görünümde hücreler (Biyopsi no: 2193/99).



Resim 8b. -feto protein düzeyi yüksek olan hastada tümör hücreleri arasında bir kısmı hepatosite benzer görünümde Leydig hücreleri.



Resim 8c. Aynı olguda apendiks serozasına kadar uzanan kar-sinoid tümör. Sağ hemikolektomi materyalinde tümöre rastlanmadı (Biyopsi no: 2121/99).



Resim 9. Apendikte villöz adenomda taşlı yüzük hücreli kar-sinoma dönüşüm (Biyopsi no: 3080/98).

mukus seyrek olarak semptom verir. Kitle oluşumu ve operasyondan önce tanı nadirdir. Kistadenokarsinomlu olgularda müsin üreten tümör hücrelerinin peritoneal implantları yangı, tıkanma ve füstül gibi komplikasyonlara neden olabilir (27).

Apendiksin primer adenokarsinomları çok azdır. Apendisyel tümörlerin çoğunluğunu karsinoidler oluşturur. Müsinöz adenokarsinom %8, kolonik adenokarsinom %4, adenokarsinoid tümörler %2 oranında bildirmiştir (3, 28-34). İki olguda apendikte primer adenokarsinom saptadık. Birinci olgu villöz adenomdan taşlı yüzük hücreli karsinoma dönüşüm gösteriyordu. İkinci olgumuzda apendikte primer müsinöz adenokarsinom vardı.

Karsinoid tümör yaklaşık 300 apendektomi materyalinde 1 oranında görülür. Apendiks karsinoidlerinin %70-95'i 1 cm'nin altındadır. Metastatik yayılım 2 cm'nin altındaki tümörlerde çok nadirdir. Subserozal lenfatiklere ve mezopendikse yayılım sıktır, ancak bölgesel lenf nodlarına metastaz nadirdir. Beş yıllık sağ kalım oranı %99 olup 2 cm den küçük tümörlerde rekürrens rastlanmamaktadır (10,14). Dizimizde karsinoid tümör %1.05 (8/765) oranında olup olgularda yaş ortalaması 30.3 idi. Olgularımızın 6'sı kadın, 2'si erkekti. Tümör 6 olgumuzda apendiksin ucunda yer almıştı ve çapları 3-12 mm arasındaydı. Bu tümörlerden 3'ünde akut apandisitisi de gözlemlendi. Olgularımızdan birisinde karsinoid tümörle birlikte ovaryumda az diferansiye Sertoli-Leydig hücreli tümör saptadık. Bu olguda serumda a-feto protein yüksek olarak ölçülmüştü. Ovaryumdaki tümörde karsinoid dışındaki bir diğer komponent de hepatosit benzeri

hücrelerdi. Sertoli-Leydig hücreli tümörlerde a-feto protein yüksekliği ve tümör içinde karaciğer hücresine benzer endodermal orijinli hücreler heterolog komponent olarak bulunabilir, fakat bu bulguların nedenini açıklamak güçtür. Karaciğerde tümör olmaksızın metastatik hepatosellüler karsinom olması çok zordur. Hepatosellüler karsinomun ovaryum metastazı da çok seyrek bir durumdur. Teratomlarda Leydig hücrelerinin bulunmayışı nedeniyle, olgumuzda germ hücreli tümör tanısı ekarte edilerek az diferansiye Sertoli-Leydig hücreli tümör tanısı konulmuştur. Sertoli-Leydig hücreli tümör içinde karaciğer hücrelerine benzer görünümde hücrelerin bulunuşu neometaplazi örneği olarak kabul edilebilir (32). Karsinoid komponentin ovaryum ve apendikteki birlikteliği ise metastazdan ziyade karsinojenik alan etkisi ile açıklanabilir. Canda ve ark. bir olguda apendikte karsinoid tümörle birlikte ovaryumlarda bilateral benign kistik teratom varlığını bildirmişlerdir (30). Kendi olgumuz da kaynak bilgilerine göre daha önce yayınlanmamış bir birlikteliktir.

Apendikse genellikle gastrointestinal sistem, meme ve genitoüriner sistemin tümörleri metastaz yapabilir. Lenfoma tutulumu da gözlenebilir (31,33). Dizimizde bir olguda malign mezotelyoma tutulumu saptandı.

Sonuçta, saptanan komplikasyonlar ve karsinoid dışındaki tümörlerde olguların metastazdan sonra tanı alabilmesi, günümüzde de apendiks hastalıklarının değerlendirilmesinin güçlüğü ve deneyim gerektirdiğini bir kez daha gösterdi. Operasyon öncesi tümör belirleyicilerinin araştırılmasının, bazı olgularda histopatolojik incelemede yol gösterici olabileceği düşünüldü.

Kaynaklar

1. Lyss AP. Appendiceal malignancies. *Semin Oncol* 1988; 15: 129-137.
2. Carr NJ, Sobin LH. Unusual tumors of the appendix and pseudomyxoma peritonei. *Semin Diagn Pathol* 1996; 13: 314-325.
3. Canda T. Gastrointestinal kanalın karsinoid tümörleri. *Patoloji Bülteni* 1977; 4: 106-116.
4. Yenerman M. Apendisitisi etyolojisi ve patolojisinde allerjinin rolü. 13. Milli Tıp Kongresi 1954; 292.
5. Merdivenci A, İçli N. Türkiyede parazitik apendisit olguları. *İst Tıp Fak Mec* 34: 786.
6. Canda T, Saygı G. Parazitik apendiksler. *Cumh Univ Tıp Fak Derg* 1979; 1: 103-114.
7. Dülger M, Saygı G. Apendikslerde saptanan parazitolojik bulgular. *T Parazitol Derg* 1987; 7: 83-87.
8. Eğilmez R, Saygı G, Aker H, Elagöz Ş. Retrospective analysis of appendix vermiformis specimens for intestinal helminths. *Tr Ekopatol Derg* 2000; 6: 1-4.
9. Kabukçuoğlu S, Doğan N, Bildirici K, Tel N. Eskişehir bölgesinde parazitik apendisitlerin görülme oranı ve dağılımı. *T Parazitol Derg* 2000; 24: 255-258.
10. Rutledge RH, Alexander JW. Primary appendiceal malignancies Rare but important. *Surgery* 1992; 111: 244-250.
11. Blair NP, Bugis SP, Turner LJ, Mac Leod MM. Review of the pathologic diagnosis of 2216 appendectomy specimens. *Am J Surg* 1993; 165: 618-20.

12. Blind J, Dahlgren S. The continuing challenge of the negative appendix. *Acta Chir Scand* 1986; 152: 623-27.
13. Puylaert J, Rutgers P, Lalisang R et al. A prospective study of ultrasonography in the diagnosis of appendicitis. *N Engl J Med* 1987; 317: 666-669.
14. Ackerman's Surgical Pathology. Rosai J ed. Volume one. St Louis, Mosby, 1996: 711-726
15. Sözüer EM, Kayhan E, Kerek M, Keçeli M, Yılmaz Z. Akut apendisitte tanıda gecikme sebepleri, teşhis hataları ve perforasyon sorunu. *T Klin Tıp Bilim Derg* 1999; 19: 141-144.
16. Peltokallio P, Tykka H. Evolution of the age distribution and mortality of acute appendicitis. *Arch Surg* 1981; 116: 153-156.
17. Cerva L, Schrottenbaum M, Klímen V. Intestinal parasites: A Study of human appendices. *Folia Parasitol (Praha)* 1991; 38: 5-9.
18. Markel EA, Voge M, John DT. Medical Parasitology. 7th edition. Philadelphia, WB Saunders Comp. 1992.
19. Canda MŞ, Canda TC. Uniloküler kistik ekinokokoziste seyrek yerleşim (13 olgu). *Tr Ekopatol Derg* 1995; 1: 121-124.
20. Yantiss RK, Clement PB, Young R. Neoplastic and pre-neoplastic changes in gastrointestinal endometriosis. *2000*; 24: 513-524.
21. Carr NJ, Mc Carthy WF, Sobin LH. Epithelial noncarcinoid tumors and tumor-like lesions of the appendix. *Cancer* 1995; 75: 757-768.
22. Higa E, Rosai J, Pizzimbona C et al. Mucosal hyperplasia, mucinous cystadenoma and mucinous cystadenocarcinoma of the appendix: A reevaluation of appendiceal mucocele. *Cancer* 1973; 32: 1525-41.
23. Kahn M, Friedman I. Mucocele of the appendix: diagnosis and surgical management. *Dis Colon Rectum* 1979; 22: 267-69.
24. Young RH, Gilks CB, Scully RE. Mucinous tumors of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and appendix. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 22-34.
25. Seidman JD, Elsayed AM, Sobin LH, Tavassoli FA. Association of mucinous tumors of the ovary and appendix. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 22-34.
26. Özakıyol AH, Sarıçam T, Kabukcuoğlu S, Çağa T, Erenoğlu E. Primary appendiceal adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 458-9.
27. Jurgleit H. Pseudomyxoma peritonei: A localized benign variant of the appendiceal origin. *Dis Colon Rectum* 1986 29:469-70.
28. Nitecki SS, Wolff BG, Schlinkart R et al. The natural history of surgically treated primary adenocarcinoma of the appendix. *Ann Surg* 1994; 219: 51-7.
29. Chang P, Attiyeh F. Adenocarcinoma of the appendix. *Dis Colon Rectum* 1986; 1981; 18: 176-180.
30. Canda MŞ, Canda T, Demir N, Çakaloğlu F, Kadanalı S, Posacı C. Association of bilateral ovarian benign cystic teratomas and appendiceal carcinoid. *Pathol Res Prac* 1993; 189: 663 (Abstract).
31. Connor SJ, Hanna GB, Frizelle FA. Appendiceal tumors: retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7970 appendectomies. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 75-80.
32. Ahmed E, Young RH, Scully RE. Adult granulosa cell tumor of the ovary with foci of hepatic cell differentiation. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1089-93.
33. Ben-Nun A, Soundack M, Brazilai A. Carcinoma of the appendix- rare but important. *Harefuah* 1996 ;131: 22-3.
34. Gilhorne H, Johnston D, Clark J ET AL. Primary adenocarcinoma of the vermiform appendix. *Br J Surg* 1984; 71: 553-55.

Yazışma adresi:

Doç. Dr. Sare KABUKCUOĞLU
 Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı
 Vişnelik M. Taşköprü Cad. Yalçın Sitesi,
 B Blok D 13, 26020 Eskişehir
 Tel: (Ev): 0222 226 22 77
 (İş): 0222 239 29 79-4539
 e-mail: skabukcuoglu@hotmail.com

Petrol istasyonlarında çalışan pompa işçilerinde benzene bağlı hematotoksisite

The hematotoxicity of benzene in pump employees at petroleum stations

E. Tamer Elkıran Bilge Aygen

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ

Özet

Giriş ve amaç: Benzen, endüstride yaygın olarak kullanılan kimyasal bir maddedir. Petrolün bir komponenti olup aplastik anemiye, hematolojik ve lenfatik malignitelere neden olabilir. Petrol işçileri benzen yada benzen içeren sıvılarla karşılaşmaktadırlar. Benzene bağlı hematotoksisite, benzen miktarı ve karşılaşma süresiyle ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı, Elazığ ilinde petrol istasyonlarında çalışan pompa işçilerinde benzen ile hematolojik maligniteler arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: En az beş ve daha uzun süre petrol istasyonlarında pompa işçisi olarak çalışanlar ile petrol ve petrol ürünleriyle ilişkisi olan işlerde çalışmamış bireylerin, tam kan sayımı ve periferik yaymaları karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki grup arasında istatistiksel olarak yalnızca petrol istasyonlarında çalışma süreleri arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.000$, Student T Testi).

Sonuç: Elazığ ilinde petrol istasyonlarında en az beş yıl ve daha uzun süre çalışan 30 pompa işçisini kapsayan taramada benzenin hematotoksik etkisi saptanamadı.

Anahtar sözcükler: Hematotoksisite, benzen, petrol-pompa işçileri.

Benzen, petrolün bir komponenti olup lösemi, lenfatik malignitelere ve aplastik anemiye neden olabilmektedir. Benzene bağlı hematotoksisite, benzen miktarı ve karşılaşma süresiyle ilişkilidir (1). Özellikle kauçuk işinde çalışanlarda, daha yüksek konsantrasyonlarda benzen düzeyine maruz kaldıklarından dolayı, hematotoksisite gelişme riski daha çoktur. Kimyasal madde üreten fabrika

Summary

Introduction and purpose: Benzene, a common chemical used widely in industry, may lead to aplastic anemia, lymphatic and hematopoietic malignancies. Petroleum workers are exposed to benzene or benzene-containing liquids. The hematotoxicity of benzene is related to the amount and duration of exposure. The purpose of this study is to search association between benzene exposure and hematological malignancies in pump employees at petroleum stations in the city of Elazığ.

Materials and methods: In this study, complete blood counts and peripheral blood smears were studied in pump employees who were employed at a petroleum station more than five years and employees who were not employed at a petroleum and petroleum products-related employment. After that, these two groups data compared.

Results: Only according to the duration of employment at petroleum stations, significant difference was found between two groups statistically ($p < 0.000$, Student T Test).

Conclusion: The hematotoxicity of benzene was not determined in our study which contains 30 pump employees at petroleum stations in the city of Elazığ, in more than five years.

Key words: Hematototoxicity, benzene, petroleum-pump employees.

işçilerinde benzene kümülatif maruz kalma ile tüm lenfopoetik kanserler ve lösemiden ölümler arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki bulunmuştur (2). Petro endüstrisinde benzen konsantrasyonu göreceli olarak daha az olması nedeniyle düşük düzeydeki benzen toksitesinin hematotoksik etkileri tartışmalıdır. Kaynaklarda petrol işçilerinde, benzene bağlı olduğu ön görülen

lösemi, lenfatik maligniteler ve aplastik anemi saptanmıştır (2-4).

İlk kez, Aksoy ve ark., 1967 ile 1973 yılları arasında uzun süreli benzen ile karşılaşan 28500 ayakkabıcı arasından 26 akut lösemi ve prelösemi olgusu saptamışlardır. Bu bulgulara göre, İstanbul ayakkabıcılar ofisine kayıtlı ayakkabıcılarda lösemi insidansını, genel popülasyondaki lösemi insidansından daha yüksek oranda bulmuşlardır. Ayakkabıcılar, benzeni çözücü olarak kullanıyorlarmış. Benzen konsantrasyonu 210-650 parts per million (ppm) olan, havalanması iyi olmayan işyerlerinde çalışıyorlarmış (5). Benzen konsantrasyonu 30-210 ppm olan işyerlerinde 3 ay ile 17 yıl arasında çalışan 217 ayakkabıcıyı kapsayan başka bir çalışmada, 51 olguda lökopeni, trombositopeni ve pansitopeni gibi hematolojik anormallikler saptanmıştır. Aksoy ve ark., hematolojik anormalliklerin, benzenin zararlı etkisine bağlı olarak geliştiği sonucunu çıkartmışlardır (6).

Elazığ ilinde petrol istasyonlarında çalışan pompa işçilerinde benzenin hematotoksik etkisini araştırmak amacıyla bu çalışma yapıldı.

Gereç ve yöntem

Bu çalışmaya yaşları 22 ile 58 arasında değişen toplam 60 erkek olgu alındı. Çalışma grubuna en az beş ve daha uzun süre petrol istasyonlarında pompa işçisi olarak çalışanlar; kontrol grubuna petrol ve petrol ürünleriyle ilişkisi olan işlerde çalışmamış bireyler alındı.

Grup 1- Çalışma grubu: Petrol istasyonlarında pompa işçisi olarak çalışan olgular (n=30)

Grup 2- Kontrol grubu: Petrol ve petrol ürünleriyle ilişkisi olan işlerde çalışmamış sağlıklı olgular (n=30)

Klinik parametreler olarak, tansiyon, nabız, yaş ve çalışma süresi (yıl) kaydedildi. Laboratuvar parametreler olarak lökosit ve altgrupları (nötrofil, lenfosit, monosit,

eozinofil, bazofil), eritrosit ve eritrosit indeksleri (ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, eritrosit dağılım genişliği), hemoglobin, hematokrit, trombosit ve periferik yaymaları karşılaştırıldı.

Periferik yayma preparatları May Grunwald-Giemsa boyaları kullanılarak hazırlandı ve ışık mikroskopunda aynı hekimler tarafından değerlendirildi. Tam kan sayımı için Beekmen Coulter cihazı kullanıldı.

İstatistiksel metod olarak bağımsız iki grup ve gruplarda n=30 olduğu için nicel verilerde Student T testi; nominal verilerde χ^2 testi kullanıldı, p<0.05 anlamlı kabul edildi. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 9.0 for windows programı ile yapıldı.

Bulgular

Her iki grubun çalışma süreleri açısından istatistiki olarak anlamlı fark saptanmasına (p<0.000; Student T testi) karşın diğer klinik ve laboratuvar parametreleri benzer bulundu (p>0.05, Student T testi; χ^2 testi). Olguların demografik özellikleri Tablo I'de ve olguların laboratuvar sonuçları Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo I. Olguların demografik özellikleri

Parametreler	Değer	Grup 1 (n=30)		Grup 2 (n=30)		p	
		Min	Max	Değer	Min		Max
Çalışma süresi (yıl)	11.9±5.1	5	24	0	0	0	0.000
Yaş (yıl)	34.8±6	22	58	36±6	25	55	NS

Tartışma

Benzene ile karşılaşma ile akut myeloid lösemi (AML) ve multiple myeloma (MM) gelişme riskini belirlemek amacıyla benzene ile karşılaşma işçiler arasında yapılan "cohort" çalışmasına göre kümülatif benzene maruz kalma

Tablo II. Olguların laboratuvar sonuçları.

Parametreler	Değer	Grup 1(n=30)		Grup 2(n=30)		p	
		Min	Max	Değer	Min		Max
Lökosit ($\times 10^3$)/ml	8.030±1.744	5.200	11.100	7.086±2.171	3.500	11.300	NS
Eritrosit ($\times 10^6$)/ml	5.4±0.4	4.01	6.39	5.5±0.5	4.5	6.1	NS
Hemoglobin (gr/dl)	15.3±12.1	12.4	17.8	15.3± 9.6	13.6	17	NS
Hematokrit (%)	45.3±4	36.5	55.3	46±4	37.8	53	NS
Trombosit ($\times 10^3$)/ml	219±44	142	304	221±74	145	399	NS

ile AML arasında bir ilişki saptanmasına karşın, MM arasında bir ilişki saptanamamıştır. Kümülatif benzene ile karşılaşma 200 parts per million (ppm)-yıl'dan daha düşük oranda ise AML riskinde artış yok iken, bu oran 200 ppm-yıl'dan özellikle 400 ppm-yıl'dan daha yüksek ise AML riskinde belirgin bir artış bulunmuştur (5).

Petrol endüstrisi dışında benzenle ilişkili yerlerde çalışan işçilerde artmış AML riski gözlenmesine karşın petrol endüstrisinde çalışanlarda bu risk bulunamamıştır. Bunun nedeni olarak, bu endüstride çalışanların daha düşük oranlarda benzene ile karşılaştıkları sanılmaktadır (7). Fakat başka bir çalışmada özellikle 1950'den önce petrol endüstrisinde çalışanlarda arasında AML nedeniyle ölümlerde artış saptanmıştır (8). Bunun nedeni olarak 1950'den önceki yıllarda çalışanların, sonraki yıllarda çalışanlara göre, daha yüksek oranlarda benzene ile karşılaştıkları düşünülmektedir (9).

Amerika ve İngiltere'de petrol rafineri işçileri ile birlikte boru hattında, dağıtımda ve üretimde çalışan 208000'den çok işçiyi kapsayan çalışmaların verilerini içeren meta-analize göre AML ile birlikte kronik myeloid, akut lenfositik yada kronik lenfositik lösemide artış saptanmamış; bunun nedeni olarak petrol endüstrisinde çalışan işçilerin daha düşük oranlarda benzene ile karşılaştıkları gösterilmiştir (10). Tsai ve ark. yaptıkları 1952 ile 1978 yıllarını içeren retrospektif "cohort" mortalite çalışmasında 1 ppm'den daha düşük oranlarda benzene maruz kalan rafineri işçileri arasında lösemiye bağlı ölüm vakası gözlenmemiştir. Yine bu çalışmada elde edilen laboratuvar verilerinin sonuçlarında 21 yıllık dönem süresi içinde önemli bir değişiklik saptanmamıştır (11). Petrol üretimi ve boru hattında 1940'dan önce çalışmaya başlayan 30 yıl ve üzerinde çalışan işçilerde AML'de önemli bir artış saptanmıştır (12).

Non-Hodgkin lenfoma (NHL), lenfopoetik kanserler arasında gruplandırılır. NHL riskini belirlemek amacıyla 1937 ile 1996 yılları arasında petrol işçilerinde Amerika, İngiltere, Kanada, Avustralya, İtalya ve Finlandiya'da yapılan toplam 26 "cohort" çalışmasının verilerinin birleştirilmesiyle oluşturulan, 308000'den fazla çalışmanı kapsayan multinational "cohort" çalışmasında 506 NHL olgusu gözlenmiş olmasına karşın NHL'da artmış bir risk saptanmamıştır (9). Başka bir cohort çalışmasında ise yalnızca 1948 yılından önce çalışan işçilerde lenfopoetik kanserlerde artmış bir risk saptanırken lösemilerde artmış bir risk saptanmamıştır (13). Collingwood ve ark. yaptıkları cohort çalışmasına göre 1946 ile 1979 yılları

arasında petrol rafinerisinde en az bir yıl ve daha uzun süre çalışan işçilerde lenfatik ve hematopoetik kanser nedeniyle ölenlerin mortalite oranı, genel popülasyondan beklenen mortalite oranına benzer bulunmuştur (14). Tsai ve ark. uzun süreli mortalite çalışmasında özellikle 1946'dan önce çalışmaya başlayan işçilerde lenfatik ve hemapoetik kanserlerde artış saptanmıştır (6).

Multiple myeloma (MM), lenfopoetik kanserler arasında gruplandırılır. Petrol çalışanlarında (rafineri, dağıtım, üretim ve boru hattında) MM riskini belirlenmek amacıyla 1937 ile 1991 yılları arasında Amerika, İngiltere, Kanada ve Avustralya'da yapılan 22 "cohort" mortalite çalışmasındaki toplam 250000'den fazla petrol işçisi verilerini içeren multinational "cohort" çalışmasında MM nedeniyle 205 ölüm gözlenmiş olmasına karşın MM için artmış bir risk saptanmamıştır (15).

Benzin dağıtımında ve satışında çalışanlar arasında 1946 ile 1985 yılları arasında yapılan "cohort" çalışmasına göre çalışma süresi, karşılaşma süresi, ilk çalışma yaşı, işin türü, kümülatif karşılaşma, karşılaşma sıklığı ile lösemi ve MM nedeniyle ölümler arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Fakat 1948 yılından önce çalışanlar arasında istatistiksel olarak önemli olmayan AML nedeniyle olan ölümlerde artış saptanmıştır (16).

Petrol dağıtımının değişik aşamalarından oluşan 30 iş kategorisinden edilen verilere göre çalışanlar 0.003 ile 8.20 ppm oranında benzene maruz kaldıkları saptanmıştır. Kümülatif maruz kalma oranı çalışanların % 81'de 5 ppm-yıldan daha düşük oranda bulunmuştur (17). Benzen oran % 2-3 olan benzinin dağıtımında çalışanlarda AML ve diğer lösemi çeşitleri, MM için artmış bir risk faktörü saptanmamıştır (18). Rafineri yada petrokimya işinde çalışan 2475 işçi 1985 ile 1995 yılları arasında, medikal olarak gözlenmiştir. Bunlardan 116 kişinin tam kan sayımında anormallikler saptanmış; ileri hematolojik incelemeler yapılarak bu kişilerin çoğunda benign patolojik bulgular saptanmış olmasına karşın istatistiksel önemi olmamakla birlikte, bir kişide Philadelphia kromozomu-pozitif kronik myeloid lösemi, dört kişide myelodisplastik sendrom bulunmuştur (19).

Deneysel çalışmalarda, sıçanların derisine, 8.7 ile 120 mg/kg arasında değişen oranlarda ağır gaz-benzin karışımı sıvı sürülmüş; 91 gün sonra sıçanların periferik kan ve kemik iliği incelemesi yapıldığında, doz ile ilişkili olarak, hemoglobin konsantrasyonu, hematokrit, eritrosit ve

trombosit sayısı azalmış; ortalama eritrosit hacmi artmış, kemik iliğinde belirgin bir şekilde myeloid/eritroid oranı azalmıştır (20). Barrera Escorcía E. ve ark., sıçanlara oral ve deri altı 14 ile 2 mL/kg arasında değişen oranlarda, benzen vermiş; 4 hafta sonra hemoglobin konsantrasyonu ve trombosit sayısı azalmış; 60. gün lenfopeni gelişmiş; 75. gün periferik yaymada blastik hücreler ve peroksidaz pozitif hücreler görülmüş; 120. günde kemik iliğinde belirgin hiposellularite gözlenmiştir. Sonuç olarak

benzen, eritrosit, trombosit ve nötrofil sayısında sürekli azalmaya ve myeloid öncü hücrelerde geri dönüşümsüz hasara neden olmaktadır (21).

Elazığ ilinde petrol istasyonlarında çalışan 30 pompa işçisini kapsayan çalışmamızda benzenin hematotoksik etkisi saptanamamıştır. Ülkemizde bu konu ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Kaynaklar

1. Baak YM, Ahn BY, Chang HS, Kim JH, et al. Aplastic anemia in a petrochemical factory worker. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 851-3.
2. Wong O. An industry wide mortality study of chemical workers occupationally exposed to benzene. II. Dose-response analyses. *Br J Ind Med* 1987; 44: 382-95.
3. Wong O. Risk of acute myeloid leukaemia and multiple myeloma in workers exposed to benzene. *Occup Environ Med* 1995; 52: 380-4.
4. Tsai SP, Gilstrap EL, Cowles SR, Snyder PJ, et al. Long-term follow-up mortality study of petroleum refinery and chemical plant employees. *Am J Ind Med* 1996; 29: 75-87.
5. Aksoy M, Erdem S, Dincol G. Leukemia in shoe-workers exposed chronically to benzene. *Blood* 1974; 44: 837-41.
6. Aksoy M, Dincol K, Akgün T, Erdem S, et al. Hematological effects of chronic benzene poisoning in 217 workers. *Br J Ind Med* 1971; 28: 296-302.
7. Wong O, Raabe GK. Cell-type-specific leukemia analyses in a combined cohort of more than 208,000 petroleum workers in the United States and the United Kingdom, 1937-1989. *Regul Toxicol Pharmacol* 1995; 21: 307-21.
8. Wong O, Harris F, Rosamilia K, Raabe GK. An updated mortality study of workers at a petroleum refinery in Beaumont, Texas, 1945 to 1996. *J Occup Environ Med* 2001; 43: 384-401.
9. Wong O, Raabe GK. Non-Hodgkin's lymphoma and exposure to benzene in a multinational cohort of more than 308,000 petroleum workers, 1937 to 1996. *J Occup Environ Med* 2000; 42: 554-568.
10. Raabe GK, Wong O. Leukemia mortality by cell type in petroleum workers with potential exposure to benzene. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 1381-92.
11. Tsai SP, Wen CP, Weiss NS, Wong O, et al. Retrospective mortality and medical surveillance studies of workers in benzene areas of refineries. *J Occup Med* 1983; 25: 685-92.
12. Divine BJ, Hartman CM. Update of a study of crude oil production workers 1946-94. *Occup Environ Med* 2000; 57: 411-7.
13. Raabe GK, Collingwood KW, Wong O. An updated mortality study of workers at a petroleum refinery in Beaumont, Texas. *Am J Ind Med* 1998; 33: 61-81.
14. Collingwood KW, Raabe GK, Wong O. An updated cohort mortality study of workers at a northeastern United States petroleum refinery. *Int Arch Occup Environ Health* 1996; 68: 277-88.
15. Wong O, Raabe GK. Multiple myeloma and benzene exposure in a multinational cohort of more than 250,000 petroleum workers. *Regul Toxicol Pharmacol* 1997; 26: 188-99.
16. Smith TJ, Hammond SK, Wong O. Health effects of gasoline exposure. I. Exposure assessment for U.S. distribution workers. *Environ Health Perspect* 1993; 10: 13-21.
17. Lewis SJ, Bell GM, Cordingley N, Pearlman ED, et al. Retrospective estimation of exposure to benzene in a leukaemia case-control study of petroleum marketing and distribution workers in the United Kingdom. *Occup Environ Med* 1997; 54: 167-75.
18. Wong O, Trent L, Harris F. Nested case-control study of leukaemia, multiple myeloma, and kidney cancer in a cohort of petroleum workers exposed to gasoline. *Occup Environ Med* 1999; 56: 217-21.
19. Tsai SP, Bennett JM, Salesman ON, Ryan TE, et al. Medical surveillance for hematological disorders among active and retired oil refinery workers. *J Occup Environ Med* 1998; 40: 475-80.
20. Yagminas AP, Chu I, Valli VE. Hemotoxic effects of a dermally applied coal coprocessing product in the rat. *J Appl Toxicol* 1995; 15: 443-8.
21. Barrera Escorcía E, Velasco Lezama R, Munoz Torres A, Ortiz Monroy MV, et al. Aplastic anemia: a model for its induction by oral and subcutaneous benzene in rats. (abstract). *Sangre (Barc)* 1997; 42: 357-62.

Yazışma adresi:

Dr. E. Tamer Elkiran
İcadiye Mh. Yakup Şevki Sk. No:27/3
23000 ELAZIĞ
Tel: 0-424-233 74 41
Faks: 0-424-233 50 38
E-mail: elkiran@medscape.com.

Türkiye’de asbestozis ve mezotelyoma sorunu ile 5 olgunun sunumu*

*The asbestosis and mesothelioma problem in Turkey and report of the 5 cases**

M. Şerefettin Canda

Merih Güray

A. Neşe Topal

Gözde Görücü

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı İnciraltı-İzmir

Özet

Giriş ve amaç: Asbest, özellikle ev sıvası yapılan ve “aktoprak” adı verilen toprak içerisinde bulunan ve eskiden beri Türkiye’nin birçok kırsal bölgesinde kullanılan bir maddedir. Asbest asbestozis ve mezotelyoma gelişimine yol açması nedeniyle önem taşır. Bu çalışmanın amacı, kendi bulgularımızı sunmak ve Türkiye’nin güncel ve olası asbestozis ve mezotelyoma sorunu tartışmaktır.

Gereç ve yöntem: Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı’nda son 11 yılda saptadığımız 4 malign mezotelyoma ve 1 asbestozis olgusu bu çalışmanın gerçidir. Bu olgular, klinik-patolojik özellikleri ile incelenmiştir.

Bulgular: Olguların 1’i kadın diğerleri erkek olup yaşları 50-75 arasında değişmektedir. Bu olguların 4’ü Ege Bölgesi’nin kırsal alanlarından gelmiştir. Bir olgu da doğuludur. Tüm malign mezotelyom olguları dokükimyasal yöntemle incelenmiştir. Bir olgu sitolojik materyelde (BAL) saptanan ferrijinöz asbest cismidir.

Sonuçlar: Asbestozis özellikle plevral plak ve malign mezotelyoma gelişimine neden olması yüzünde önem taşımaktadır. Türkiye de bir çok asbestozis bölgesi vardır. Bu nedenle ikibinli yıllarda, olası asbestozis ve malign mezotelyoma sorunu Türkiye için önem taşımaktadır.

Anahtar sözcükler: Asbestozis, plevral plak, malign mezotelyoma, ferrijinöz cisim, asbest cismi.

* Bu çalışma 1. Türkiye Ekopatoloji Kongresi (20-23 Nisan 2001, Seferihisar, Sığacık-İzmir).

Summary

Introduction and purpose: “Asbestos” is the name given to a group of minerals that is found in the soil known as the “white soil”, especially used as a building material in many rural areas of Turkey for decades. The importance of asbestos comes from the fact that it can cause asbestosis and mesothelioma. The purpose of this study is to present the findings of our cases and to discuss the current and probable asbestosis and mesothelioma problem of Turkey.

Materials and methods: 4 malignant mesothelioma and 1 asbestosis cases, diagnosed at Dokuz Eylül University Pathology Department since the last 11 years are used as the materials for this study. The cases are examined according both to their clinical and pathological features.

Results: One of our cases is female, the rest of them are male. The ages of the patients range between 50-75 years. Four of our cases are from the rural areas of the Aegean region, while one of them is from the eastern region. All of the malignant mesothelioma cases are investigated histochemically. One of the cases is the ferruginous asbestos body, determined in the cytological material (BAL).

Conclusion: Asbestos is an important material since it can cause especially plural plaques and malignant mesothelioma. There are many asbestosis regions in Turkey, so the probable asbestosis and malignant mesothelioma problem is an important issue in the new millennium.

Key words: Asbestosis, pleural plaque, malignant mesothelioma, ferruginous body, asbestos body

* Presented at the 1st Turkish Ecopathology Congress (20-23 April 2001, Seferihisar, Sığacık-İzmir).

Asbest, özellikle ev sıvası yapılan ve "aktoprak" adı verilen toprak içerisinde bulunan ve eskiden beri Türkiye'nin birçok kırsal bölgesinde kullanılan gelen bir maddedir. Asbestli toprakların bulunduğu alanlardaki yerleşim yerlerinde "mesleğe bağlı olmayan endemik asbestozis" izlenmektedir. Asbestli topraklar (aktoprak) özellikle Türkiye ve Yunanistan köylerinde, konutların duvar sıvasında, boyasında, tavan ve çatı yalıtımında, taban kaplamasında kullanılmaktadır (1-3). Türkiye'de Çermik (Diyarbakır) (1-3), Karain (Ürgüp, Nevşehir) (4), Halkapınar (Ereğli, Konya) ve Kıraman, Berendi (Ayrancı, Karaman) (5-7), Gediz (Kütahya) (8-9) yöreleri, bu açıdan tanınmış asbestozis bölgeleridir. Diyarbakır, Çermik yöresinde, halk arasında eskiden beri "Çermik hastalığı" diye bilinen akciğer hastalığının, "endemik asbestozis" sonucu geliştiği Prof. Dr. Selahattin Yazıcıoğlu tarafından gösterilmiştir (1-3). Prof. Dr. Y. İzzettin Barış Ürgüp yöresinde "eriyonit" adlı "fibröz zeolit" nedeniyle mezotelyoma geliştiğini bildirmiştir (4).

Asbestozis sonucunda, plevrada effüzyon, kalınlaşma, fibröz plak, diffüz fibrozis ve mezotelyoma, akciğerde diffüz interstisyel fibrozis ve çeşitli akciğer karsinomları yüksek oranda görülür. Klinik, epidemiyolojik ve patolojik çalışmalar asbest ile karşılaşma öyküsünün olması ile mezotelyoma gelişmesi arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermiştir. Asbestin yol açtığı patolojik değişiklikler "asbestozis" olarak tanımlanmıştır (10,11). Mezotelyomalar, çoğunlukla plevrada görülmekle birlikte, az da olsa periton ve perikard da tutulabilmektedir (10).

Mezotelyoma tanısında, ayrıntılı ve anlaşılabilir anamnez çok önemlidir. Süreklilik kazanmış göğüs ağrısı ve dispne yakınması olan orta ya da daha ileri yaşlardaki hastalarda, asbest ile karşılaşma öyküsü ve kronik eksudatif plevral efüzyon öyküsü de varsa, mezotelyoma yönünden araştırılmalıdır. Klinik ve radyolojik bulgular mezotelyoma düşündürüyorsa, daha ileri görüntüleme yöntemlerinden örneğin bilgisayarlı tomografi (BT) ve özellikle yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) yöntemleri yararlıdır (12,13).

Asbestozis 2000'li yıllarda, Türkiye'nin önemli güncel sağlık sorunlarından birisini oluşturmaktadır. Çünkü eski çağlarda Anadolu'da geniş kırsal alanların ve dağların ormanlarla kaplı olması, asbest tozlarının, doğal olarak çevreye ve havaya ulaşması ve insanların solunum yollarına girmesini güçleştirmekteydi. Buna karşın, özellikle son yüzyıl içinde ormanların azalması ve yamaçların çeşitli nedenlerle çıplaklaşması sonucu, özellikle yüzeyel katmanlardaki asbestli topraklardan ya da asbest yataklarından asbest liflerinin havaya ve çevreye yayılması

kolaylaşmıştır. Bu yüzden coğrafya koşullarındaki olumsuzlaşma ve erezyon, güncel olarak, asbestozis ve asbest ile ilişkili hastalıkların daha çok görülmesine yol açmıştır (5, 10, 14, 15).

Asbest serpantin ve amfibol türünde bulunur. Serpantin asbest kristal yapısı dalağalı ve kısa yapıdadır. Amfibol asbest türleri ise daha uzun, ince ve düz kristal yapısı gösterir ve bunlar daha etkilidir. Krisotil, serpantin asbestin tek türüdür ve beyaz renklidir, ticari yaşamda en sık kullanılan tür olmasına karşın, sıklıkla diğer tehlikeli asbest türleri ile karışım biçiminde bulunması nedeniyle önemi artar (16).

Tremolit, krokidolit (mavi), antofolit, amozit (kahverengi) ve aktinolit (Resim 1,2) asbest amfibol türleridir. Yapılan araştırmalar, bunların en kanserojen türünün krokidolit olduğunu göstermiştir (16).

Bu çalışmanın amacı, kendi bulgularımızın ışığında, Türkiye'de iki binli yıllarda daha da önem kazanacağı düşüncesiyle güncel ve olası asbestozis ve mezotelyoma sorununu tartışmaktır.

Gereç ve yöntem

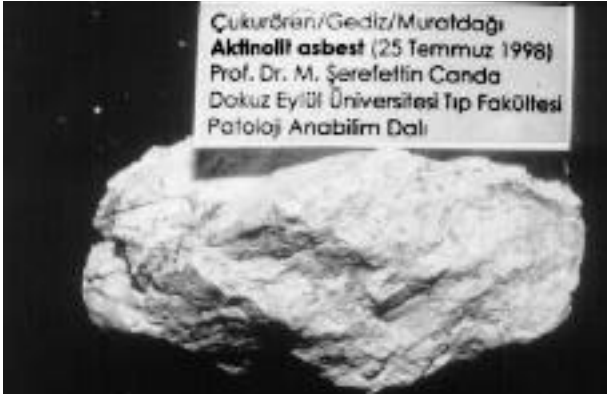
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1989-1993 yılları arasında plevra biyopsisinde tanı alan malign mezotelyoma olgularından 4'ü ile 1998'de bronş lavaj sıvısında saptanan asbest cismi ile asbestozis tanısı alan bir olgu bu çalışmanın gerecini oluşturmuştur. Bu olgular klinik-patolojik özellikleri ile incelenmiştir.

Bulgular

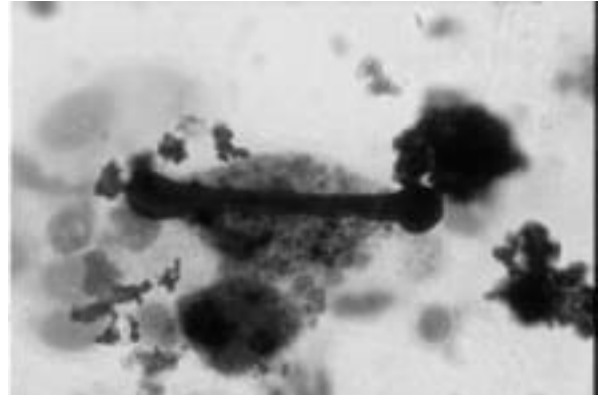
Dizide yer alan olguların yaşı 50 ile 75 arasında değişmektedir, ortalama yaş 63.4 dır. Olguların 4'ü erkeğe, 1'i de kadındır. Bir olgu Doğu Anadolu'dan, diğer 4 olgu da Ege Bölgesi'nin kırsal alanından gelmiştir (Tablo I). 4 olguda plevra biyopsisi ile malign mezotelyoma tanısına ulaşılmıştır (Resim 3). Bir olguda da bronkiolo-alveolar lavaj (BAL) sıvısının yayma preparatlarının mikroskopik incelenmesinde ferrijnoz asbest cismi (Resim 4) saptanması sonucu asbestozis sonucuna ulaşılmıştır.

Tablo I. Dizideki 5 olgunun klinik-patolojik özellikleri.

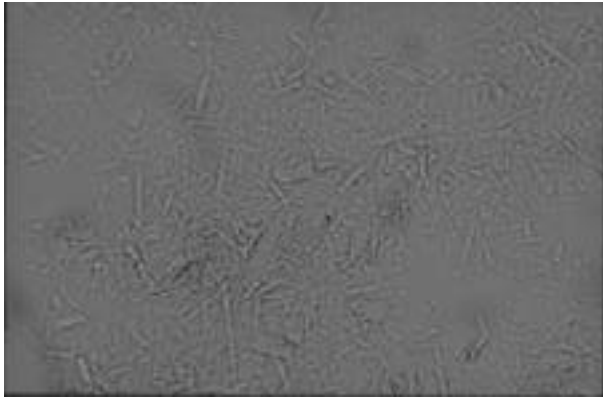
Olgu (n)	Prot. No	Yaş/Cins	Doğum yeri	Meslek	Klinik tanı	Pat. tanı
1	4343/89	75/E	Muğla	Çiftçi	Akciğer tm	MM
2	22/90	67/E	Aydın	-	Malignite?	MM
3	9821/93	50/K	Maden/Elazığ	Ev Han.	Akciğer tm	MM
4	5797/98	70/E	-	-	Mezotelyoma?	Asbestozis
5	1563/91	55/E	İzmir	-	-	MM



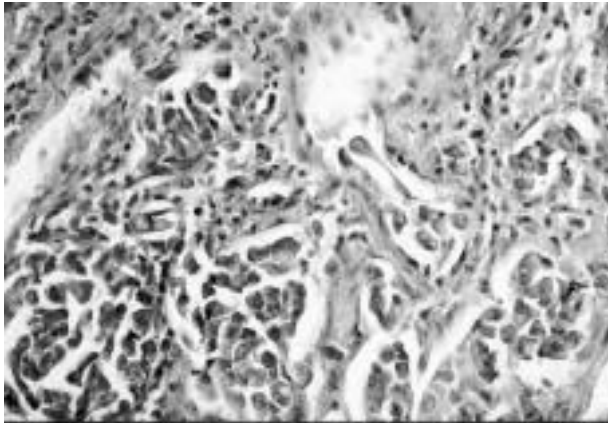
Resim 1. Aktinolit asbest içeren aktoprak örneğinin makroskopik görünümü.



Resim 4. Bronkiyolo alveolar lavaj (BAL) yaymasında "asbest cismi-feriginöz cisim" (5797/98 H+E X40).



Resim 2. Aktoprak örneğinin suda eritilerek yapılan yayma preparatın mikroskopik olarak incelenmesi ile aktinolit asbest kristallerinin izlenmesi.



Resim 3. 67 yaşındaki bir erkek hastanın plevra biyopsisinde epiteloid türde malign mezotelyomanın histopatolojik görünümü (22/90 H+E X40)

Tartışma

Asbest ile karşılaşılmasına bağlı gelişen belli başlı malign hastalıklar akciğer karsinomu ve malign mezotelyoma dır (17-19). Akciğer karsinomu temel olarak siğara içimine bağlı olmakla birlikte, malign mezotelyoma olgu-

larının hemen tümü asbestozis öyküsüne bağlıdır. Ülkemizde de Güney Doğu Anadolu (Çermik, Diyarbakır), İç Anadolu (Ürgüp, Nevşehir) ve Batı Anadolu'nun (Gediz, Kütahya) kimi yörelerinde daha sık izlenmesi bunu göstermektedir. Genellikle 50 yaş üzerinde ve erkeklerde daha sık izlenen mezotelyoma gelişimine en çok risk kromidolit (mavi asbest) ve amozit ile iken, en az risk kromidolit (beyaz asbest) iledir (20).

Klinik olarak hastaların en belirgin yakınması göğüs ağrısı ve solunum güçlüğüdür. Olgularımızda genel olarak göğüs ağrısı temel yakınmayı oluşturmaktaydı. Plevral mezotelyomlar hastalarda en sık karşılaşılan fiziksel bulgular massif plevral efüzyon yanı sıra mediastinumun karşı tarafa itilmesi, siyanoz, taşipine ve taşikardi dir (19). Olgularımızın birinde başvuru sırasında (4343/89) massif plevral efüzyon saptanmıştır. Asbest inhalasyonunun en sık izlenen patolojik bulgusu ise plevral plaklardır (19). Makroskopik olarak bunlar göğüs duvarının iç kısmında, keskin sınırlı, parlak beyaz çıkıntılar biçiminde izlenirken, mikroskopik olarak ise çok az hücre içeren fibro-hiyalin bağ dokusu özelliğindedir (19).

Vücuttaki asbest fibrillerinin çoğu ışık mikroskopunda değerlendirilemeyecek ölçüde küçük olmasına karşın akciğerde "asbest cismi-feriginöz cisim" biçiminde tanınır (20). Bu segmentli, altın sarısı-kahverengi yapıların demir, talk, mika, karbon ve rutile gibi nonasbestos çatı çevresinde oluşmuş ferrujinöz yapılardan ayrımı güçtür. Bu fibrillerin ayrımında önemli olan, asbestin ince, transparan, genellikle düzgün santral çatısı olması, talk ve mikanın refraktil sarı, demir ve rutilenin ise siyah çatısının bulunmasıdır (20).

Histolojik olarak, malign mezotelyomanın 3 türü vardır. Epitelial, sarkomatöz ya da fibromatöz (mezankimatöz) ve mikst türlerdir (16). İğne biyopsisi örneklerinde mezotelyoma tanısına ulaşmak güçlük gösterir. Örneğin, reaktif mezotelial hiperplazi ya da ikincil adenokarsinomun

mezotelyoma dan ayırımı yapmak güçtür. Metastatik karsinomların %88'nin, D-PAS reaksiyonu ile CEA immun dokükimyasal işleminin birlikte uygulanması ile mezotelyomalar dan ayırımı yapılabilir (21). Sekonder adenokarsinomların çoğunda D-PAS reaksiyonu ile CEA immun dokükimyasal işlemi olumlu olmasına karşın, mezoteliyal lezyonlarda olumsuzdur (Tablo II).

Tablo II. Malign mezotelyoma ile metastatik adenokarsinomun ayırıcı tanısındaki dokükimyasal ve immun dokükimyasal bulgular.

Boya işlemi	Adenokarsinom	Malign mezotelyoma
PAS	+++	+++
CEA	+++	+/ -
Mucicarmen	+	+/ -
Epidermal keratin (HMWK)*	-	+
Hiyaluronik asit**	-	+

* High molecular weight keratin-yüksek moleküler ağırlıklı keratin.

** Formalin gibi su bazlı fiksatifler kullanıldığında, hiyaluronik asid progresif olarak dokuyu terk edebilir ve yanlış negatif sonuca yola açabilir.

Ülkemizde yeni asbestozis bölgeleri yanısıra yeni asbestozis ve mezotelyoma ile ilgili yeni olgu bildirimleri de izlenmektedir (22-24).

Sonuç olarak, güncel bilgilerin ışığında, iki binli yıllarda Türkiye'nin karşılaşacağı olası sağlık sorunlarından birisinin de çevresel ve iş kolu nedeniyle oluşan asbestozis ve buna bağlı gelişen mezotelyoma konusu olduğu ileriye sürülebilir. Mezotelyomanın ayırıcı tanısında yer alan en önemli hastalık metastatik adenokarsinom olup, morfolojik özellikler yanısıra, dokükimyasal, immun dokükimyasal yöntemlerden yararlanılarak ayırtedilebilir. Sitolojik materyellerde ve bronkioloalveolar lavajda (BAL) az görülen, ancak asbestozis için destekleyici değeri olan "ferrijinöz asbest cismi" detaylı bir inceleme ile gösterilebilir. Ayrıca görüntüleme yöntemlerindeki yeni gelişmeler asbestozisin erken tanısında çok yardım sağlayacak özelliktedir. Ülkemiz açısından ise önümüzdeki 10 yıllarda, ekolojik değişikliklerin etkisi ile asbestozis konusunun "mesleki/mesleki olmayan ve endemik/non-endemik" daha da önem kazanacağı, toplumun önemli bir sağlık sorununu oluşturacağı kanısına ulaşılmıştır. Türkiye'de toplumun çok hızlı yer değiştirmesi, göçler ve iş alanlarındaki değişimler, insanların doğdukları yerden uzaklara gitmesi nedeniyle de, özellikle hastane kayıtları ve hasta ile ilgili bilgiler, hastalık varlığının ve kaynağının saptanması açısından önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Yazıcıoğlu S. Pleural calcification associated with exposure to chrysotile asbestosis in southeast Turkey. *Chest* 1976; 70: 43-47.

2. Yazıcıoğlu S, İlçayto R, Balcı K. Pleural calcification, pleural mesotheliomas and bronchial causes by tremolite dust. *Thorax* 1980; 35(8): 564-56.
3. Yazıcıoğlu S, Öktem K, İlçayto R, Şaylı BS. Association between malignant tumors of the lungs and pleura and asbestosis. *Chest* 1978; 73: 52-56.
4. Barış İY. Asbestosis and Erionite Related Chest Diseases. Ankara: Semin Ofset. 1987.
5. Canda MŞ. Ekopatoloji. *Bilim Teknik Derg (Cumh)*. 1987; 30: 10.
6. Canda MŞ, Bircan A, Akın MM, Kabadayı T, Kurt S. Aktioli asbeste bağlı yeni bir asbestozis bölgesi. a) İvriz-Zanapa vadisi. *EÜ Tıp Fak Derg* 1988; 27(4): 1291-1298.
7. Canda MŞ. Aktinolit asbeste bağlı yeni bir asbestozis bölgesi. b) Ayrancı (Kıraman-Berendi). *EÜ Tıp Fak Derg* 1989; 28(1): 193-199.
8. Canda MŞ, Canda AE. Gediz Bölgesi ve Çukurova Köyü'nde asbestozis sorunu. *Tr Ekopatol Derg* 1998; 4: 157-162.
9. Canda MŞ, Canda AE. Gediz çevresinde bir ekopatolojik inceleme. *Tr Ekopatol Derg* 2000; 6(1-2): 67-72.
10. Canda MŞ. Mezotelyomanın patolojisi. *İzm Dev Hast Derg* 1986; 24(3): 681-686.
11. Canda MŞ. Kanserojen çevresel etkenlerin toplum sağlığı açısından önemi. *Dirim* 1988; 63(11-12): 371-375.
12. Topçu B, Bayram H, Şimşek M, et al. High-resolution computed tomography in cases with environmental exposure to asbestos in Turkey. *Respiration* 2000; 67(2): 139-145.
13. Osma E, Çımrın AH, Balcı P, Alkan Y, Akkoçlu A. Aseptomatik asbest işçilerinde yüksek rezolüsyonlu BT bulguları ile ILO skorlaması ve solunum fonksiyon testi skorlarının karşılaştırılması. *Tr Ekopatoloji Derg* 1998; 4(1-2): 33-37.
14. Battifora H. The Pleura. *Diagnostic Surgical Pathology*. Ed. Sternberg SS. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 1999; 1125-1134.
15. Akpınar O, Kılınc O, Akkoçlu A, Canda MŞ, Gönlügür U, Ateş M. Ege bölgesinde malign mezotelyoma (201 olgu) *Tr ekopatol derg* 1996; 2(1-2): 5-8.
16. Gibbs AR, Wagner JC. Dust Diseases, *Environmental Pathology*. In: Mc Gee JO'D, Isaacson PG, Wright NA, Eds, *Oxford Textbook of Pathology*, Vol 1, Oxford: Oxford University Press, 1992; 719-725.
17. Hillerdal G. Malignant mesothelioma 1982. Review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest* 1983; 77: 321-343.
18. Hillerdal G, Özesmi M. Benign asbestos pleural effusion: 73 exudates in 60 patients. *Eur J Respr Dis* 1987; 71: 113-121.
19. Hillerdal G. Environmental asbestos in Turkey and the international experience. 1. Türkiye Ekopatoloji Kongresi (20-23 Nisan 2001, Seferihisar, Sığacık-İzmir).
20. Enzinger FM, Weiss SW. *Soft Tissue Tumors*. 2nd edition St Louis: The CV Mosby Company. 1988; 689-718.
21. Öztekin İ. Plevral mezotelyoma patolojisini değerlendirmede yeni yaklaşımlar. *Tr Ekopatol Derg* 1997; 3: 128-143.
22. Uzunlar AK, Yıldız M, Kılınc N, Kinbaş G, Arslan A. Plevral malign mezotelyomalarında prognostik faktörler. *Tr Ekopatol Derg* 2000; 6(3-4): 175-179.
23. Altaner Ş, Aktaş G, Yalçın O, Yalçinkaya U, Doğanay L, Yalın B. Solid organ metastazlı abdominal malign mezotelyoma olgusu. *Tr Ekopatol Derg* 2000; 6(3-4): 217-220.
24. Manavoğlu O, Orhan B, Evrensel T, et al. Malignant peritoneal mesothelioma following asbestos exposure. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1996; 15(2-4): 191-194.

Yazışma adresi:

Prof. Dr. M. Şerafettin Canda
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı, Inciraltı/İzmir
Tel: 0212/279 22 20-34 02/34 01
e posta: serafettin.canda@deu.edu.tr

Sitomegalo virüs özofajiti: 3 olgu sunumu*

*Cytomegalovirus esophagitis: Report of 3 cases**

Sait Şen¹

Murat Bülent Alkanat¹

Osman Zekioğlu¹

Hüseyin Töz²

Soner Duman²

Coşkun Yıldız³

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Bornova, İzmir

¹ Patoloji Anabilim Dalı

² Nefroloji Bilim Dalı

³ Gastroenteroloji Bilim Dalı

Özet

Giriş: Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu özellikle çeşitli nedenlerle immünsüprese olgularda (renal transplantasyon, multipl myelom, vb) ciddi enfeksiyonlara ve mortaliteye neden olduğundan önemlidir. Renal transplant (RT) olgularında graft üzerinde de olumsuz etkilere neden olabilir. Enfeksiyon klinik olarak değişik tablolarla karşımıza çıkabilir. Özofajit gastrointestinal tutulumun bir parçasıdır. Bu çalışmada merkezimizde histopatolojik ve immunperoksidaz yöntemle tanı almış ikisi RT, biri multipl myelomlu (MM) üç özofajit olgusu sunulmuştur.

Olgular: RT olgularında post transplant ilk ay sonunda akut rejeksiyon tablosu ardından antirejeksiyon sağaltım uygulandı ve sonrasında gelişen üst gastrointestinal sistem kanaması, disfaji gibi semptomlar nedeniyle biopsi yapıldı. MM'lu diğer olguda da disfaji nedeniyle biopsi yapıldı. Histopatolojik incelemede sitomegalik hücreler görüldü ve immunperoksidaz yöntemle CMV doğrulandı. Olguların ikisinde aynı zamanda kandida enfeksiyonu da mevcuttu. RT olguları antiviral tedavi aldı ve izlemde olup, MM'lu olgu sepsis tablosu ile eksitus oldu.

Sonuç: CMV enfeksiyonu tanısında genelde serolojik yöntemler kullanılmaktadır. Renal transplant olgularında hızlı tanı önemlidir. Klinik kuşku varsa histopatolojik ve immunperoksidaz inceleme ile hızlı tanı olasıdır.

Anahtar sözcükler: Böbrek transplantasyonu, sitomegalo virus, patoloji, özofajit.

* Organ Nakli Kuruluşları Koordinasyon Derneği II. Kongresinde (Transplantasyon 2000, 25-29 Ekim 2000, İstanbul) poster olarak sunulmuştur.

Summary

Introduction: Cytomegalovirus (CMV) infection is important since it may cause serious morbidity as well as mortality in immunocompromised hosts such as renal transplantation (RT) and multiple myeloma (MM). It may also have unfavourable effects on allografts in RT patients. CMV may reveal different clinical symptoms of infection. Esophagitis is a part of gastrointestinal involvement. In the present study we report three cases of CMV esophagitis confirmed with histopathologic and immunohistochemical methods in our department.

Cases: Two RT cases underwent antirejection therapy for acute rejection, within the first month of transplantation. CMV was detected in the endoscopic biopsy specimen performed because of the upper gastrointestinal complaints such as hematemesis and dysphagia. The third patient suffered of MM had dysphagia and CMV was detected in endoscopic biopsy material. Typical cytomegalic cells were observed in hematoxylin eosin sections and confirmed with immunohistochemistry for CMV. In the meantime two cases had also candida esophagitis. Renal transplant cases were treated with antiviral drugs and are under follow-up protocols, while the other case died with septicemia.

Conclusion: Serologic methods are preferred in the diagnosis of CMV infection. Since rapid diagnosis is important in RT cases, histopathologic and immunohistochemical methods may be of use for rapid diagnosis in the case of clinical suspicion.

Key words: Kidney transplantation, Cytomegalovirus, pathology, esophagitis.

* Presented in the "Organ Nakli Kuruluşları Koordinasyon Derneği" II. Congress (Transplantation 2000, 25-29 October 2000, İstanbul)

Sitomegalo virüs (CMV) sağlıklı kimselerde asemptomatik ya da enfeksiyöz mononükleoz benzeri bir tabloya, renal transplant (RT) multipl myelom (MM) gibi çeşitli nedenlerle immun supresyonlu olgularda ise sistemik enfeksiyonlara neden olabilmektedir. RT ve kronik böbrek yetmezlikli olgularda mortalitede artış ya da organ yitimine neden olduklarından önem taşımaktadır (1-7).

Plazmada Ig G anti CMV antikorlarının saptanmasıyla geçirilmiş viral enfeksiyon gösterilebilir. Genel popülasyonda CMV ile karşılaşma oranı oldukça yüksektir (3). CMV ile karşılaşmamış olgularda donörden kan ya da böbrek ile de virüs geçişi olabilir. Uygulanan immünsüpressif sağaltım CMV hastalığı riskini artırır. Bu nedenle transplantasyon öncesi alıcı ve vericinin bu açıdan araştırılması gerekir. CMV hastalığı genellikle ateş, pnömoni, lökopeni, hepatit gibi klinik bulgularla ortaya çıkabilir (2). İmmün süprese hastalarda özofajit gastrointestinal sistem (GİS) tutulumuna eşlik edebilir.

CMV tanı ve izleminde genellikle serolojik incelemeler yapılmaktadır. Histopatolojik olarak da CMV enfeksiyonu bulguları saptanabilir. Bu çalışmada histopatolojik olarak tanı almış immünsüprese üç CMV özofajiti olgusu ilginç bulunarak sunuldu.

Olgular

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında incelenmiş ve CMV özofajiti tanısı almış olgular çalışmaya alındı. Biopsiler formalinde fikse edilip parafine gömüldü. Rutin hematoksilen inceleme sonrasında viral enfeksiyon bulguları saptanan olgularda CMV'ye karşı antikorlar (DAKO) kullanılarak immun peroksidaz inceleme yapıldı. CMV enfekte hücreler gösterildi. Bu olguların kliniko-patolojik özellikleri aşağıda özetlenmiştir (Tablo I).

Olgu 1: Otuz iki yaşında kadın olguya (1994095329) babasından RT yapıldı. Post transplant 10. gün akut rejeksiyon ön tanısı ile pulse steroid sağaltım şeklinde antirejeksiyon sağaltım uygulandı. 21. günde transplant böbrek

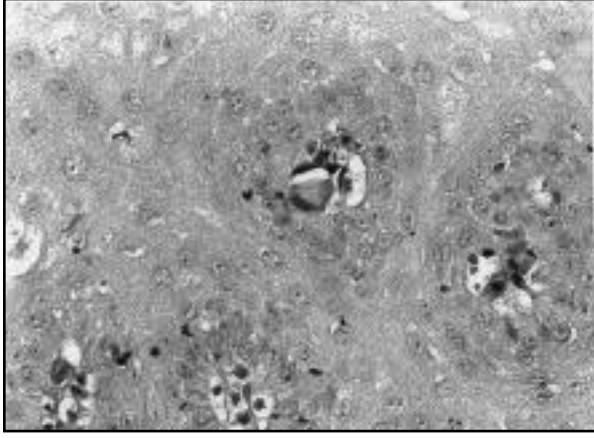
biopsisi ile akut vasküler rejeksiyon (AVR) saptanan olguda, anti timosit globülin (ATG) kullanımı ile antirejeksiyon sağaltım uygulandı. Sağaltım bitiminden iki hafta sonra üst GİS kanaması, ateş ve lökopeni gelişti. Acil endoskopide alt özofagus ucunda mukozal hemorajiler yüzeysel eksuda ve hemoraji saptandı. Olgu klinik olarak CMV özofajiti olarak değerlendirildi.

Olgu 2: Kırk iki yaşındaki erkek olguya (1999031176) kadavradan RT yapıldı. İmmünsüpreyonda OKT 3 proflaksisi uygulanan hastada yaklaşık üç hafta sonra AVR saptandı ve pulse steroid antirejeksiyon sağaltım ardından ATG uygulandı. Sonrasında CMV antijenemisinde artış ile disfaji ve epigastrik ağrı oluştu. Üst GİS endoskopisinde özofagus mukozasında üst özofajial sfinkterden Z çizgisine kadar olan kısım, çepçevre beyaz plaklar ile kaplanmıştı. Bazı alanlarda bu plaklar yer yer birbirinden ayrılmıştı. Z çizgisi 38 cm'de, alt özofajial sfinkter normal değerlendirildi. Midede, fundus, korpus normal, antrum hiperemik eritemliydi. Üreaz testi negatifti. Duodenal bulbus ve 2. segment normaldi. Olgu klinik olarak kandida ya da CMV özofajiti ve eritemetöz antral gastrit olarak değerlendirildi.

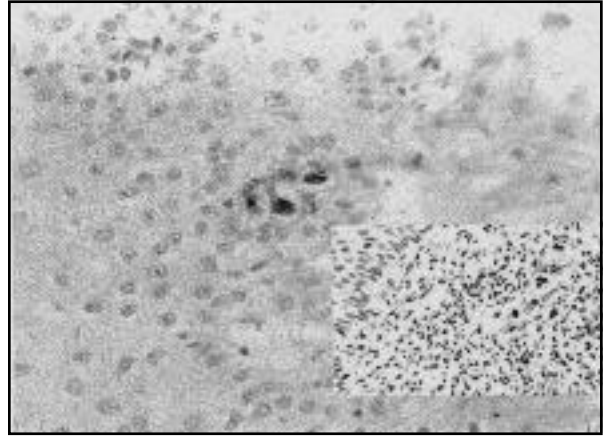
Olgu 3: Altmış bir yaşında erkek olgu (1998145438) bel ağrısı, sedimantasyon yüksekliği, hiperkalsemi, globulin yüksekliği ve böbrek yetmezliği nedeniyle yatırıldı. Kemik iliği aspirasyonu MM ile uyumlu bulundu ve uygulanan kemoterapi sonrasında nötropenik ateş, kan kültüründe staphylococcus aureus saptandı. Ayrıca disfaji, retrosternal ve epigastrik ağrı gelişmesi üzerine de üst GİS endoskopisi yapıldı. Endoskopide Z çizgisi 40 cm'de, özofagus mukozası üzerinde lineer hiperemik bantlar ve bunların üzerinde kolaylıkla kaldırılan beyaz renkte eksudalar saptandı. Bu lezyonlar üst özofagus sfinkterine kadar devam ediyordu. Mide kardia, fundus, korpus, antrumu normal olarak değerlendirildi. Üreaz testi olumlu (+) bulundu. Duodenum bulbusunda belirgin deformasyon, duodenum ikinci kısma geçmeden 4-5 mm çaplı beyaz eksudalı ülser görüldü. Olgu klinikte kandida özofajiti olarak değerlendirildi.

Tablo I. Sitomegalo virüs özofajitli olguların kliniko-patolojik özellikleri

Olgu	Cins/Yaş	İmmünsüpreyasyon nedeni	Yakınma	Endoskopik bulgu	İzlem
1	Kadın/32	Renal transplant	Kanama	CMV	Sağ, greft disfonksiyonu yok
2	Erkek/42	Renal transplant	Disfaji, ağrı	CMV veya kandida	Sağ, greft disfonksiyonu yok
3	Erkek/61	Multiple myelom	Disfaji, ağrı	Kandida	Ekstus



Resim 1. Özofagusta CMV enfekte endotel hücrelerinde sitopatik etkiye bağlı görünüm (H+E X400).



Resim 2. İmmunperoksidaz yöntemle endotel hücrelerinde CMV olumluluğu (AEC X400, küçük resim DAB X200).

Tüm olgularda endoskopik biopsiler alındı. Histopatolojik incelemede endotelial, bazı stromal ya da epitelial hücrelerde büyüme, intranükleer ya da sitoplazmik inklüzyonlarla belirli viral özofajit bulguları saptandı (Resim 1). İmmunperoksidaz yöntemle hücrelerde CMV gösterildi (Resim 2). İki olguda ayrıca nekrotik dokular üzerinde kandida spor ve hifleri saptandı. Mide biopsileri olan olgularda ayrıca kronik antral gastrit ve fokal intestinal metaplazi görüldü.

RT'li olgular gancyclovir ve antimikotik sağaltım aldı ve daha sonra klinikleri düzeldi. Greft disfonksiyonu gelişmedi. RT'li olgulardan birinde CMV enfeksiyonu 3 kez yineleni ve antiviral sağaltım 2 ay sonra kesildi. Yinelenen biopside özofagusta CMV enfeksiyonu gözlenmedi. MM'li olgu sepsis ve dissemine intravasküler koagülasyon kliniği ile eksitus oldu.

Tartışma

CMV immun supresyonlu olgularda sistemik enfeksiyonlara neden olabilmektedir. İmmun süpresyonu olan RT ve KBYli olgularda mortalitede artış ya da organ kaybına neden olduklarından ayrıca önem taşımaktadır.

Genel populasyonda CMV ile karşılaşma oranı oldukça yüksektir. Plazmada Ig G anti CMV antikörlerinin saptanmasıyla virüsle karşılaşma gösterilebilir. Virüs ile karşılaşmayan olgularda kan ya da nakledilen böbrek ile donörden virüs taşınabilir. Uygulanan immunsüpresif sağaltım CMV hastalığı riskini artırır. Bu nedenle trans-

plantasyon öncesi alıcı ve vericinin rutin olarak araştırılması gerekir. Alıcı ve vericinin virüs ile karşılaşma durumuna göre transplantasyon sonrası profilaktik sağaltım uygulanabilir (2). CMV enfeksiyonu önceki enfeksiyonun reaktivasyonu ya da farklı suş ile yeni enfeksiyon sonrasında görülür. Yeni enfeksiyonlar, reaktivasyondan daha ağır tabloya neden olur (8).

CMV enfeksiyonu ve hastalığının ayrımı önem taşımaktadır. CMV enfeksiyonunda klinik bulgu yoktur, virüs saptanır. Latent virüs histopatolojik olarak farklı yöntemlerle dokularda gösterilebilir (1,2,8,9) Latent CMV için predominant doku bilinmemekle birlikte dolaşımdaki lenfositler, monositler, polimorf nüveli lökositler ve endotel hücrelerinin latent virus içerdikleri düşünülmektedir (1,10). CMV hastalığı ateş, pnömoni, lökopeni, hepatit gibi klinik semptom ve bulgularla ortaya çıkar. Hastalık genel olarak transplantasyondan sonraki ilk 1 ve 4 aylar arasında siktir. Böbrekte latent CMV tübül epitel hücrelerinde iken, hastalıkta yangısal infiltrasyondaki hücrelerde saptanmıştır (8).

Transplant merkezimizde CMV serolojisi ve klinik bulgularla ortaya konan CMV enfeksiyonu ya da hastalığı olguları vardır. Bu çalışmada sadece gastrointestinal yakınmalarla klinik veren ve histopatolojik olarak tanı almış üç CMV özofajiti olgusu sunulmuştur. Transplant merkezimizde son beş yıldır izlemde olan 254 olgunun 25'inde 36 CMV atağı görülmüştür. Bunlardan birinde biopsi ile viral özofajit saptanmıştır, diğer olgu bu izlem

döneminden önce tanı almıştır. Diğer CMV olguları viral enfeksiyon kuşkusu oluştuğunda ve/veya antirejeksiyon tedavisi sonrasında CMV serolojisiyle tanı almışlardır. Bu olgularda 50000 lenfositte 10'dan fazla CMV pozitif hücre saptandığında antiviral tedavi başlanmıştır. Ülkemizdeki başka bir merkezde izlenen 548 olgudan 8'inde CMV hastalığı saptanmıştır (7). Bu olgulardan alt GİS kanaması ile kolektomi yapılan birinde CMV tanısı histopatolojik olarak konulmuştur, diğer tanılar serolojiktir.

CMV özofajitinde bulantı, kusma, ateş, epigastrik ağrı, diare daha sık görülür. Retrosternal ağrı ve güç, ağırlı yutma daha azdır (11). Özofajit GİS tutulumun ilk bulgusu olabilir. Olgularımız disfaji, retrosternal ağrı ve kanama gibi gastrointestinal yakınmalar nedeniyle endoskopik olarak incelenmiş ve biopsi yapılmıştır. Klinik olarak olgular CMV ve kandida enfeksiyonu olarak değerlendirilmiş, olguların ikisinde histopatolojik olarak iki enfeksiyon bulgusunda saptanmıştır.

CMV hastalığı histopatolojik olarak sitopatik etkilerle tanınır. Karakteristik bazofilik intranükleer inklüzyonlar, hücresel büyüme ve arasıra eozinofilik sitoplazmik granüller inklüzyonlar tanıtıcıdır. Özellikle gastrointestinal biopsilerde bazofilik nükleer inklüzyon olmaksızın, sitoplazmik eozinofilik inklüzyonlar sitomegali ile birlikte CMV enfeksiyonu görülür (8,12,13). Biopsilerde bu bulgular saptanmış ve immunperoksidaz yöntemiyle CMV gösterilmiştir. Etkilenen hücreler bez epitel, submukozal endotelial hücreler ve makrofajlar, ülser varsa tabanındaki granülasyon dokusundaki fibroblastlardır. Biopsilerin bu nedenle epitelden çok ülser tabanını ya da epitel altını içermelidir. Biopsilerimizde genelde endotel hücrelerinde CMV gösterilmiştir. Sitomegalik hücreler periferik dolaşıma geçip tüm vücutta yaygın hastalığa neden olabilirler (10,14).

Anabilim dalımızda son beş yılda yaklaşık 2000 özofagus biopsisi incelenmiş olup tanımlanan olgulardan ikisi bu döneme aittir. Başka bir merkezde 6323 hastanın

GIS endoskopik biopsislerinden 61'inde (54 olgu) CMV inklüzyonları saptanmıştır (12). Bu biopsilerden 616'sı özofagusa ait olup 21'inde (%3,4) bulgu izlenmiştir. Olguların tamamı immünsüpresse olgulardır. Bizim insidansımızın daha düşük olması biopsi endikasyonları ile ilişkili olabilir. İmmün süpresse olguların azlığı ve/veya bu olgularda tipik semptomlar oluşmadan serolojik inceleme ile antiviral tedavinin başlaması bunu etkileyebilir.

Transplant hastalarında oluşan patolojilerin tanısı hızlı yapılmalıdır. Serolojik olarak kısa sürede CMV tanısı olası olabilir. Ancak klinik CMV kuşkusu belirtilirse, aynı gün ya da sonraki gün içinde histopatolojik tanıda olasıdır. Bu çalışmada gösterildiği gibi histolojik karakteristik özellikler yanısıra aynı gün içinde anti CMV antikörleri kullanımı ve immunperoksidaz yöntemlerle kesin tanıya ulaşılabilir. Biopsi eğer varsa diğer patojen ajanlara ait bilgiyi de kliniğe sağlamaktadır. Örneğin olgularımızın ikisinde ülser dokuda kandida enfeksiyonu bulguları da saptanmıştır.

CMV enfeksiyonu renal transplant olgularında greft disfonksiyonuna da neden olabildiğinden ayrıca önem taşımaktadır. Renal transplantlı olgularda CMV hastalığına bakılmaksızın in situ hibridizasyon ile tübüler epitelde CMV genomu olguların %40'ında saptanmıştır (8). CMV transplant böbrekte akut tubulo-interstisyel nefrit ve akut glomerülonefrit yapabileceği gibi indirekt etkilerle greft fonksiyonunu etkileyebilir (15, 16). CMV enfeksiyonlu olgularda rejeksiyon insidansı yüksek bulunmuştur. Viremi sırasında akut glomerulopati görülebilir. Transplant olgularımızda anti rejeksiyon sağaltım sonrasında hastalık gelişmiş olmasına karşın greft disfonksiyonu gelişmemiştir.

CMV enfeksiyonunun erken tanısı RT ve immun süpresyonlu olgularda morbidite ve mortalite açısından önemlidir. Serolojik değerlendirme yanısıra, histopatolojik inceleme ve immunperoksidaz yöntemlerle de kısa sürede CMV tanısı konabilir.

Kaynaklar

1. Friel TJ. Cytomegalovirus infections in immunocompetent hosts. UpToDate CD. Version 8.2 2000.
2. Sayegh MH, Vella JP, Bennett WM, Brennan DC. Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. UpToDate CD. Version 8.2, 2000.
3. Rubin FH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1993; 44: 221-236.
4. Classen DC, Flinner RL. Infections in transplant patients. In: Hammond E (Ed), *Solid Organ Transplantation Pathology*. Philadelphia: Saunders WB, 1994; 239-261.

5. Cohen JI, Corey GR. Cytomegalovirus infection in the normal host. *Medicine* 1985; 64: 100-114.
 6. Horwitz CA, Henle W, Henle G, et al. Clinical and laboratory evaluation of cytomegalovirus-induced mononucleosis in previously healthy individuals. Report of 82 cases. *Medicine* 1986; 65:124-134.
 7. Türkmen A, Yıldız A, Eçder T, et al. Posttransplant sitomegalovirüs hastalığı. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1998; 1: 35-39.
 8. Rubin RH, Colvin RB. Impact of cytomegalovirus infection on renal transplantation. In Racusen L, Solez K, Burdick JF (Eds) *Kidney Transplant Rejection: Diagnosis and Treatment*. 3rd Ed, New York: Dekker Marcel, 1998; 605-625.
 9. Merigan TC, Resta S. Cytomegalovirus: where have we been and where are we going? *Rev Infect Dis* 1990; 12: S693-700.
 10. Myerson D, Hackman RC, Nelson JA, et al. Widespread presence of histologically occult cytomegalovirus. *Hum Pathol* 1984; 15: 430-439.
 11. Weber JN, Thom W, Barrison I, et al. Cytomegalovirus colitis and oesophageal ulceration in the context of AIDS: clinical manifestations and preliminary report of treatment with foscarnet. *Gut* 1987; 28: 482-487.
 12. Patra S, Samal SC, Chacko A, Mathan VI, Mathan MM. Cytomegalovirus infection of the human gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14: 973-6.
 13. Fukami T, Akiyama K, Ohbayashi Y, et al. Cytomegalovirus-associated gastric ulcers in immunocompromised patients. *Digestive Endoscopy*, 2001; 13: 54-60.
 14. Grefte A, Blom N, van der Giessen M, et al. Ultrastructural analysis of circulating cytomegalic cells in patients with active cyomegalovirus infection: evidence for virus production and endothelial origin. *J Infect Dis* 1993; 168: 1110-1118.
 15. Colvin RB, Fang LST. Interstitial nephritis. In Tisher CC, Brenner BM (eds) *Renal Pathology, with clinical and functional correlations*. 2nd ed, Philadelphia; JB Lippincott 1994; 723-768.
 16. Colvin RB. Renal transplant pathology. In Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (Eds) *Heptinstalls Pathology of the Kidney*. (5nd Ed), Philedelphia: Little Brown, 1998: 1409-1540.
-
- Yazışma adresi:**
Yard. Doç. Dr. Sait ŞEN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı Bornova İzmir
Tel : 232 3881025
Faks : 232 3736143
e-mail : saitsen@med.ege.edu.tr
-

Kikuchi - Fujimoto hastalığı: Olgu sunumu

Kikuchi - Fujimoto disease: A case report

Vahap Aslan¹ Kısmet Bildirici² Özlem Eren² Zafer Gülbaş¹

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir

¹ İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı ² Patoloji Anabilim Dalı

Özet

Kikuchi-Fujimoto hastalığı, ateş ve lenfadenopatiyle karakterize, az görülen bir hastalık olup, en sık servikal bölgeyi tutmaktadır. Hastalık genç erişkinlerde daha sık görülür. Histopatolojik olarak lenf düğümünde histiyosit ve immünoblastların lokalize proliferasyonu ile beraber bol miktarda nükleer debris ve doku nekrozu izlenir. Bu yazıda Kikuchi-Fujimoto hastalığı tanısı konan olgu sunuldu ve konu tartışıldı.

Anahtar sözcükler: Kikuchi-Fujimoto hastalığı, lenfadenopati

Kikuchi – Fujimoto hastalığı (histiyositik nekrotizan lenfadenitis) nadir, etyolojisi bilinmeyen ve lenfadenopati ile seyretmesi nedeniyle lenfomalarla karışabilen bir hastalıktır. Bazı olgularda ateş ve vücudun üst kısımlarında cilt döküntüsü izlenebilmektedir. Hastalığın SLE, toksoplazma ve başta Epstein-Barr virusu olmak üzere bazı viral infeksiyonlarla ilişkisi olduğu ileri sürülmekte, vücuda silikon madde implantasyonunun tetikleyici bir faktör olabileceği bildirilmektedir (1,2). Çoğunlukla kadınlarda ve 30 yaş civarında görülen hastalık sıklıkla kendiliğinden iyileşmektedir. Lenf nodunun histopatolojik incelenmesinde histiyosit ve immünoblastların lokalize proliferasyonu, nükleer debris ve yer yer doku nekrozu izlenmesine rağmen, polimorf nüveli lökositler sık izlenmez (3,4). Bu makalede, servikal lenfadenopati ve ateş nedeniyle başvuran, yapılan histopatolojik incelemede Kikuchi-Fujimoto hastalığı tanısı alan olgu nadir görülen bir antite olması nedeniyle sunuldu.

Olgu

Yirmiiki yaşında kadın hasta boyun sol tarafında şişlik yakınmasıyla başvurdu. Hasta boyundaki şişliklerin bir ay önce ortaya çıktığını, zamanla büyüdüğünü bu süre içinde aralıklı olarak ateşlendiğini, terleme ve kilo kaybının olmadığını ifade ediyordu.

Summary

Kikuchi-Fujimoto disease is a rare disease characterized by fever and lymphadenopathy, involving mostly the cervical lymph nodes. This syndrome occurs most often in young adults. Histopathologically, involved nodes show localized proliferation of histiocytes and immunoblasts associated with abundant nuclear debris and tissue necrosis. In this article, a case with Kikuchi-Fujimoto disease was presented and discussed.

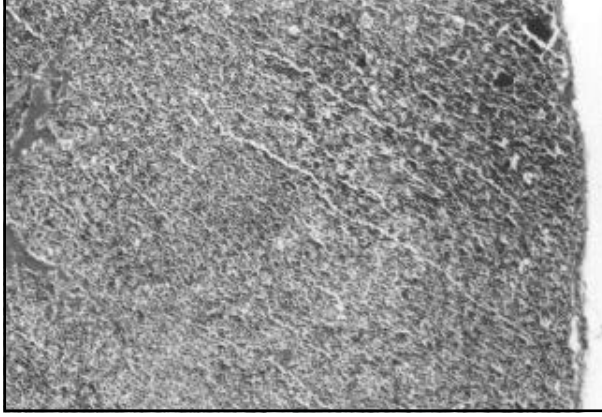
Key words: Kikuchi-Fujimoto disease, lymphadenopathy

Fizik incelemede sol arka servikal bölgede 1,5 x 1,5 cm, sol ön servikal bölgede 2 x 2 cm boyutlarında hafif ağrılı, hareketli, kızarıklık ve ısı artışı göstermeyen lenf nodları saptandı. Karaciğer ve dalak muayenesi olağandı.

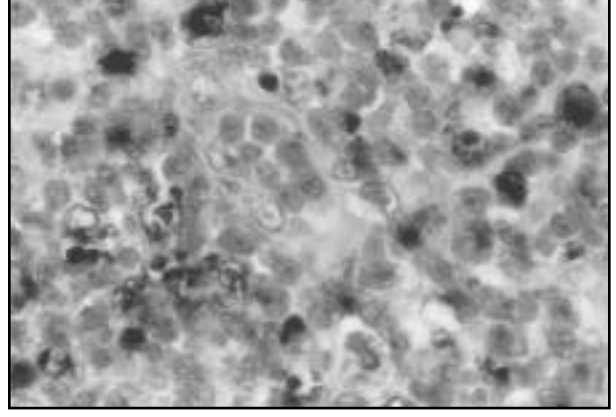
Laboratuvar incelemede; hemoglobin 14,9 gr/dl, beyaz küre 5500/µl, absolü nötrofil sayısı 2900/µl, absolü lenfosit sayısı 2100/µl, trombosit 240.000/µl, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 16 mm/h bulundu, periferik yayma normaldi. Biyokimyasal değerleri normal olan olgunun, akciğer grafisinde patoloji saptanmadı.

Boyun bilgisayarlı tomografisinde; solda sternokleido-mastoid kasın alt yarısının proksimalinde en büyüğü 18 mm çapında paket yapmış multipl lenf nodu izlendi. Toraks ve abdominopelvik tomografide patoloji saptanmadı. Romatoid faktör ve antinükleer antikor (ANA) negatif, anti DNA 90 IU/ml (N: 0-150 IU/ml) bulundu. HBsAg, Anti HCV, anti – toxoplazma IgG ve IgM negatif, anti – rubella IgG pozitif, IgM negatif, anti CMV IgG pozitif, IgM negatif, anti EBV IgG pozitif, IgM negatif bulundu. Ayrıca Paul-Bunnell ve Mono-spot testleri negatifti.

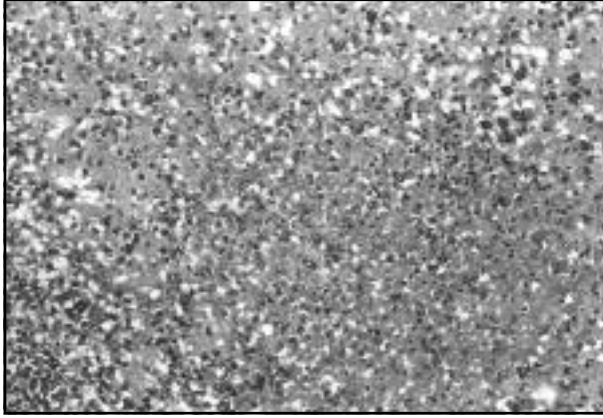
Olgunun sol ön servikal bölgesinden lenf nodu eksize edildi. Histopatolojik incelemede; parakortikal bölgede yama tarzında, birbiriyle birleşme eğiliminde, vakuoleli



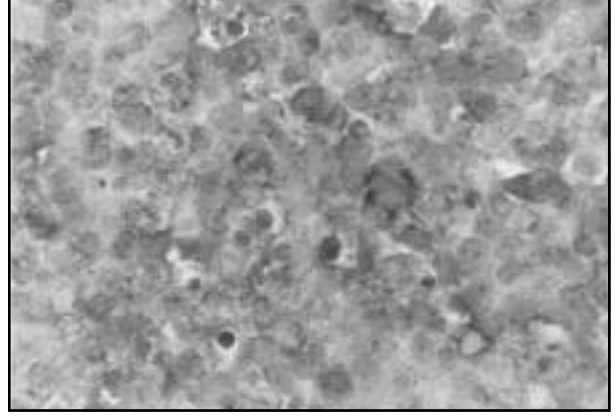
Resim 1. Parakortikal bölgede yama tarzında, birbiriyle birleşme eğiliminde vakuoler sitoplazmalı histiyositlerin çevrelediği eozinofilik fibrinoid nekrotik materyal ve nükleer debris içeren düzensiz sınırlı alanlar (H a E x 80).



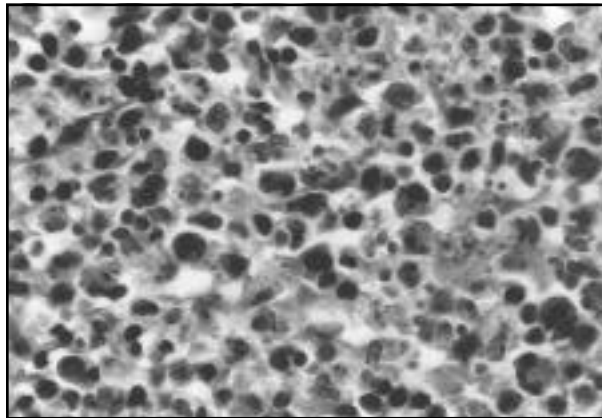
Resim 4. İmmün dokukimyasal olarak CD8 ile olumlu boyanmış transforme lenfositler (x400).



Resim 2. Nükleer debris ve fibrinoid görünümlü nekroz alanı (H a E x 200).



Resim 5. İmmün dokukimyasal olarak CD68 ile olumlu boyanmış histiyositler (x400).



Resim 3. Histiyositler içinde çok sayıda nükleer debrisler (H a E x 400).

sitoplazmalı histiyositlerin çevrelediği eozinofilik fibrinoid nekrotik materyal ve nükleer debris içeren düzensiz sınırlı alanlar izlendi (Resim 1, 2). Bu alanlardaki histiyositler içinde çok sayıda nükleer debrisler mevcuttu (Resim 3). Çevre alanlarda T cell (CD45 RO), ve CD8 (Resim 4) antikorları ile immün dokukimyasal pozitif boyanan transforme lenfositler görüldü. Histiyositlerde CD68 antikorları ile immün dokukimyasal pozitiflik izlendi (Resim 5). Uygulanan LCA (CD45), T cell (CD45 RO), E cell (CD20) antikorları ile lenfositler pozitif olarak boyanmış, ayrıca uygulanan AE1 / AE3, CD15, toksoplazma antikorları ile immün dokukimyasal ve PAS histokimyasal boyalarında ek bir özellik izlenmemiştir. Tanımlanan histopatolojik bulgular histiyositik nekrotizan lenfadenitis

(Kikuchi-Fujimoto hastalığı) ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Tartışma

Kikuchi-Fujimoto hastalığı ilk kez 1972 yılında Kikuchi tarafından "retikulum hücreli hiperplazi" ve aynı yıl Fujimoto tarafından ise "subakut nekrotizan lenfadenit" olarak tanımlanmış, genellikle servikal bölgede lenfadenopati ve ateşle kendini gösteren bir hastalıktır (2,5,6). Hastalık sıklıkla genç kadınlarda görülmekte olup, lenfomalarla karıştırılabildiği için önem kazanmaktadır (3,7). Ancak nadiren hastalığın seyrinde B hücreli Hodgkin dışı lenfoma gelişebildiği ileri sürülmektedir (6). Literatürlerde belirtildiği gibi olgumuz genç bir bayandı ve sol ön ve arka servikal bölgede lokalize lenfadenopati ve ateş nedeniyle başvurmuştu. Olgunun boyun, toraks ve abdominopelvik bölgelerinin tomografik incelemelerinde sol ön ve arka servikal bölgeler dışında lenfadenopati saptanmadı.

Kikuchi-Fujimoto hastalığında laboratuvar olarak hafif lökopeni dışında bir bulgu genellikle saptanmaz ve tanı lenf nodu biyopsisinin histopatolojik incelenmesiyle konur (3). Histopatolojik olarak parakortikal bölgede vakuoler sitoplazmalı histiyositlerin çevrelediği eozinofilik fibrinoid nekrotik materyal ve nükleer debris içeren düzensiz sınırlı alanlar bulunur. Bu alanlarda polimorf nüveli lökositlerin yokluğu, plazma hücrelerinin seyrek oluşu önemlidir. Nekrotik alanlar çevresinde reaktif, bazıları immünoblastik özellikte lenfoid hücreler ve histiyositik hücreler görülebilir (2, 3, 7). Olgumuzun lenf nodu biyopsisinde benzer histopatolojik bulgular izlendi.

Kikuchi-Fujimoto hastalığında lenfadenopati yaygın olmamakta, ayrıca hepatosplenomegali sıklıkla tabloya eşlik etmemektedir. Ayrıca ESH, lenfomaların aksine yükselmemektedir (7). Olguların bir kısmında ANA testi pozitif, laktat dehidrogenaz (LDH), alanin transaminaz (ALT) ve aspartat transaminaz (AST) düzeyleri yüksek saptanabilmektedir (8). Olgumuz değerlendirildiğinde lenfadenopati sadece servikal bölgeye lokalizeydi, hepatosplenomegali yoktu ve ESH normal sınırlarda, ANA testi negatif, LDH, AST ve ALT düzeyleri normal sınırlarda saptandı.

Mevcut bulgularla Kikuchi-Fujimoto hastalığı tanısı alan hasta ilaçsız izleme alındı. İzlemin ikinci ayında ateş ve lenf nodlarının kaybolduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak; lenfadenopati nedeniyle başvuran olgularda ön tanılardan biri de nadir görülmekle birlikte Kikuchi-Fujimoto hastalığı olmalı, özellikle sadece servikal bölgeyi tutan lenfadenopati ile birlikte, hepatosplenomegalinin ve ESH yüksekliğinin izlenmediği genç bayan hastalarda düşünülmelidir.

Kaynaklar

1. Sever CE, Leith CP, Appenadler J, Foucar K. Kikuchi's histiocytic necrotising lymphadenitis associated with ruptured silicone breast implant. Arch Pathol Lab Med 1996; 120: 380-385.
2. Spies J, Foucar K, Thompson CT, LeBoit PE. The histopathology of cutaneous lesion of Kikuchi's disease (Necrotising lymphadenitis). Am J Surg Pathol 1999; 23(9): 1040-1047.
3. Menasce LP, Banerjee SS, Edmondson D, Harris M. Histiocytic necrotising lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease): continuing difficulties. Histopathology 1998; 33: 248-254.
4. Doğan Ö, Akkan M, Ağan M. Kikuchi-Fujimoto hastalığı Olgu sunumu. Tr Patol Derg 1999; 15(3-4): 84-86.
5. Anagnostopoulos I, Nummal M, Korbjuhn P, Papadaki T, et al. Epstein-Barr virus in Kikuchi-Fujimoto disease (editorial). The Lancet 1993; 341: 893.
6. Yoshino T, Mannami T, Ichimura K, Takenake K, et al. Two case of histiocytic necrotising lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease) following diffuse large B-cell lymphoma. Hum Pathol 2000; 31(10): 1328-1331.
7. Santoro L, De Renzo A, Silvestri R, De Rosa C, et al. Three case of Kikuchi-Fujimoto disease (editorial). Haematologica 1999; 84(5): 465-466.
8. Ura H, Yamada N, Torii H, Imakado S, et al. Histiocytic necrotising lymphadenitis (Kikuchi's disease): The necrotic appearance of the lymph node cells is caused by apoptosis. J Dermatol 1999; 26: 385-389.

Yazışma adresi

Yard. Doç. Dr. Vahap ASLAN
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı, 26480, ESKİŞEHİR
Tel : 0 222 229 14 11
Fax : 0 222 229 14 11
E-mail : avaslan@ogu.edu.tr

Mide stromal tümör olgusu

(Histolojik, immünohistokimyasal ve elektron mikroskopik bulgular)

A case of stromal tumor of stomach

(Histological, immunohistochemical, and electron microscopical findings)

Ülviye Yalçinkaya¹ Şemsi Altaner¹ Gülhan Aktaş²
Latife Doğanay¹ A. Kemal Kutlu¹

¹ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Edirne

² Başkent Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Giriş: Midenin stromal tümörü (gastro intestinal stromal tumor = GIST) daha önceleri düz kas tümörleri arasında sınıflandırılan, kaynağı tartışmalı bir tümördür. Tanısı için ışık ve elektron mikroskopik incelemelerin yanısıra immün dokü kimyasal tekniklerin de kullanımı gerekmektedir. Kliniğimizde GIST tanısı konan bir olgu nedeniyle konu ile ilgili yayınlar gözden geçirildi.

Olgu sunumu: Altmış üç yaşında, 8 yıldan bu yana anti-asitler ile geçen epigastrik ağrısı olan kadın hasta yaklaşık 4 aydır süregelen yemeklerden sonra kusma, karında şişkinlik, epigastrik ağrı ve 4 ayda 12 kg kilo kaybı yakınmaları ile başvurdu. Yapılan tetkikler sonucunda mide tümörü ön tanısı ile uygulanan subtotal gastrektomi piyesi kliniğimize gönderilerek incelemeye alındı. Işık mikroskobunda tümör hemen mukoza altında, submukozal alandan başlayıp müsküler tabakalar arasında yer almaktaydı. Tümör kapsülsüz olup, oldukça iyi sınırlıydı. Tümörün miksoid matriks içinde yer alan belirgin bir patern oluşturmamış ancak yer yer trabeküller oluşturan, genelde tek tek duran oval yuvarlak yer yer oldukça içi nükleuslu, geniş eosinofilik sınırları iyi seçilemeyen yer yer içi, yer yer berrak sitoplazmalı hücrelerden oluştuğu izlendi. Tümöral dokuda mitoz sayısı oldukça düşük olup (2/10 büyük büyütme alanı) pleomorfizm görülmedi. İmmünohistokimyasal çalışmalar sonucunda tümöral hücreler keratin, EMA, LCA, CEA, S-100, aktin, desmin, sinaptofizin ve kromogranin ile boyanmazken vimentin ile fokal alanlarda boyandı, CD34 ile ise yaygın boyanma tespit edildi. Elektron mikroskobu ile yapılan inceleme

Summary

Introduction: Formerly classified as one of the smooth muscle tumors, gastric stromal tumor (GIST) is actually of uncertain origin. Diagnosis requires immunohistochemical staining technics as well as simple light and electron microscopic investigation. Since a case of GIST is diagnosed in our clinic, literature concerning the subject is reviewed.

Case report: A 63 year-old female patient with epigastric pain relieving after antacids since 8 years, administered to our hospital due to vomitus after eating, flatulance, epigastric pain, and a weight loss of 12 kgs in 4 months since the complaints began. After examinations, a subtotal gastrectomy because of a possible diagnosis of gastric tumor was carried on and the specimen was pathologically examined in our clinic. Under light microscopy, the tumor was right under the mucosa originating from the submucosal region, leaning between the muscle sheaths. The tumor had no capsule and was well circumscribed. It consisted of single cells with wide eosinophilic or clear cytoplasm with oval or round or even sometimes spindle shaped nuclei. These cells were embedded in a myxoid matrix forming no prominent pattern but sporadic trabecules. Mitotic rate was very low (2/10 hpf) and pleomorphism was not observed. Immunohistochemical studies revealed no positivity for keratin, EMA, LCA, CEA, S-100, actin, desmin, synaptophysin, and chromogranin whereas only focal positivity was observed for vimentin. Only with CD34 a

sonucunda genelde düzensiz konturlu nukleuslara sahip, ovoid yada poligonol yapı, birbiri ile sıkı ilişkili tümör hücreleri izlendi. Yuvarlak yada oval yapı, nukleuslarda yer yer nukleoluslar gözlenebildi. Hücreler arası yoğun bağlantı plakları, yer yer interdijitasyonel hücre uzantıları dikkati çekiyordu. Bazı hücrelerde subplazmalemmal elektron yoğun madde birikimi mevcuttu. Sitoplazmada granüler endoplazmik retikulum gelişmiş olup ayrıca filamentöz yapılar bulunmaktaydı. Bu ultrastrüktürel değişiklikler primitif ve undifferansiye stromal-pluripotansiyel mezenkimal hücrelerin proliferasyonu şeklinde yorumlandı.

Sonuç: Az görülmesi nedeniyle saptanan bu GIST olgusu, ilginç bulunarak histolojik, immünohistokimyasal ve elektron mikroskopik özellikleri ile sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: midenin stromal tümörü, immün dokü kimyasal boyalar, ultrastrüktür, patoloji.

Gastrointestinal stromal tümörler (GIST) iğsi veya epiteloid stromal hücrelerden oluşan midenin en sık mezenkimal tümörleridir (1-5). Gastrointestinal stromal tümör terimi, leiomyom ve schwannom dışındaki mezenkimal tümörleri adlandırmak için kullanılır (6). Tümörü oluşturan hücreler ne sinir ne de düz kas kaynaklıdır (1, 5-8). Tümörü oluşturan bu hücrelerin Cajal'ın intersitisyel hücrelerinden kaynaklandığını bildiren yayınlar son yıllarda ardarda yayınlanmaktadır (7). Gastrointestinal stromal tümör, hem makroskopik hem de mikroskopik olarak leiomyom ve schwannomlarla karışabilir.

Ülsere mide tümörü nedeniyle opere edilen bir olgunun ameliyat piyesinin histopatolojik incelenmesi sonucunda konan GIST tanısına bizi götüren bulguları ve konuyla ilgili kaynaklar ile yaptığımız karşılaştırmayı sunmak istedik.

Az görülmesi nedeniyle saptanan bu GIST olgusu, ilginç bulunarak histolojik, immün dokü kimyasal ve elektron mikroskopik özellikleri ile sunulmuştur.

Patolojik bulgular ve olgu sunumu

Altmışüç yaşında, 8 yıldan bu yana antiasitler ile geçen epigastrik ağrısı olan kadın hastanın (3085-2000 protokol no, M.A.) yaklaşık 4 aydır süregelen yemeklerden sonra kusma, karında şişkinlik, epigastrik ağrı ve 4 ayda 12 kg kilo kaybı yakınmaları bulunmaktadır. Yapılan ayrıntılı incelemeler sonucunda mide tümörü ön tanısı ile hastaya subtotal gastrektomi uygulanmıştır.

Rezeksiyon piyesinde makroskopik olarak büyük kurvatur bölgesi, antrum lokalizasyonlu, mukozadan 2 cm

diffuse positivity was found. Under electron microscopy tumor cells of ovoid or polygonal shape, very tightly organized, but with irregular nuclei were seen. In round or oval shaped nuclei, sometimes nucleoli could be seen. There were intense intercellular connection plates with sporadic interdigitational cellular extensions. In some cells, accumulation of subplasmalemmal electron dense material. In cytoplasm there were prominent rough endoplasmic reticuli besides filamentous structures. These ultrastructural changes were evaluated as proliferation of primitive and undifferentiated stromal-pluripotential mesenchymal cells.

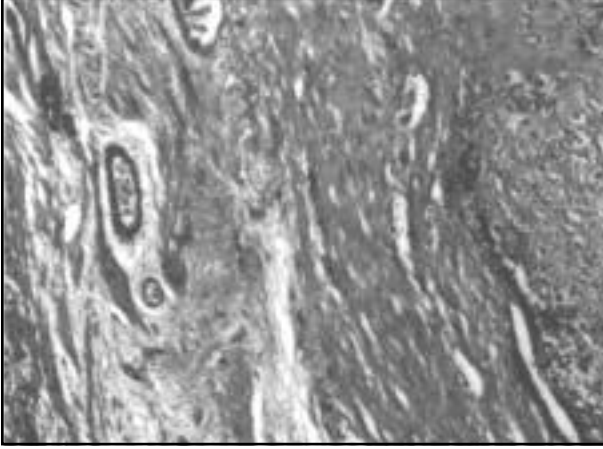
Conclusion: *Since it is rarely encountered, this case of GIST is found to be interesting and thus is presented.*

Key words: *gastric stromal tumor, immunohistochemical staining technics, ultrastructure, pathology.*

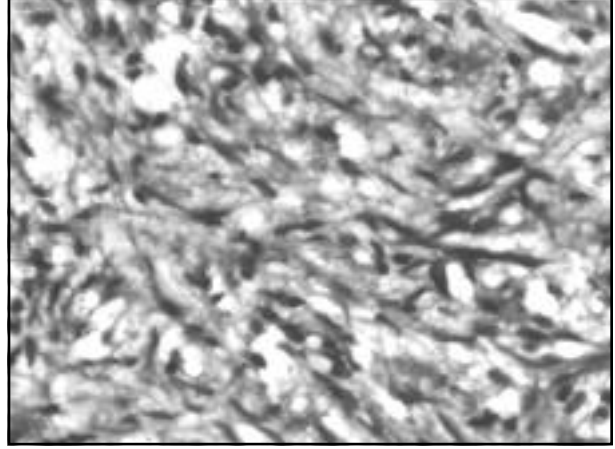
kadar kabarık 5x4x4 cm boyutlarında polipoid tümöral oluşum izlendi. Tümöral alanın yüzeyi mide mukozası ile çevriliydi. Tümör çevresi mukoza atrofik ve hiperemikti. Tümör serozal yüze ulaşmamıştı. Kitlenin kesit yüzeyinde 0.5-2 cm çaplarında iki adet kistik alan izlendi. Kitlenin diğer alanlarının solid, kirli sarı ve parlak beyaz renkli olduğu dikkati çekti. Tümör dışı mide mukozasında küçük kurvaturda 1 cm çapında hiperemik bir alan dışındaki alanlarda kaldırım taşı görünümü vardı. Mide büyük kurvaturundan 10, küçük kurvaturundan 4 adet lenf düğümü ayıklandı.

Işık mikroskopunda tümör hemen mukoza altında, submukozal alandan başlayıp müküler tabakalar arasında yer almaktaydı (Resim 1). Tümör kapsülsüz olup, oldukça iyi sınırlıydı. Tümörün miksoid matriksi içinde yer alar belirgin bir patern oluşturmamış ancak yer yer trabeküller oluşturan, genelde tek tek duran oval, yuvarlak, yer yer oldukça iğsi nukleuslu, geniş eosinofilik sınırları iyi seçilemeyen yer yer iğsi, yer yer saydam sitoplazmalı hücrelerden oluştuğu izlendi (Resim 2). Tümöral dokuda mitoz sayısı oldukça düşük olup (2/10 büyük büyütmeye alanı) pleomorfizm görülmedi. Tümör çevresinden ve küçük kurvaturdan alınan kesitlerde aktif kronik gastrit, intestinal metaplazi ve submukozada şiddetli konjesyon mevcuttu. Küçük kurvaturdan alınan kesitlerde ayrıca orta derecede atrofi, yüzey epitelinde dökülme ve fibrozis bulunmaktaydı. Büyük ve küçük kurvaturdan diseke edilen toplam 14 adet lenf düğümü reaktif nitelikteydi.

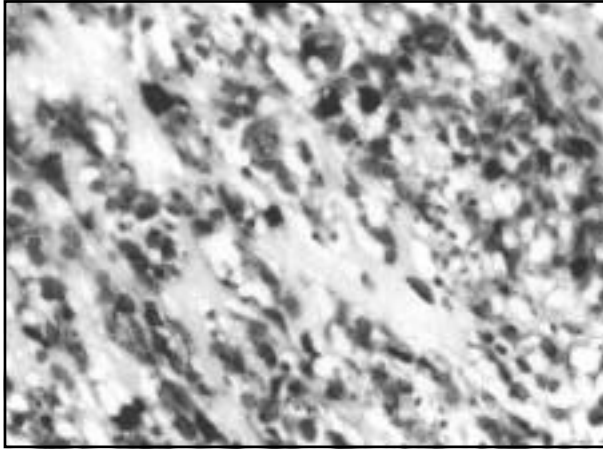
İmmünohistokimyasal çalışmalar sonucunda tümöral hücreler keratin, EMA, LCA, CEA, S-100, aktin, desmin, sinaptofizin ve kromogranin ile boyanmazken vimentin ile fokal alanlarda boyandı, CD34 ile ise yaygın boyanma saptandı (Resim 3).



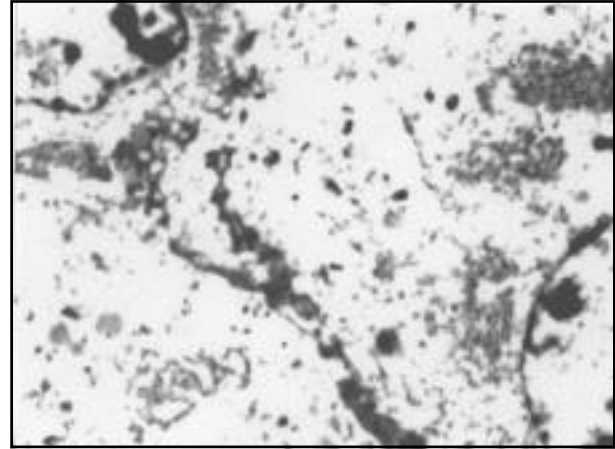
Resim 1. Submukoza ve müküler doku içinde yerleşim gösteren tümöral oluşum ve yüzeyde sağlam mide mukozası görülmektedir (H+E, X 80).



Resim 2. İleri büyütmede iğsi nitelikte tümöral hücreler izlenmektedir (H+E, X 100).



Resim 3. İğsi ve epitelooid hücre sitoplazmalarında yaygın kıvrık kahve boyanma şeklinde izlenen CD34 pozitifliği görülmektedir (CD34, X 120).



Resim 4. Tümöral hücreler arası yoğun bağlantı plakları ve interdijitasyonel hücre uzantıları ile hücre sitoplazmalarında granüler endoplazmik retikulum sisternalar gözlenmektedir (Elektron mikroskopi, X 9000).

Elektron mikroskobu ile yapılan inceleme sonucunda genelde düzensiz sınırlı nukleuslara alan, ovoid ya da poligonel yapı, birbiri ile sıkı ilişkili tümör hücreleri izlendi. Yuvarlak ya da oval yapı, nukleuslarda yer yer nukleoluslar gözlenebildi. Hücreler arası yoğun bağlantı plakları, yer yer interdijitasyonel hücre uzantıları vardı. Bazı hücrelerde subplazmalemmal elektron yoğun madde birikimi vardı. Sitoplazmada granüler endoplazmik retikulum gelişmiş olup ayrıca filamentöz yapılar bulunmaktaydı (Resim 4). Bu ultrastrüktürel değişiklikler primitif ve undifferansiye stromal-pluripotansiyel mezenkimal hücrelerin proliferasyonu şeklinde yorumlandı.

Tartışma ve sonuç

Gastrointestinal stromal tümörler kaynağı oldukça tartışmalı, midenin en sık mezenkimal tümörleridir (2, 4). Tümörü oluşturan hücreler ne Schwann hücresi ne de düz kas hücresi kaynaklıdır (1, 5-8). Son yıllarda bu aranan kaynağın gastrointestinal sistemin motor fonksiyonlarında hız belirleyen, peristaltizmi ve kas kasılmasını ve belki de sinirsel iletişimi bile kontrol eden interstisyel bazı hücreler olabileceği görüşü çıkmıştır (7).

Kaynağı ne olursa olsun GIST lerin ana özellikleri değişmektedir. İnsidansı 5.-6. dekatlarda tepe yapmakta, bazı yayınlarda ortalama yaş kendi olgumuzdaki gibi 63 dc

laylarında bildirilmektedir (1, 4, 5, 9-11). Bazı dizilerde erkekler (1, 3, 9), diğerlerinde kadınlar (4, 10) daha sık tutulmaktadır. Makroskopik olarak çapı 3-16 cm arasında değişen tümör yumuşak, balık eti kıvamlı, kirli sarı ya da gri-pembe renkli, nekroz ve santral kistik oluşumlar içeren bir yapı sergiler (1, 4, 9). Mikroskopik olarak yüksek sellülaritedeki tümör genellikle içsi, yer yer epiteloïd hücre özellikleri gösterir (1, 4, 5, 9-11). Kendi olgumuz da benzer özelliklerdedir. Gastrointestinal stromal tümörün malign-benign ayrımının yapılmasında kullanılan ölçütler tümör çapı, sellülarite, nükleer tipi, nekroz varlığı ve mitoz sayısıdır (3-12). Olgumuz tümör çapının 5 cm olması, sellülaritenin az olması, pleomorfizm görülmemesi, tümör nekrozunun bulunmaması ve mitoz sayısının 2/10 büyük büyütme olması nedeniyle benign olarak değerlendirilmiştir.

Ultrastrüktürel olarak, hücrelerin sitoplazmasında yoğun granüler endoplazmik retikulum yapıları, artmış Golgi cisimleri ve mitokondriler, dilate olmuş sisternalar ile fokal yoğunlaşma gösteren sitoplazmik mikrofilamanlar izlenir (3, 11, 12). Suster ve ark. 9 GIST olgusu değerlendirmiş ve ultrastrüktürel özelliklerini belirlemişlerdir (12). Kendi olgumuzda gözlemediğimiz gelişmiş granüler endoplazmik retikulumlara alan ve sitoplazmik filamentler içeren, birbiri ile yakın ilişkideki hücreler ve bu hücreler arası immatür bağlantı kompleksleri bu çalışmada da bildirilmiştir. Yine bu çalışmada sözedilen pinositik veziküller ve hücreler etrafındaki kısmi bazal lamina oluşumuna ise olgumuzda rastlanamadı. Gözlemediğimiz bu ultrastrük-

türel özellikler primitif ve indifferansiye stromal-pluripotansiyel mezenkimal hücrelerin proliferasyonu şeklinde yorumlanmıştır.

Gastrointestinal stromal tümörler sıklıkla leiomyom ve schwannom ile karışmaktadır. Ayırıcı tanıda immün dokü kimyasal olarak gastrointestinal leiomyomlarda vimentin ve aktin, schwannomlarda ise S-100 ve vimentin pozitif iken, her iki tümör de CD34 negatiftir. Gastrointestinal stromal tümör ise aktin ve S-100 negatif, CD34 pozitifdir. Bu nedenle CD34 antijeni ayırıcı tanıda yol göstericidir (2, 5, 6, 11). Bu transmembran glikoprotein yapısındaki antijen ilk bulunduğu myeloid kök hücrelerinde bulunan bir hematopoetik progenitor olarak tanımlanmıştır. Daha sonra bunun özellikle fibroblast benzeri ve primitif hücre topluluklarında yaygın olarak bulunduğu görülmüştür. Gastrik stromal dokularda düz kas demetleri etrafında saçılmış fibroblastlar bulunmaktadır (6). Son yıllarda bu mezenkimal tümör hücrelerinin gastrointestinal sistemde bulunan Cajal'ın interstisyel hücrelerinden kaynaklandığı, bu hücreler için spesifik antijenin ise CD117 olduğunu bildiren yayınlar da vardır (2, 4). Olgumuz da aktin, desmin, S-100 ile negatif, vimentin ile fokal, CD34 ile ise yaygın olarak pozitif sonuç vermiştir.

Gerek olgunun kliniği, gerek makroskopik-mikroskopik ve ultrastrüktürel özellikleri ve gerekse yapılan immün dokü kimyasal çalışmaların sonucunda olgunun tanısı benign gastrik stromal tümör olarak belirlenmiştir. Bu konuda devam eden çalışmalar tamamlandığında belki de bu az anlaşılmış mezenkimal tümör ile ilgili bilgiler artacak ve tanıya daha kolay ulaşacaktır.

Kaynaklar

1. Parthivel VS, Niazi M, Shah AK, Ha JP, et al. Gastric stromal tumor. Am Surg 2000; 66(7): 689-91.
2. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117. Mod Pathol 2000; 13(10): 1134-42.
3. Yantiss RK, Spiro IJ, Compton CC, Rosenberg AE. Gastrointestinal stromal tumor versus intra-abdominal fibromatosis of the bowel wall. Am J Surg Pathol 2000; 24(7): 947-957.
4. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon. Am J Surg Pathol 2000; 24(10): 1339-1352.
5. Yerci Ö, Gürel S, Adım BŞ, Öztürk H ve ark. Gastrointestinal sistemin mezenşimal tümörleri. Turk J Gastroenterol 1999; 10(4): 432-437.
6. Miettinen M, Virolanen M, Sarlomo-Rikala M. Gastrointestinal stromal tumors-value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. Am J Surg Pathol 1995; 19(2): 207-216.
7. Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, et al. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. Am J Surg Pathol 1999; 23(4): 377-389.

8. Tworek JA, Goldblum JR, Weiss SW, Greenson JK, et al. Stromal tumors of the abdominal colon. Am J Surg Pathol 1999; 23(8): 937-945.
9. Cooper PN, Quirke P, Hardy GJ, Dixon MF. A flow cytometric, clinical, and histological study of stromal neoplasms of the gastrointestinal tract. Am J Surg Pathol 1992; 16(2): 163-170.
10. Franquemont DW, Frierson HF. Muscle differentiation and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. Am J Surg Pathol 1992; 16(10): 947-954.
11. Serinsöz E, Ensari A. Gastrointestinal stromal tümörler. Güncel Gastroenteroloji 2000; 4(3): 267-274.
12. Suster S, Sorace D, Moran CA. Gastrointestinal stromal tumors with prominent myxoid matrix. Am J Surg Pathol 1995; 19(1): 59-70.

Yazışma adresi:

Dr. Ülviye Yalçınkaya
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı
Edirne, 22100
Tel: +90 284 235 76 41/1531
Fax: +90 284 235 48 32
e-mail: u_yalcinkaya@yahoo.com

Mezotelyoma patogenezi

The pathogenesis of the mesothelioma

Dilek Yılmazbayhan

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Bu yazıda mezotelyomanın patogenezi ile ilişkili güncel bilgiler sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Mezotelyoma, asbest, asbestosis

Summary

In this paper current knowledge about the pathogenesis of mesothelioma has been presented.

Key words: Mesothelioma, asbest, asbestosis

Mezotelyoma multipotansiyel subserozal hücre orjinli bir tümördür. Patogenezi oldukça komplike olup tam olarak anlaşılammıştır ve etyolojik faktörleri irdelemeden tartışmak olanaksızdır. Bu faktörlerin başında da asbest gelmektedir. Reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerinin proteinlerin ve DNA'nın oksidasyon ve/veya nitrozilasyonuna yol açtığı üzerinde durulmaktadır. Kişisel antioksidasyon ve/veya detoksifikasyon bozuklukları da önemlidir. Asbest fibrillerinin bu şekilde sinyal transdüksiyon yollarını aktive ederek hücre proliferasyonu ve apoptoza yol açtığı düşünülmektedir. Asbestoz kappa B gibi nükleer transkripsiyon faktörlerini aktive eder. Bu faktör ise özellikle manganez superoksit dismutaz gibi antioksidan enzimleri upregüle etmektedir. Bu enzim asbestoz ilişkili mezotelyomalarda yüksek bulunmuştur. Bakır-çinko süperoksit dismutaz, katalaz, glutasyon peroksidaz gibi enzimler de yüksek olabilir (1). Başlangıçta oluşan yabancı cisim- dev hücre reaksiyonunu izleyerek hücresel proliferasyon ve malignitenin ortaya çıktığı düşünülmektedir (2).

Asbestin sitotoksik, genotoksik ve proliferatif etkisi aktif oksijen ürünleri ile oluşmaktadır. Bunlar fagositik hücrelerin ürettiği reaktif oksijen metabolitleridir. Bu etki ilk kez antioksidanların fibrillerin (10 µm dan uzun) sitotoksik aktivitesini azalttığı görülmesi ile ortaya konmuştur. İğsi ve bol demir içeren krokidolit tümorojen, amozit ve krizotil kronik iltihap ve proliferasyon yapıcıdır. İnsan mezotel hücreleri diğer solunum sistemi hücre-

lerine göre asbestin sitotoksik etkisine daha duyarlı gözükmetedir (3-5). Krizotil ve krokidolit ile human-hamster hibrid hücrelerinde delesyon ve noktasal mutasyonlar saptanmıştır (6,7). Fibrillerin uzunluğu ve geometrik özellikleri etkilidir. Fibrillerin yüzeyinde bir reaksiyon oluşmaktadır. Fibrillerin biyopersistansı da önemlidir (8-10). Krokidolit krizotilden daha kataliktir (5,11). Demir varlığı sitotoksiste, lipid peroksidasyonu ve DNA kırılmaları açısından önem kazanmaktadır (12-16). Krokidolitin demir kapsamı (ağırlığının %36 sı), krizotilden (%2-3) fazladır. Asbest ile rodentlerde c-fos ve c-jun protoonkogen aktivasyonu saptanmıştır (17). Bu doza bağımlı ve krokidolitle daha belirgindir. Diğer bir yol da poliamin sentezi ile nükleer moleküllerin uyarılmasıdır (18). Bu da oksijene bağımlı bir reaksiyondur. Leigh ve ark. kuru akc dokusunun gramı başına düşen fibril oranının epitelyal, mikst, sarkomatöz tipte giderek arttığını gözlemişler. Bu başlangıç dozdan sonra maligniteye doğru gidişin kanıtı olarak yorumlanmıştır (19). Fibrillerin konsantrasyonunun önemi konusunda çalışmalarda fikir birliği yoktur, fiziksel özellikler kimyasal özelliklere göre daha etkin görülmektedir. Krizotil fiziksel olarak amfibollerden daha çabuk elimine olur. Işık mikroskopik olarak görmek zordur. Çünkü küçük ve reflesi azdır. Akciğerin bölgelerine göre birikim farklı olup, bu yolla maruziyeti göstermek anlamsızdır. Işık ve elektron mikroskopik bulgular uyumsuz ve kontrol grubu oluşturmak zordur.

Asbest dışı nedenler arasında Mullite İskoçya'da (20), Erionit Orta Anadolu'da (21) tanımlanmıştır. Sentetik

mineral fibrilleri daha çok karsinojendir (22). Ailevi oluşu maruziyetten ayrı tutmak zordur. Kronik iltihap ve skar neden olabilir (23).

Radyoterapiyi takiben ortaya çıkan vakalar bildirilmiştir (24-27). Herbisidlerin etkisi belirtilmiştir (28,29). Asbest işçilerinin eşlerinde görülmüştür (30-32). Düşük doz çevresel etkinin önemi üzerinde de durulmaktadır (33). Pek çok başka endüstri kolunda tek tek vakalar da yayınlanmıştır.

SV40 etkisi üzerinde son yıllarda çok tartışılmaktadır (34-42). Kontamine polio aşısı ile dikkati çekmiştir. Negatif prognostik kofaktör (bifazik ve sarkomatöz tipte belirgin) olduğu belirtilmektedir (45). Emri ve ark. çalışmasında Türkiye'de kofaktör olarak belirlenmemiştir (46). Mulatero da İngiltere'de ilişkisiz bulmuştur (1999). SV40 sekansları epitelyal tipte gösterilmiş olup, sarkomatöz tipte gösterilememiştir. İnsitu mezotelyomada saptanmıştır.

Reaktif mezotelde düşük orandadır. Asbest ile ilişkisi tartışmalıdır (42,48). Akciğer karsinomu ve komşu dokuda gösterilmemiştir. SV 40 Large T Antigen Rb ve P53 ü inaktive etmektedir. Bu SV 40 ve asbestozun kokarsinogen olarak çalıştığına bir kanıtı olarak gösterilmektedir (49,50).

Kuvvetli İNOS (inducible nitric oxide synthase) ekspresyonu saptanmıştır ve nitrik oksitin tümörün büyüme ve progresyonunda etkili olduğu düşünülmektedir (Soini 251000). Değişik histolojik tiplerde değişik proteoglikan ekspresyonları gösterilmiştir (52).

Mezotelyomada genetik olarak 1p11-p22 translokasyon ve delesyonu (53), 1p, 3p, 6q, 9p, 13q, 15q, 22q delesyonları sık görülmektedir. 9p21 de p16/CDKN2A da homozigot delesyon ve 22q12 de NF2 de allel kaybı ile inaktivasyon saptanmıştır (49,54,55).

Kaynaklar

1. Kinnula VL. Oxidant and antioxidant mechanisms of lung disease caused by asbestos fibres. *Eur Respir J* 1999; 14 (3): 706-16.
2. Brand KG. Foreign body induced sarcomas, in Becker FF (ed): *Cancer: a Comprehensive Treatise. Etiology: Chemical and Physical Carcinogenesis*. New York: Plenum Press, 1975, pp 485-511.
3. Fornace AJ, Lechner JF, Graftsman RC, Harris CC. DNA repair in human bronchialepithelial cells. *Carcinogenesis* 1982; 3: 1373-77.
4. Mossmann BT, Eastman A, Landesman JM, Bresnick E. Effects of crocidolite and chrysotile asbestos on cellular uptake, metabolism and DNA exposure of hamster tracheal epithelial cells to benzo(a)pyrene. *Environ Health Perspect* 1983; 51: 331-38.
5. Lechner JF, Tokiwa T, LaVeck M et al. Asbestos associated chromosomal changes in human mesothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 3884-88.
6. Hei TK, He Zy, Piao CQ, Waldren CA. The mutagenicity of mineral fibres, in Brown RC, Hoskins JA, Johnson NF (eds). *Mechanisms in Fiber Carcinogenesis*. New York: Plenum Press, 1990, pp 319-25.
7. Hei TK, Piao CQ, He Zy, Vannals D, Waldren CA. Chrysotile fiber is a strong mutagen in mammalian cells. *Cancer Res* 1992; 52: 6305-09.
8. Berry G. Models for mesothelioma incidence following exposure to fibers in terms of timing and duration of exposure and the biopersistence of the fibres. *Inhal Toxicol* 1999; 11(2): 11-30.
9. Gelzleichter TR, Bermudez E, Mangum JB et al. Comparison of pulmonary and pleural responses of rats and hamsters to inhaled refractory ceramic fibers. *Toxicol Sci* 1999; 49(1): 93-101.
10. Miller BG, Searl A, Davis JM et al. Influence of fibre length, dissolution, and biopersistence on the production of mesothelioma in the rat peritoneal cavity. *Ann Occup Hyg* 1999; 43(3): 155-66.
11. Cullen RT, Searl A, Buchanan D et al. Pathogenicity of a special purpose glass microfiber (E glass) relative to another glass microfiber and amosite asbestos. *Inhal Toxicol* 2000; 12(10): 959-77.
12. Kasai H, Nishimura S. DNA damage by asbestos in the 1980s.
13. Waldren CA. Mutational analysis in cultured hamster hybrid cells, in deSorres FJ (ed). *Chemical Mutagens: Principles and Methods for Their Detection*. New York: Plenum press, 1983, pp 235-37.
14. Weitzman SA, Graceffa P. Asbestos catalyzes hydroxyl and superoxide radical generation from hydrogen peroxide. *Arch Biochem Biophys* 1984; 228: 373-76.
15. Goodlick LA, Pietras LA, Kane AB. Evaluation of the causal relationship between crocidolite asbestos induced lipid peroxidation and toxicity to macrophages. *Am Rev res Dis* 1989; 139: 1265-73.
16. Turver CJ, Brown RC. The role of catalytic iron in asbestos induced lipid peroxidation and DNA-strand breakage in C3H10T1/2 cells. *Br J Cancer* 1987; 56: 133-36.

17. Heinz NH, Janssen YM, Mossman BT. Persistent induction of c-fos and c-jun protooncogene expression by asbestos. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3299-3303.
18. Marsh JP, Mossman BT. Mechanisms of induction of ornithine decarboxylase activity in tracheal epithelial cells by asbestiform minerals. *Cancer Res* 1988; 48: 709-14.
19. Leigh J, Rogers AJ, Ferguson DA et al. Lungs asbestos fiber content and mesothelioma cell type, site and survival. *Cancer (Philadelphia)* 1991; 68: 135-41.
20. Wagner JC, Pooley FD. Mineral fibres and mesothelioma. *Thorax* 1986; 41: 161-66.
21. Barış YI, Artvinli M, Sahin AA et al. Non occupational asbestos related chest diseases in a small Anatolian village. *Br J Med* 1988; 45: 841-42.
22. Enterline PE. Role of man-made mineral fibres in the causation of cancer. *Br J Ind Med* 1990; 47: 145-46.
23. Hillerdal G, Berg J. Malignant mesothelioma secondary to chronic inflammation and old scars: Two new cases and review of the literature. *Cancer* 1984; 55: 1968-72.
24. Anderson KA, Hurley WC, Hurley BT, Ohrt DW. Malignant pleural mesothelioma following radiotherapy in a 16 year old boy. *Cancer* 1985; 56: 273-76.
25. Cavazza A, Travis LB, Travis WD et al. Post irradiation malignant mesothelioma. *Cancer* 1996; 77(7): 1379-85.
26. Gilks B, Hegedus C, Freeman H et al. Malignant peritoneal mesothelioma after remote abdominal radiation. *Cancer* 1988; 61: 2019-21.
27. Fraire AE, Cooper S, Greenburg S et al. Mesothelioma of childhood. *Cancer* 1988; 62: 838-47.
28. Donna A, Betta PG, Bianchi V et al. A new insight into the histogenesis of "mesodermomes" malignant mesotheliomas. *Histopathology* 1991; 19: 239-43.
29. Donna A. Mesothelioma without exposure to mineral fibres. *Eur Respir Rev* 1993; 311: 79-81.
30. Gibbs Ar, Jones JS, Pooley FD et al. Non occupational malignant mesotheliomas. *IARC Sci Publ* 1989; 90: 219-28.
31. Huncharek M, Capotorto JV, Muscat J. Domestic asbestos exposure, lung fiber burden and pleural mesothelioma in a housewife. *Br J Ind Med* 1989; 46: 354-55.
32. Dawson A, Gibbs AR, Pooley F et al. Malignant mesothelioma in women. *Thorax* 1993; 48: 269-74.
33. Magnani C, Aguda A, Gonzalez CA et al. Multicentric study on malignant mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos. *Br J Cancer* 2000; 83(1): 104-11.
34. Carbone M, Rizzo P, Pass HI. Simian Virus 40, poliovaccines and human tumours : a review of recent developments. *Oncogene* 1997; 15(16): 1877-88.
35. Mutti L, De Luca A, Claudio PP et al. Simian Virus 40 like DNA sequences and large T antigen retinoblastoma family protein pRb 2/p130 interaction in human mesothelioma. *Dev Biol Stand* 1998; 94(28): 47-53.
36. Shivarpurkar N, Wiethage T, Wistuba II et al. Presence of simian virus 40 sequences in malignant mesotheliomas and mesothelial cell proliferations. *J Cell Biochem* 1999; 76(2): 181-8.
37. Rizzo P, Carbone M, Fisher SG et al. Simian Virus is present in most United States human mesotheliomas, but it is rarely present in non-Hodgkin's lymphoma. *Chest* 1999; 116(6suppl): 470s-473s.
38. Ramael M, Nagels J, Heylen H et al. Detection of Sv 40 like viral DNA and antigens in malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1999; 14(6): 14381-6.
39. Waheed I, Guo ZS, Chen GA et al. Antisense to SV 40 early gene region induces growth arrest and apoptosis in T antigen positive human pleural mesothelioma cells. *Cancer Res* 1999; 59(24): 6068-73.
40. Bocchetta M, Di Resta I, Powers A et al. From the cover human mesothelial cells are unusually susceptible to simian virus 40 mediated transformation and asbestos cocarcinogenicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 7(18): 10214-9.
41. Strizzi L, Vianale G, Giuliano M et al. SV 40, JC and BK expression in tissue, urine and blood samples from patients with malignant and nonmalignant pleural disease. *Anticancer Res* 2000; 20(2A): 885-9.
42. Carbone M. Simian Virus 40 and human tumours: It is time to study mechanisms. *J Cell Biochem* 1999; 76(2): 189-93.
43. Mc Laren BR, Haenel T, Stevenson S et al. Simian Virus (SV) 40 like sequences in cell lines and tumour biopsies from Australian malignant mesotheliomas. *Aust N Z J Med* 2000; 30(4): 450-6.
44. Carbone M, Rizzo P, Pass H. Simian Virus 40: the link with human malignant mesothelioma is well established. *Anticancer Res* 2000; 20(2A): 875-7.
45. Procopio A, Strizzi L, Vianale G. Simian virus 40 sequences are a negative prognostic cofactor in patients with malignant pleural mesothelioma. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 29(2): 173-9.
46. Emri S, Kocagöz T, Olut A et al. Simian Virus is not a cofactor in the pathogenesis of environmentally induced malignant pleural mesothelioma in Turkey. *Anticancer Res* 2000; 20(2A): 891-4.
47. Mulatero C, Surantheran T, Breuer J, Rudd RM. Simian Virus 40 and human pleural mesothelioma. *Thorax* 1999; 54(1): 60-1.
48. Testa JR, Carbone M, Hirvonen A et al. A multinstitutional study confirms the presence and expression of simian virus 40 in human malignant mesotheliomas. *Cancer Res* 1998; 58(20): 4505-9.

49. Murthy SS, Testa JR. Asbestos, chromosomal deletions and tumour suppressor gene alterations in human malignant mesothelioma. *J cell Physiol* 1999; 180(2): 150-7.
50. Carbone M, Fisher S, Powers A et al. New molecular and epidemiological issues in mesothelioma:role of SV 40. *J cell Physiol* 1999; 180(2): 167-72.
51. Soini Y, Kahlos K, Puhanka A et al. Expression of inducible nitric oxide synthase in healthy pleura and in malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2000; 83(7): 880-6.
52. Dobra K, Andang M, Syrokou A et al. Differentiation of mesothelioma cells is influenced by the expression of proteoglycans. *Exp Cell Res* 2000; 258(1): 12-22.
53. Tiainen M, Tammilethol L, Rautonen J et al. Chromosomal abnormalities and their correlations with asbestos exposure and survival in patients with mesothelioma. *Br J Cancer* 1989; 60: 618-26.
54. Cheng JQ, Lee WC, Klein MA et al. Frequent mutations of NF2 and allelic loss from chromosome band 22q12 in malignant mesothelioma :evidence for a two-hit mechanism of NF2 inactivation. *Genes chromosomes cancer* 1999; 24(3): 238-42.
55. De Rienzo A, Testa JR.Recent advances in the molecular analysis of human malignant mesothelioma. *Clin Ter* 2000; 151(6): 433-8.

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Dilek Yılmazbayhan
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı
Çapa, İstanbul
Tel: 0212 5340050 / 17 48

Environmental asbestos in Turkey and the international experience*

Türkiye'de çevresel asbestoz ve uluslararası deneyim*

Gunnar Hillerdal, MD

Assistant Professor, Department of Respiratory Diseases Academic Hospital,
751 85 Uppsala and Karolinska Hospital, 171 76 Stockholm, SWEDEN



Summary

Many different mineral fibers exist in the environment. Only a handful, however, are both dangerous to inhale and occur in places where humans can be exposed. Those now identified as problem fibers are the asbestos fibers and the fibrous zeolite called erionite. Chrysotile is broken down in nature and has a comparatively fast clearance from the human body and therefore environmental diseases seem to be mainly associated with the amphiboles. Crocidolite is the most dangerous of the asbestos fibers. Environmental problems have been reported in the general population in the southern part of China, and from populations around old mines in South Africa. Amosite is also nowadays rarely used. Population old mines in South Africa have been environmentally exposed. Tremolite has been mined only to a small extent but is a common contaminant in different ores (talc, zinc, nickel, iron, chrysotile etc) and also occurs in many rocks all over the world. This is the most common environmental problems, with exposure to general population in areas of Austria, Bulgaria, Corsica, Cyprus and Turkey. A special problem is white-washing of houses with tremolite-containing material, which has been in practice in Greece, New Caledonia and Turkey. Anthophyllite has been mined for example in Finland and Japan, but today has no industrial use. Endemic plaques are reported from these two countries, but no mesotheliomas. Erionite is not a very common mineral but is formed under certain conditions in volcanic areas of the world and is found with other zeolite minerals. It has a very strong tendency to cause mesotheliomas, as seen from some villages in Turkey. Turkey is a unique

Özet

Doğada bir çok değişik fibröz mineral bulunur. Bu mineral lifleri doğada miktar olarak az bulunsa da insanların karşılaşabileceği yerlerde bulunmaktadır ve solunum yoluyla inhalasyonu tehlikelidir. Bu açıdan çevresel sorun yaratan mineral lifleri asbestoz ile eriyonit olarak bilinen fibröz zeolit'tir. Krisotil doğada parçalanır ve insan vücudundan atılması göreceli hızlı olan bir mineraldir. Bu nedenle çevresel hastalıklar daha çok amfiboller ile ilişkili gibi gözükmemektedir. Krokidolit asbest liflerinin en tehlikeli olanıdır. Güney Çin ve Güney Afrika'daki eski madenler çevresinde yaşayan toplumlarda bu mineral ile karşılaşmaya bağlı çevresel sorunlar bildirilmiştir. Amozit bugünlerde seyrek kullanılmaktadır. Güney Afrika'daki eski madenlerin çevresinde yaşayan insanlar çevresel olarak etkilenmiştir. Tremolit madenciligi sınırlı miktardadır ancak bu mineral lifi değişik maden cevherlerine (talc, çinko, nikel, demir, krisotil vb) sıklıkla kontamine olur ve tüm dünyada pek çok kayalık bölgede bulunur. Bu mineral lifi karşılaşılan çevresel sorunların en sık nedenini oluşturmaktadır ve Türkiye, Avustralya, Bulgaristan, Korsika, Kıbrıs gibi ülkelerde genel popülasyonu etkilemektedir. Yaşanan özel bir sorun ise Yunanistan, Yeni İskoçya ve Türkiye'de evlerin tremolit içeren materyal ile sıvanması ve bu uygulamanın güncel olarak sürmesidir. Antofilit Finlandiya ve Japonya'da çıkarılsa da bugün endüstriyel kullanımı yoktur. İki ayrı ülkede endemik alanlar bildirilmiş ancak mezotelyoma ile ilişkisiz gözlenmemiştir. Eriyonit sık karşılaşılan bir mineral değildir. Dünyadaki belli başlı volkanik alanlarda oluşur ve diğer zeolit minerallerle birlikte bulunur. Türkiye'dek bazı köylerde görüldüğü gibi mezotelyomaya yol açma

country in the world, because the problem with environmental asbestos and erionite has been well described there, and there is large experience in how to deal with the problem. This has been of great importance to the rest of the world and will be even more in the future, because these problems with certainty exist in many other places in the world as well but have not yet been studied and reported.

Key words: Environmental, asbestos, erionite

* Presented at 1st Turkish Ecopathology Congress (20-23 April 2001, Sığacık, Seferihisar - İzmir / Turkey).

It has been known since early in the 20th century that asbestos can cause pulmonary disease. This knowledge originated from studies medical studies of occupational exposures, but it has been increasingly realized that environmental exposure also can pose grave dangers.

There are many varieties of fibers in the environmental today, both naturally occurring and manmade. Only a handful, however, are both dangerous to inhale and occur in places where humans can be exposed. Those now identified as problem fibers are the asbestos fibers and the fibrous zeolite called erionite. There are many other potentially dangerous fibers in other parts of the world that could cause human disease, but whether this occurs is currently unknown.

Types of asbestos

There are five well-studied types of asbestos: chrysotile and the amphiboles, consisting of straight fibers: crocidolite ("blue asbestos"), amosite ("brown asbestos"), tremolite and anthophyllite. All these fibers differ in their diameters and lengths and also in their ability to resist breakdown in biological tissues. The most important and widely industrially used type of asbestos has curly fibers and is called chrysotile, or white asbestos. Chrysotile is broken down in nature and has a comparatively fast clearance from the human body and therefore environmental diseases seem to be mainly associated with the amphiboles (2).

Crocidolite is the most dangerous of the asbestos fibers and is no longer mined. Amosite is also nowadays rarely used. Tremolite has been mined only to a small extent but is a common contaminant in different ores (talc, zinc,

eğilimi yüksektir. Türkiye asbestoz ve eriyonit ile ilgili çevresel sorunların etraflıca tanımlandığı ve bu sorunla başa çıkma konusunda geniş deneyimi bulunan bir ülkedir. Bu, diğer ülkeler için ve gelecek için de büyük önem taşımaktadır, çünkü asbestoz sorunu dünyadaki birçok bölgede devam etmektedir ve henüz bu konu üzerinde bilimsel çalışma yapılmamıştır.

Anahtar sözcükler: Çevresel, asbestoz, eriyonit

* 1. Türkiye Ekopatoloji Kongresi (20-23 Nisan 2001, Sığacık, Seferihisar - İzmir / Türkiye)'nde sunulmuştur.

nickel, iron, chrysotile etc) and also occurs in many rocks all over the world. Anthophyllite has been mined for example in Finland and Japan, but today has no industrial use.

Erionite is not a very common mineral but is formed under certain conditions in volcanic areas of the world and is found with other zeolite minerals.

Diseases and radiological findings

Asbestosis, or pulmonary fibrosis can occur with all types of asbestos. The lung becomes fibrotic and stiff and gas exchange dramatically decreases. It is dose-related disease, and a fairly high exposure is necessary to cause this clinical manifestation which is shortness of breath. Once the process has started, it continues to worsen. Asbestosis is rare with environmental exposure but can occur after many years of slight exposure.

Pleural plaques are the most common manifestations of asbestos inhalation. Macroscopically, they are shining white elevations with sharp borders on the inside of the chest wall and consist of fibro-hyaline connective tissue containing very few cells. Plaques are more related to time after exposure than to the dose (2). Very few plaques will be seen earlier than 15 years after the first exposure to asbestos, and most will appear only after 30 years. In areas where the population is exposed from birth the first pleural changes will appear after age 30 and the incidence then increases with age. Many plaques are not seen until long after exposure has ceased. They slowly grow larger over the years, and with many will calcify (2).

The main malignant diseases due to asbestos exposure are lung cancer and malignant mesothelioma.

Lung cancer is mainly a disease caused by smoking. However, exposure to asbestos will increase the risk in a dose-related manner. Most data point to a multiplicative effect. This means that in a never-smoker the risk of developing lung cancer because of asbestos exposure is small. In other words, most "asbestos lung cancers" are also "smoker's cancers." Lung cancer is thus a difficult disease to use a marker of low dose exposure to mineral fibers, since smoking is overwhelmingly the primary cause.

Malignant mesothelioma has no correlation to smoking. Apart from a small basal incidence due to unknown causes (and some other, very rare causes such as radiation or old pleural scars) all cases can be considered to be due to exposure to asbestos (or erionite). The tumors grow slowly in the pleura restricting the action of the lung and causing the death of the patient often within a year of diagnosis. No curative treatment exists, though some cytostatics seem to have effect on the tumor. The disease is dose-related but even a slight exposure can be enough. Like pleural plaques, the appearance is usually more than 30 years after exposure (3). The disease can also start in the peritoneum.

Thus, two findings – pleural plaques and malignant mesothelioma – are useful as "sentinel" diseases, indicating that asbestos (or erionite) exposure has occurred.

Local deposits of fibrous minerals

In many areas of the world, asbestos fibers occur in the soil, remnants of rock weathering processes. Farmers working with the soil may be exposed, and in some countries locally occurring asbestos has been used for white-washing of houses, construction of fireplaces or sauna stones. As a result there are areas of the world where pleural plaques are endemic. Endemic pleural plaques were first described from Finland and since then many other sites have been reported (Table I) (4-7).

Calcified plaques are detected radiographically in the older age groups and at autopsy (up to 100 per cent in persons above age 50) though usually the incidence is more modest. Plaques are more common among male

farmers whereas when mineral fibers are used for white-washing of houses, the women also have a high incidence of plaques.

Table I. Environmental problems with mineral fibres (asbestos or erionite).

Tremolite

General population: Corsica, Cyprus

Farmers: Austria, Bulgaria, Turkey

White-washing houses: Greece, New Caledonia, Turkey

Amosite

Population around mine: South Africa

Crocidolite

General population: Rep. of China

Population around mine: South Africa

Anthophyllite

Population around mine: Finland, Japan

Unknown

General population: USSR

Farmers: Czech, Slovakia

Erionite

Villages: Turkey

Turkey has a big problem with two fibers: tremolite and erionite. In many villages tremolite occurs, with exposure to farmers and when the substance is used for whitewashing houses. Erionite was formed during volcanic activity and can be found in roads, fields, and building stones. Apart from the pleural changes, erionite villages also have an extremely high incidence of malignant mesothelioma. In fact, this dreadful disease is the main cause of death there (8).

Endemic plaques are of interest also in other countries, since many persons born in "endemic areas" have moved to other places, taking with them not only the plaques but also the risk of mesothelioma and lung cancer.

What should be done about asbestos and erionite occurring locally?

As mentioned, Turkey is the best investigated country for these local findings, but as can be seen from table II, many other countries are also affected. Most probably, the problem is much more wide-spread and other countries may have similar problems, but not detected or identified as yet. Corsica, Cyprus, Greece and New Caledonia have only recently discovered these diseases

in their populations and in Turkey new villages are reported almost every year.

Once the problem has been identified, the most important next step is to inform those affected of the risk and which habits should be avoided. For instance, white-washing of houses should be abandoned or other substance should be used.

References

1. Churg A. Fiber counting and analysis in the diagnosis of asbestos-related disease. *Hum pathol* 1982; 13: 381-392.
2. Hillerdal G. Pleural plaques in a health survey material. Frequency, development, and exposure to asbestos. *Scand J Respir Dis* 1978; 59: 257-263.
3. Hillerdal G. Mesothelioma: cases associated with non-occupational and low-dose exposures. *Occup Environ Med* 1999; 56: 505-13.
4. Kiviluoto R. Pleural calcification as a roentgenologic sign of non-occupational endemic anthophlyite asbestosis. *Acta Radiol* 1960; Suppl 194.
5. Baris YI, Bilir N, Artvinli M et al. An epidemiological study in an Anatolian village environmentally exposed to tremolite asbestos. *Brit J Industr Med* 1988; 45: 838-840.
6. Hillerdal G. Pleural plaques: Incidence and epidemiology exposed workers and the general population. A review. *Inddor Built Environ* 1997; 6: 86-95.
7. Baris YI, Sracci R, Simonato L et al. Malignant mesothelioma and radiological chest abnormalities in two villages in central Turkey. An epidemiological and environmental investigation. *Lancet* 1981; i: 984-987.
8. Metintas M, Özdemir N, Hillerdal G et al. Environmental asbestos exposure and malignant pleural mesothelioma. *Respir Med* 1999; 93: 349-55.

Correspondence address:

Gunnar Hillerdal, MD, Assistant Professor,
Department of Respiratory Diseases, Academic Hospital, 751
85 Uppsala and Karolinska Hospital, 171 76 Stockholm
SWEDEN

Prostat karsinomlarında tanısal ipuçları ve ayırıcı tanı

Diagnostic clues and differential diagnosis in prostate carcinoma

Duygu Düşmez

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Mersin - İçel

Özet

Prostat karsinomunu taklit lezyonların tanımlanmamış olması geçmiş dönemlerde yanlış tanıya yol açan en önemli faktör olarak yorumlanmaktadır. Bu yazının amacı güncel bilgilerin ışığında prostat karsinomunda ayırıcı tanıda zorluk yaratan lezyonları son terminoloji eşliğinde tanımlamak, tanıda yardımcı olabilecek ipuçlarını gözden geçirmektir. Yazıda prostat karsinomu tanısında geçerli olan kriterler, premalign lezyonlar ve karsinomu taklit eden benign lezyonlar tarif edilmiştir. Ayırıcı tanıda yer alan lezyonların bilinmesi ve bu lezyonların ortak isimlendirmeler ile tanımlanmasının patoloji raporlarında verilmek istenen mesajın netliği ve hasta izlemi açısından olumlu katkı yapacağı kanısındayız.

Anahtar sözcükler: Prostat karsinomu, ayırıcı tanı

Prostat karsinomunu taklit eden birçok lezyon tarif edilmiştir. Bu lezyonların tanımlanmamış olması geçmiş dönemde yanlış tanıya yol açan en önemli faktör olarak yorumlanmaktadır (1). Bu yazının amacı, güncel bilgilerin ışığında prostat karsinomunda ayırıcı tanıda zorluk yaratan lezyonları son terminolojiler eşliğinde tanımlamak tanıda yardımcı olabilecek ipuçlarını gözden geçirmektir.

Histopatolojik bulgular

Karsinom tanısındaki ilk basamak yapısal paternin bozulmasıdır (2). Yapısal farklılıklar ile kastedilen infiltratif patern gösteren küçük bezler; bunların düzensiz yerleşimi; küçük ve büyük asinusların sıkı sıkıya bir

Summary

The benign lesions mimicking prostate carcinoma were not fully described in the past, and that was one of the most important reasons of misdiagnosis of prostate carcinoma. The aim of this article is to describe the diagnostic pitfalls and differential diagnosis of prostate carcinoma, and the last terminology with the help of recent literature and textbook knowledge. The premalignant lesions were also discussed. Using the same terminology and to be aware of benign lesions that are important in differential diagnosis, the pathology reports will be more useful in clinical management of the patients.

Key words: Prostate carcinoma, differential diagnosis

araya gelmesi; füzyon, prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) olamayacak kadar geniş ve düzensiz kribriiform patern; kıvrım içermeyen, düzleşmiş geniş asiniler; solid tabakalardan oluşan kordonlardır (2, 3). Diğer majör kriterler nükleer büyüme, nükleoler belirginlik, tek tabakalı sıralanmadır (2).

Minör kriterler ise sırasıyla, mavi refle veren müsinoz sekresyonlar, pembe renkte amorf sekresyonlar, mitoz, kristaloitler, komşu HGPN, amfofilik sitoplazma, nükleer hiperkromazidir (2).

Asit musin salgılayan hücreler normal prostatda ve benign lezyonlarda da izlendiğinden karsinom tanısında nonspesifik bir bulgudur (4). Mavi refle veren musinöz

sekresyonlar adenozisde az görüldüğü için tanıda yardımcı olabilir (5).

Kristaloitler karsinomların %60'ında görülürler. Özellikle iyi diferensiyel karsinomlarda sıktır. Karsinom çevresindeki benign bezlerde ve adenozisde de görülebilir (2).

Amfofilik sitoplazma boyanma ile ilgili olabilir. Doğru değerlendirmek için, açık soluk boyanan komşu benign glandların varlığı gereklidir (2).

Nükleol sayısı, nükleusdaki yerleşim yeri, nükleusun şekli, stromal değişiklikler, intraglandüler nekroz tartışmalı bulgulardır. Ekzentrik nükleolus karsinom tanısında yararlı olabilir, ancak bir çok karsinomda nükleolus benign hücrelerde olduğu gibi santraldedir (2).

Prostat karsinomlarında her olgu kendine özgüdür, herhangi bir majör ve minör kriterler toplamı yoktur. Majör kriterler dahi tek başlarına yeterli değildir. İstisnalar perinöral invazyon, glomeruloid oluşumu ve kollajenöz mikronodüllerdir (2).

Premalign lezyonlar

Prostatik İntraepitelyal Neoplazi: Bu lezyonda prostat kanal ve asinuslarındaki lüminal epitelde displazi ve proliferasyon vardır (6). Hücre kalabalıklaşma ve stratifikasyon oluşur. Hücre büyüklükleri ve nükleuslar farklıdır. Hiperkromazi ve nükleomegali vardır (6). Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPIN) dört mikroskopik türde görülebilir. Bunlar tufting, mikropapiller, kribriiform ve düz paternlidir (7). Kribriiform dizilim derece 3 adenokarsinomdan ayırımını zorlaştırabilir (6). HGPIN hücresel özellikleri invaziv karsinomdan farksızdır. Tek fark bazal tabaka içermesidir (6). Düşük dereceli prostatik intraepitelyal neoplazinin (LGPIN) atipik özellikler içeren hiperplaziden ayırımı zor olduğu ve kriterleri subjektif olduğu için kullanılmaması önerilmektedir (5, 8). Artan PIN derecesi bazal hücre tabakasının progresif kesintileşmesi ile birlikte. Normal bezler 34 E12 ile kesintisiz boyanmasına karşın kesintili boyanma HGPIN olgularının %56'sında saptanmıştır. Kesintiler invaziv karsinomaya komşu bezlerde uzak olan bezlere oranla daha çoktur (9).

PIN'in karsinomdan ayırıcı tanısı (Tablo I)'de, HGPIN ve prostat karsinomu arasındaki ilişki Tablo II' de özetlenmiştir (7).

Atipik Adenoid Hiperplazi (AAH): Karsinom ile en çok karışan lezyonlardan biridir. Sinonimleri adenozis, küçük

gland hiperplazisi, atipik adenozis ve küçük atipik asiner hiperplazi'dir. 1994 yılında yapılan bir konsensusda atipik adenomatöz hiperplazi terminolojisi kabul edilmiştir. Üzerinde anlaşılan bir diğer görüş de AAH'nin kanser ile ilişkisinin zayıf olmasına karşın tümüyle negatif olmadığı konusudur (10)

John Hopkins Tıp Merkezinde TUR materyallerinde görülme oranı %1.6, iğne biyopsilerinde ise %0.8'dir. AAH tanısı ayırıcı tanıda karsinomun olduğu lezyonlar için kullanılmalıdır. İyi diferensiyel karsinomla AAH ayırıcı tanısı Tablo III' de özetlenmiştir.

Atipik adenomatöz hiperplazinin karsinom ile ortak özellikleri, kalabalıklaşmış sırt sırta vermiş bezler, intraluminal kristaloitler, orta büyüklükte $\leq 1.5 \mu\text{m}$ nükleolus, dağınık iyi gelişmemiş bezler ve tek hücreler, nodul periferinde minimal invazyondur.

AAH santral zonda daha çok oluşur. Dolayısı ile TUR materyallerinde daha sıktır. İğne biyopsilerinde tanı daha zordur. Düşük dereceli karsinom düşünüldüğünde ayırıcı tanı arasına daima AAH alınmalıdır. AAH genellikle multifokal bir lezyondur. Karsinomu histolojik olarak benzerse de senkron ya da metakron karsinom riskinin artıp artmadığı konusunda bir bulgu yoktur (7).

Tablo I. Prostatik intraepitelyal neoplazi: ayırıcı tanı.

Normal anatomik yapılar ve embriyonik artıklar
Seminal vezikül ve ejakülatuar kanalları
Cowper bezleri
Paraganglionik doku
Mezonefrik artıklar
Ürethrada ektoptik prostat dokusu
Hiperplazi
Benign epitelyal hiperplazi
Kribriiform hiperplazi (Şeffaf hücreli hiperplazi dahil)
Atipik bazal hücre hiperplazisi
Postatrofik hiperplazi
Basit lobüler atrofi
Sklerozan adenosis
Metaplazi ve reaktif değişiklikler
Urotelyal metaplazi
Enfarktüs sonucu oluşan atipi
İnflamasyon sonucu oluşan atipi
Radyasyon sonucu oluşan atipi
Prostatik ürethrada nefrojenik metaplazi
Karsinom
Asiner adenokarsinom
Urotelyal displazi ve karsinom
Prostat adenokarsinomun kribriiform paterni
Duktal (endometrioid) prostat adenokarsinomu

Tablo II. HGPIN ve prostat kansinomu arasındaki ilişki.

Histoloji	Benzer yapısal ve sitolojik özellikler
Yerleşim	İkisi de öncelikle periferik zonda yerleşir ve multisentrikdir.
Hücre proliferasyonu ve ölümü (apoptozis) ile ilişki	PIN büyüme fraksiyonu kansinoma benzer. Apoptotik cisimciklerin sayısı benzer. Her ikisinde de bcl-2 ekspresyonu artmıştır.
Bazal hücre yitimi	En yüksek grade'li PIN'de kansinom gibi bazal hücre kaybı vardır. Kanser varlığında PIN sıklığı, yayılımı, şiddeti artar.
İmmünfenotip	PIN benign epitelden çok kansinoma benzer. PIN ve kanserde grade arttıkça
PSA, nöroendokrin hücreler, sitoskeletal ve sekretuar proteinlerinin kaybı,	
Tip 4 kollejenaz, TGF-alfa, EGF, EGFR, Lewis Y antijen ve c-erbB-2 onkojen ekspresyonları giderek artar	
Morfometri	İkisi de benzer nükleer alan, kromatin içeriği, nükleer perimetre, nükleer çap ve yuvarlaklık içerirler. Her ikisi de benzer nükleoler sayı, büyüklük ve lokalizasyona sahiptir.
DNA içeriği	Benzer anöploidi frekansı
Genetik instabilite	Benzer allel yitimi frekansı Benzer allel yitimi odağı
Mikrodamar dansitesi	PIN'den kansinoma artan mikrodamar yoğunluğu
Orijin	Kansinomu PIN alanında ortaya çıktığı gösterilmiş
Yaş	PIN'in en sık görüldüğü yaş kansinomdan öncedir.
Prediktif değer	HGPIN'in kansinom için yüksek prediktif değeri vardır

Tablo III. Atipik adenoid hiperplazi (AAH) iyi diferansiye kansinom ayırıcı tanısı.

Atipik adenomatöz hiperplazi	Düşük dereceli kansinom
KÜÇÜK BÜYÜTME ÖZELLİKLERİ	
Lobüler büyüme	İnfiltratif/düzensiz
Küçük glandlar ve büyük glandlarla iç içe	Sadece artmış küçük glandlar
BÜYÜK BÜYÜTME ÖZELLİKLERİ	
3µm nükleolus yok	Genellikle iri nükleolus var
Küçük ve büyük glandların hücresel özellikleri benzer	Küçük glandların hücresel özellikleri çevredeki büyük glandlardan farklı
Açık soluk sitoplazma	Amfofilik sitoplazma olabilir
Mavi refleli musinöz sekretler nadir	Mavi refleli musinöz sekretler sık
Korpora amilasea sık	Korpora amilasea nadir
Bazal hücreler seçilebilir	Bazal hücre yoktur
Bazal hücre spesifik keratinlerle bazı glandlarda boyanma	Bazal hücre spesifik keratinlerle boyanma yok

Ayırıcı tanıda güçlük yaratan lezyonlar

Atrofi: İyi gelişmiş açık lümenli bazofilik boyanan glandlarla karakterizedir. Bazofilik nükleus büyüklüğünden çok, sitoplazma miktarının az oluşuna bağlıdır. Adenokarsinomlarda sitoplazma miktarı daha yüksektir.

Atrofi genellikle lobüler bir lezyondur. İnfiltratif görünüm aldığı anda kansinom ile karışır. Karsinom dışında atrofik bezler benign bezler arasında infiltratif olarak görülmezler. Büyük büyümeye nükleus nadiren irileşmiştir ve tek tük iri nükleolus gözlenebilir. Bazofilik açık lümenli bezler atrofik kansinom dışında atrofi lehinedir. Nükleer atipi yanıtlanmalıdır (11).

Kısmi atrofi: Bu lezyonda açık-soluk sitoplazmalı atrofik bezler vardır. Nükleus lümene yakın ve küçüktür. Nükleol belirgin değildir (11). Sıklıkla daha iyi tanınan tam gelişmiş atrofik glandlarla birlikteliği vardır (12). Kısmi atrofide klasik atrofiye oranla daha çok sitoplazma olduğundan hücrelerde bazofilik boyanma olmaz. Karsinomda ise hücre sitoplazması kısmi atrofiye oranla daha da çoktur (11)

Post atrofik hiperplazi: Atrofik bezlerin sayısı çok ise post atrofik hiperplazisi (PAH) düşünülür. Bu küçük bezler atrofik görünümüne karşın artmış proliferatif kapasiteye sahiptir (5). Adenokarsinom en çok benzeyen atrofi tipidir. Döşeyici epitel alçak küboidal olup orta derecede sitoplazmaya sahiptir. Beş-on beş adet küçük, düzensiz sınırlı, atrofiyi anımsatan asinuslardan oluşan lobüler mikroskobik bir topluluktur. Yuvarlak ya da oval olan bu topluluk içinde genellikle bir ya da daha çok dilate asinus bulunur ve küçük asinuslar dilate olan bu asinuslardan tomurcuklanır. Komşu benign epitel hücreleri ile karşılaştırıldığı zaman nükleus/sitoplazma oranının artmış olduğu izlenir. Bazal hücre tabakası genellikle vardır, fakat ışık mikroskopisinde sıklıkla belirgin değildir. 34 E12 ile fokal fragmente bazal hücre boyanması saptanabilir. Komşu prostatik asinuslar daima fokal de olsa atrofik özellikler içerirler.

Ayırıcı tanıya alınacak en önemli antite iyi diferansiye kansinomdur. PAH' de biraz büyük nükleoluslar bulunabilir, ancak bunlar fokaldır ve hücrelerin çoğunda mikronükleoluslar bulunur. PAH'nin kansinomdan ayrılması, lezyonun bir kısmının örneklediği iğne biyopsisi örneklerinde en zordur, bu antitenin bilinmesi ayrımın yapılmasında yardımcı olur (13)

Tablo IV. Benign asiner atrofi ve atrofik özellikler içeren adenokarsinom ayırıcı tanısı.

	Benign asiner atrofi	Atrofik özellik içeren adenokarsinom
Yapısal özellikler		
Küçük büyütme	Lobüler yapı korunmuş Asinuslar dilate ve/ya da küçük ve düzensiz	Lobüler yapıda kayıp Asinuslar dilate ve/ya da küçük ve düzensiz
Bazal hücre tabakası	Genellikle intakt, bazen belirsiz, genellikle hiperplastik	Yok
Sitoloji		
Nükleus	Normal yada hafif genişlemiş	Orta yada belirgin irileşme
Nükleolus	Genellikle belirsiz	Belirgin
Luminal içerikler		
Koyu eozinofilik proteinöz sekret	Az	Çok sık
Bazofilik müsin	Az	Sık
Kristaloitler	Az	Bazen

Atrofik özellikler içeren prostat adenokarsinomu:

Asiner atrofi ve post-atrofik hiperplazi sıklıkla adenokarsinomla karıştırılırken, tersi de bir tanısal sorun yapabilir. İnfiltratif büyüme paternine sahiptir. Nükleus büyümüşdür. Makronükleolus vardır. Komşu non-atrofik karsinom varlığı tanıda yardımcı olur. Bazal hücre içermez (5). Benign asiner atrofiden ayırt etme kriterleri Tablo V'de sunulmuştur (14). Değişik serilerde bu paternin görülme sıklığı, prostatektomi spesmenlerinde %3-15.8, iğne biyopsilerinde ise %2 oranında bildirilmektedir (14, 15). Bu tanımlamayı kullanmak için atrofik özelliklerin tümör alanının en az %50'sini kapsamaya gerektiğini öne sürenler de vardır (16).

Bazal hücre hiperplazisi: Prostatda bazal hücrelerin hiperplaziden karsinoma dek uzanan bir dizi lezyonu vardır. Hücreler az miktarda sitoplazma içerdiklerinden küçük büyütmede bazofilik boyanan bezler görülür. Yuvaların çevresinde palizatlar oluşur. Santral lümen içerirler. Atipik hücre özellikler içeren bazal hiperplaziye "atipik bazal hücre hiperplazisi" (ABH) denilir. Hücreler pleomorfiktir. Karsinomdan ayırımları için 34 E12 yararlıdır. HGPIN'den ayırımı ise daha güçtür. ABH'nin glandları PIN glandlarından daha küçüktür. ABH glandları daha kalabalıkken PIN glandları normal glandlara benzer şekilde arada stroma içerirler. ABH nükleusları yuvarlakken PIN nükleusları uzamıştır. Atipik bazal hücrelerin üst kısmında benign nükleuslu sekretuar hücreler döşer. Bu alanlarda bazal hücreler bazal membrana paralel akıcı bir patern gösterirler. PIN nükleusları bazal membrana dik yerleşirler, tam kat atipidir. Solid adalar bulunması da PIN'den ayırt eden bir özelliktir.

ABH santralde yerleşen bir lezyon olduğu için TUR materyallerinde sıklıkla E12 ile boyanmada dikkat edilmesi gereken bazalde yoğunlaşan boyanmanın PIN'e benzemesidir. ABH'de boyanan hücreler lümendeki hücreler gibi atipik iken, PIN'de bazalde tek sıra düz atipik olmayan hücreler boyanır. Bazal hücre hiperplazisi ve atipik bazal hücre hiperplazisi prostat adenokarsinomu ve bazaloid karsinom ile ilişkili değildir. ABH karsinoma progresyon riski taşır mı bilinmemektedir. Bu lezyonun natürü bilinmediğinden izlemi yapılmalıdır (11).

İyi gelişmiş küçük bezler ve dens sellüler içi hücreli stromadan oluşan bifazik bir lezyondur. Bezler yada stroma dominant olabilir. Glandlar küçüktür. Nükleus ufak ve düzenlidir. Seyrek olarak nükleolus büyük olabilir. PAP ve PSA ile boyanırlar. Kalın bir hyalinize konnektif doku bezleri sarar. Mitoz azdır ya da yoktur. Sellüler olmasına karşın içi hücre komponenti pleomorfizm ve mitoz içermez. Bazal hücreler normalin aksine S-100 ve SMA ile boyanırlar. Sklerozan adenozis ile karsinom arasında bir ilişki yoktur (11).

Metaplaziler:

- Urotelyal hücreli metaplazi: Prostat kanallarının santral segmentleri ürethraya benzer urotelyum ile döşelidirler. Periferik kanal ve asinüslerde urotelyum varsa metaplazi adını alır (11).
- Paneth hücre metaplazisi: Birkaç olguda tanımlanmıştır. Apikal sitoplazmalarında parlak asidofilik granülleri ile belirlidir (11).

- Muköz bez hiperplazisi: Prostat lezyonlarının %1'de bulunur. Uzun, musin ile dolu goblet hücrelerinden oluşur. PAF ve PSA ile boyanmazlar (11).
- Skuamöz metaplazi: Enfarkta komşu alanlarda ve antiandrojen uygulanmasından sonra ve yeni doğanda sık olarak gözlenir. Bu alanlar prostatik belirleyiciler ile boyanmazlar (11).

Saydam hücreli kribriform hiperplazi: PIN ve adenokarsinom ile karışabilir. Bu antite az izlenir ve karsinom ile ilişkisi yoktur (11).

Seminal vezikül: Normal prostat epiteli deülofucsin ve kırmızı kahve renkte lizozom granülleri içerebilir. Seminal vezikül epitel hücreleri atipik görünümüne büyük hiperkromatik nükleuslar içerir. Bu kadar atipik görünümüne hücreler normalde iyi gelişmiş bezler yapamazlar (11).

Kaynaklar

1. Bostwick DG, Chang L. Overdiagnosis of prostatic adenocarcinoma. *Semin Urol Oncol* 1999; 17 (4): 199-205.
2. Algeba F, Epstein JI, Aldape HC, Farrow GM, Lopez-Beltran A, Maksem J, Orozco RE, Pacelli A, Pisansky TM, Trias I. International consultation on prostatic intraepithelial neoplasia and pathologic staging of prostatic carcinoma. Assessment of prostate carcinoma in core needle biopsy: definition of minimal criteria for the diagnosis of cancer in biopsy material. *Cancer* 1996; 78 (2): 376-81.
3. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ. A pathologist's view of prostatic carcinoma. *Cancer* 1993; 71 (3): 906-32.
4. Grignon DJ, O'Malley FP. Mucinous metaplasia in the prostate gland. *Am J Surg Pathol* 1993; 17 (3): 287-90.
5. Epstein JI, Wojno KJ. The prostate and seminal vesicles. In: *Diagnostic Surgical Pathology*. Ed: Sternberg SS. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999; 1893-1943.
6. Brawer MK. Prostatic Intraepithelial Neoplasia. A premalignant lesion. *Human Pathol* 1992; 23 (3): 242-8.
7. Epstein JI. Neoplasms of the prostate. In: *Urologic Surgical Pathology*. Eds. Bostwick DG, Eble JN. Chapter 6. St. Louis: Mosby, 1997; 215-307.
8. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. Pathology of carcinoma of the prostate. *Cancer* 1992; 70 (1): 235-53.
9. Soydan S. Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN). XIV. Ulusal Patoloji Kongresi (Nisan 1999), Kuşadası, Ege Patoloji Derneği, Kısa Sempozyum ve Panel Notları, 1999; 1-8.
10. Montironi R, Bostwick DG, Bonkhoff H, Cockett ATK, Helpap B, Troncoso P, Waters D. International consultation on prostatic intraepithelial neoplasia and pathologic staging of prostatic carcinoma. *Origins of prostate cancer*. *Cancer* 1996; 78 (2): 362-5.
11. Epstein JI. Non-neoplastik diseases of the prostate. In: *Urologic Surgical Pathology*. Eds. Bostwick DG, Eble JN. Chapter 6. St. Louis: Mosby, 1997; 307-43.

Sonuç ve öneriler

Prostat biyopsilerinde sıklıkla görülen, malignite açısından kuşku karsinom ölçütlerini tam olarak içermeyen lezyonlar "atipik küçük asiner proliferasyonlar" başlığı altında değerlendirilebilir. Bu lezyonlarda yeniden biyopsi önerilmektedir ve rebiyopsilerde karsinom tanısı alma oranları %42 dir (17).

Prostatda tanısal zorluk yaratan lezyonlarda klasik 'beniğin mi malign mi?' zorlaması yerine bir güvenlik aralığı açığı bu hastaları izlenmesi yararlıdır. 'Atipik adenoid hiperplazi' adlandırma olarak kabul edilmiş, ancak niteliği konusunda değişik görüşler olan terminolojiler pratik uygulamada kafa karıştırıcı olabilmektedir. Bu adlandırmanın lezyonlar iyi bilinmelidir. Verilecek mesaj lezyonun kuşku olduğu ve olgunun izleminin gerektiği yönünde olmalıdır.

12. Oppenheimer JR, Wills ML, Epstein JI. Partial atrophy in prostate needle cores. Another diagnostic pitfall for the surgical pathologist. *Am J Surg Pathol* 1998; 22 (4): 440-5.
13. Küllü S. Adenokarsinomu taklit eden lezyonlar. XIV. Ulusal Patoloji Kongresi (Nisan 1999), Kuşadası, Ege Patoloji Derneği, Kısa Sempozyum ve Panel Notları, 1999; 8-16.
14. Egan AJM, Lopez-Beltran A, Bostwick DG. Prostatic adenocarcinoma with atrophic features: malignancy mimicking a benign process. *Am J Surg Pathol* 1997; 21 (8): 931-5.
15. Kaleem Z, Swanson PE, Vollmer HT, Humphrey PA. Prostatic adenocarcinoma with atrophic features. A study of 202 consecutive completely embedded radical prostatectomy specimens. *AJCP* 1998; 109 (6): 695-703.
16. Cina SJ, Epstein JI. Adenocarcinoma of the prostate with atrophic features. *Am J Surg Pathol* 1997; 21 (3): 289-95.
17. Iczkowski KA, Bassler TJ, Schwob VS, Bassler IC, Künnel BS, Orozco RE, Bostwick DG. Diagnosis of 'suspicious for malignancy' in prostate biopsies: predictive value for cancer. *Urology* 1998; 5: 749-58.

Yazışma adresi

Yard. Doç. Dr. Duygu DÜŞMEZ
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Patoloji AD,
Eski Otogar arkası
33070 MERSİN
Tlf: 0-324-3374300-1553-1124
Fax: 0-324-3374305
E mail: dusmezduygu@hotmail.com

I. Türkiye Ekopatoloji Kongresi'nin ardından (20-23 Nisan 2001, Sığacık-Seferihisar, İzmir)

Prof. Dr. M. Şerefettin Canda

7. İzmir Güncel Tıp Günleri çerçevesinde bu yıl ilk kez düzenlenen " I. Türkiye Ekopatoloji Kongresi" 20-23 Nisan 2001 günlerinde ve uluslararası katılımlı olarak, Güven 2. Bahar Sağlıklı Yaşam Merkezi, Sığacık-Seferihisar, İzmir'de gerçekleştirilmiştir.

Ülkemiz'de ilk kez düzenlenen bu kongrenin ana konusu "Türkiye'de 2000'li yıllarda güncel ve olası asbestozis ve mezotelyoma sorunu" dur.

Kongrenin Onursal Başkanı Ege Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Ülkü Bayındır, Onursal Kurul Prof. Dr. Özden Günel, Prof. Dr. Selahattin Yazıcıoğlu ve Prof. Dr. Y. İzzettin Barış, Kongre Düzenleme Kurulu da Prof. Dr. M. Şerefettin Canda (Başkan), Prof. Dr. Tülay Canda, Prof. Dr. H. Uğur Pabuççuoğlu, Prof. Dr. Atilla Akkoçlu, Doç. Dr. Ümit Bayol, Dr. Ali Veral, Dr. Güner Uçar'dan oluşmuştur.

Kongrede işlenen konular özetle şöyledir:

- Türkiye'de asbestozis ve mezotelyoma sorununa güncel yaklaşım (M. Şerefettin Canda)
- *Asbestozis toplantısı I (Mod. Atilla Akkoçlu)*
Asbest ve eriyonit nedir? (İsmet Özgenci)
Epidemiyoloji (Muzaffer Metintaş)
Ege'de asbestozis (Ali Veral)
Güney Doğu Anadolu'da asbestozis (Abdurrahman Şenyiğit)
Türkiye ve Dünya'da asbestozis (Gunnar Hillerdal)
- *Asbestozis toplantısı II (Mod. H. Uğur Pabuççuoğlu)*
Görüntüleme (Emine Osma)
Sağaltım (Muzaffer Metintaş)
Radyoterapi (Münir Kınay)
- *Türkiye'de asbestozis sorunu (Mod. M. Şerefettin Canda)*
Selahattin Yazıcıoğlu, Y. İzzettin Barış, Mustafa Özesmi
- *Patoloji toplantısı (Mod. Özden Günel)*
Patogenez (Dilek Yılmazbayhan)
Sitopatoloji (Cemil Ekinci)
Sitopatoloji (Gamze Mocal Kuzey)
Histopatoloji (Leyla Memiş)
- *Poster oturumu (Tülay Canda)*
- *Ekopatolojik slayt sunumu*
Balya madenleri (Engin Uzgören)
Türkiye'den ekopatolojik görüntüler (M. Şerefettin Canda)
- *Efes Müzesi i-Antik Tiyatro-Efes Tıp Okulu-Selçuk-Meryemana Evi Gezisi*

İsveç'ten eşikle birlikte gelerek kongreye katılan Prof. Dr. Gunnar Hillerdal mezotelyomalar konusunda uluslararası alanda tanınmış bir bilim adamı, aynı zamanda bir Türk dostur. Kendisi İsveç'te göçmen olarak bulunan mezotelyomalı Türk işçilerinin doktoru olup, bu konudaki İnternasyonal deneyimini anlatmıştır.

Kongreye destek veren tüm bilim adamlarımıza, Açılış törenimizi onurlandıran Ege Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Ülkü Bayındır'a, Türkiye'nin her yanından gelen değerli katılımcılara, poster bildiri ile katılanlara, düzenleme kurulu üyelerine, Prof. Dr. Tülay Canda, Prof. Dr. H. Uğur Pabuççuoğlu, Prof. Dr. Atilla Akkoçlu, Doç. Dr. Ümit Bayol, Dr. Ali Veral ve Dr. Güner Uçar'a, Güven 2. Bahar Sağlıklı Yaşam Merkezi'nin yöneticileri Dr. Şefik Güven ve eşi Leyla Güven'e, Seferihisar Kaymakamı Adem Yılmaz'a Citroen firması sahibi Muhittin Gönen'e, Çanakkele'den Opr. Dr. Mahmut Satan'a, Gediz'den Dr. Besim Keleş'e candan teşekkürlerimizi sunarız. Telgraf ile başarı dileyenler: Alaattin Yüksel (İzmir Valisi), Ahmet Priftina (İzmir B.Ş. Belediye Başkanı), Zeki Bilgin İnanlı (İzmir İl Millî Eğitim Müd.), M. Muhtar Canda (İzmir İl Millî Eğitim Müd. Yar.), Prof. Dr. Fikret İkiz ve Prof. Dr. Haluk Baylas (E. Ü. Rektör Yard.), Prof. Dr. Nur Olgun (DEÜ Onk. Enst. Müd.).

Kongre poster bildirileri şunlardır:

1. Canda MŞ, Güray M, Topam AN, Görücü G
Türkiye'de asbestozis ve mezotelyoma sorunu ile 5 olgunun sunumu
2. Canda MŞ, Sis B.
Asbest cisminin gelişimi ve tanısal önemi
3. Eşrefoğlu N, Akkoçlu A, İtil O, Sevinç C, Kargı A, Canda T, Uçan EŞ, Çımrın AA, Kılınc O
Son 1 yıllık mezotelyoma olgularımız
4. Balioğlu T, Doğan H, Uslu G, Bayol Ü
Mezotelyal tümör tanımlı olgularımızın patolojik özellikleri (19 olgu)
5. Balioğlu T, Tekin L, Kaççeker B, Bayol Ü
Mezotelyal tümörlerde immün dokümayasal sonuçlarımız (8 olgu)
6. Elagöz Ş, Kıvanç F, Göze F
Sivas yöresinde mezotelyoma olguları (80 olgu)
7. Gündoğdu C, Gürsan N, Aktaş S, Erman Z, Erdoğan F
Kuzeydoğu Anadolu Bölgesinde görülen malign mezotelyoma olguları
8. Gürsan N, Albayrak A
Mezotelyomalarda Bcl-2 onkoproteini ile Kİ 67 indeksinin ilişkisi
9. Gürsan N, Gündoğdu C
Ovaryal yayımlı abdominal malign mezotelyoma olgusu
10. Rezenko T, Önal B
Mezotelyomalarda artmış EGF-R ekspresyonu asbest liflerinin karsinojenik etkisine bağlı olabilir mi?



Resim 1. Birinci Türkiye Ekopatoloji Kongresi

Kongre Onursal Başkanı Ege Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Ülkü Bayındır'a Kongre Başkanı Prof. Dr. M. Şerefettin Canda tarafından "anı plaketi" verilışı ve diğer kongre etkinliklerine ilişkin katılımcıların kimi görüntüleri.



Resim 2. Birinci Türkiye Ekopatoloji Kongresi
Patoloji toplantısının konuşmacıları, Prof. Dr. Özden Günel, Prof. Dr. Cemil Ekinci, Prof. Dr. Gamze Mocan Kuzey,
Prof. Dr. Leyla Memiş, Prof. Dr. Dilek Yılmazbayhan ve diğerleri



Resim 3. Mezotelyomlarda klinik bulgular toplantısının konuşmacıları
Prof. Dr. Atıla Akkoçlu, Prof. Dr. Günnar Hilendal, Prof. Dr. İsmet Özgenc, Prof. Dr. Muzaffer Metintaş, Doç. Dr. Abdurrahman
Şenyiğit, Y. Doç. Dr. Ali Veral ve diğerleri

Ege Patoloji Derneği Nöropatoloji Toplantısı

(10 Mayıs 2001, İzmir Büyükşehir Belediyesi Sanat Auditoriyumu, Fuar, İzmir)

Konu: Glial tümörlerde ayırıcı tanı (Slayt Semineri)

Ege Patoloji Derneği tarafından düzenlenen "Glial tümörlerde ayırıcı tanı" konulu "Slayt Semineri" 10 Mayıs 2001 Perşembe günü, Fuar'da Büyükşehir Belediyesi'nin Sanat Auditoriyumu'nda yapıldı. Geniş ve ilgili bir katılım ile yapılan toplantıda konuşmacılar ve konuları şöyledir:

M. Şerefettin Canda (Dokuz Eylül Üniversitesi): Moderator

Çiçek Bayındır (İstanbul Üniversitesi): Glioblastom multiformenin, dev hücreli astrositik tümörlerden ayırıcı tanısı

Aydın Sav (Marmara Üniversitesi): Anaplastik glial tümörlerin ayırıcı tanısı.

Büge Öz (İstanbul Üniversitesi): Glio-nöronal tümörlerin glial tümörlerden ayırıcı tanısı.

Fiğen Söylemez (Hacettepe Üniversitesi): Piloitik astrositom ve diffuz astrositomun ayırıcı tanısı.

Eren Demirtaş (Ege Üniversitesi): Astrositom, oligodendrogliom ve oligo-astrositomun ayırıcı tanısı.



Resim 1. Ege Patoloji Derneği'nce düzenlenen "Nöropatoloji Slayt Semineri"nin konuşmacıları:
Aydın Sav, Fiğen Söylemez, Çiçek Bayındır, M. Şerefettin Canda, Eren Demirtaş, Büge Öz.