İSVİÇRE ALBİNO FAREDE (OG - ASA) ASCİTES KANSERİ SİMÜLE EDEN HİDROMETRA

Dr. Perihan ÇAMBEL* **Dr. Vet. Hek. Nail ODABAŞIOĞLU****

Dr. Vet. Hek. Ataman GÜRE** **Biyolog Hasan GÜNEŞ***

ÖZET

Hidro - uteri, şiş ve flüktüant karnından dolayı, makroskopik olarak Ehrlich ascites karsinomunu anımsatan bir albino farede izlendi. Uterusun kornularının hücreleri bazan endotele benzer bir yassılaşma, uterin kornuların boşluğu da bazan bir apsenin kalıntılarını ve uterin duvarlarda yangısal bir infiltrasyon gösteriyordu. Alveolitis, peribronşiyolitis ve bronkopnömoni yandaşlık eden özelliklerdi. Hidro - uteri'nin önceki erken bir düşükle bittiğine ve ne bronkopnömoni, ne de peribronşiyolit veya alveolit ile ilgisi olmadığı sanılmaktadır. Çünkü gözlenen hidro - uteri geçmişteki ve şu andaki fare kolonilerimizin birkaç bin hayvanı arasında izlenen tek olgudur.

SUMMARY

Hydro - uteri was observed in an albino mouse which was grossly simulating Ehrlich ascites carcinoma due to its swollen, fluctuating abdomen. The cornuae uteri cells sometimes showed an endothelial - like flattening with remnants of an abcess formation in the luminae of the uterine horns and inflammatory infiltration of the uterine walls. Alveolitis, peribronchiolitis and bronchopneumonia were accompanying features. It is believed that hydro - uteri was due to a previous pregnancy ending with an early abortion and not to bronchopneumonia nor to peribronchiolitis or alveolitis, because the observed case of hydro - uteri was the only one seen among thousands of animals in our past and present mouse colonies.

* Patoloji Bölümü Eksperimental Onkoloji Üniti Profesörü, Ankara Nümune Hastanesi, Ankara.

* Patoloji Bölümü Eksperimental Onkoloji Üniti Biyolog, Ankara Nümune Hastanesi, Ankara.

** Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.

Allington Fare Üretme Merkezinde üretilen İsviçre albino farelerden 1960'da Elâzığ Veteriner Viroloji Enstitüsüne getirildi (at vebası aşı üreteminde titrasyon için).[5] Bunlar orada «kafes yöntemi» ile çoğaltıldı.[8] Kasım 1967'de bunlardan 120 çift Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezine getirildi. Odabaşıoğlu ve Güre[9,10] 6.XII.1967 de bunların arıkanlaştırılması için özkardeşlerinin, yani aynı kuşaktan doğanların çiftleştirilmesine geçtiler. Bunlara OG (Odabaşıoğlu - Güre fare yetiştiricilerinin soyadlarının başharfleri fare soyuna simge) - ASA (Arlington Swiss albino soyunun simgesi) fareleri dendi.[9,10]

OG - ASA fare soyunun 16. kuşağından bir dişide göze çarpacak kadar karın şişmesi Kasım 1973'de izlendi. Bu şişkinlik karın içi spontan solit tümörü veya spontan ascites kanseri düşündürecek biçimde arttı.[1,2,3,4,7,12] Karın flüktüant olduğundan solit bir urdan çok ascites bir tümör düşünülebilindi. Bu nedenle farenin klitorisinin şişkinliği ve bilateral şişkinlik gösteren skrotal görünümdeki derilere gömülmesi bu düşünüşü destekledi.

Fare feda edilerek incelenmesi yapıldı.

MATERYEL VE METODLAR

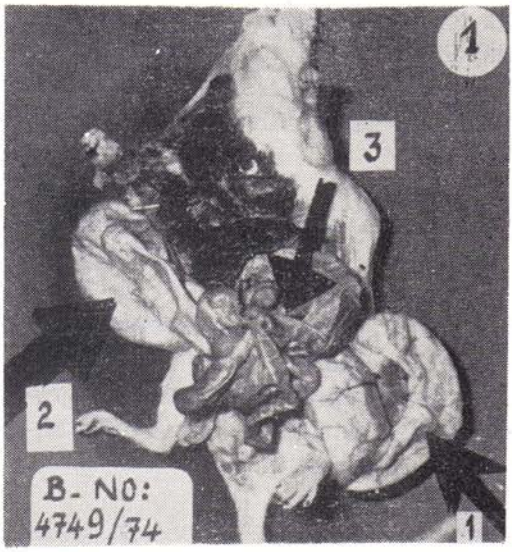
1 — Farenin Klinik Gözlemi (Hl): 21.XI.1973 tarihinde Ankara Nümune Hastanesine getirilen albino farenin kulakları işaretsizdi. Kuyruğu, kopukluk nedeniyle kısa ve ucu küttü. Farenin geliş ağırlığı 49 gr.'dı. Sırttan görünümünde karnının çok şiş olduğu belirgindi. Böyle bile Ehrlich ascites kanseri faresine benziyordu. Karın, balon gibi şişkinliği nedeniyle farenin hareketleri Ehrlich ascites kanseri farelerinki gibi, kısıtlı ve yavaştı. Masaya konulunca kaçmıyordu, ancak güçlükle yürüyordu.

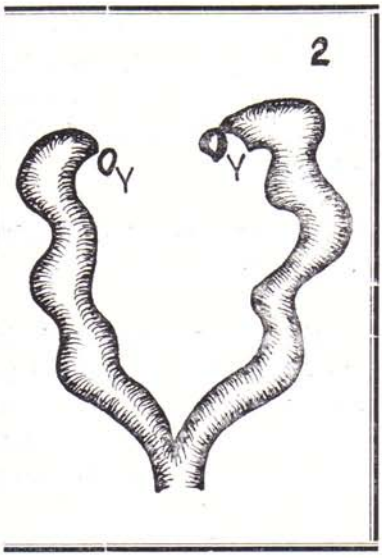
Çok hafif taşipnesi vardı. Fare sırt üstü çevrilince karnı çok şiş, balone, yumuşak ve flüktüanttı. Fare önce dıştan erkek sanıldı. Şiş skrotumlara benzeyecek kadar şişkin olan inguinal derileri ve memelerinin iki taraflı olarak az belirgin oluşu göze çarpan niteliklerdir. Fare birkaç gün izole olarak bir kafeste karantinaya alınarak izlendi. Kendisinde dikkate değer değişiklikler görülmedi.

Bu fare, kolonideki fareler gibi Yem Sanayii Genel Müdürlüğü Ankara Yem Fabrikasının fare için yaptığı pelet yemlerle beslendi. Kentin klorlu musluk suyunu ad libitum olarak içti.

3.XII.1973 : Ağırlık 45 gr. Fare zayıfladı denecek kadar ağırlığını yitirdi.

2 — Otopsi Bulguları : (8.I.1974) Ankara Nümune Hastanesi Patoloji Laboratuvarı B. NO. 4749/74 : Fare servikal dislokasyonla feda edildi. Karın dikkatle açıldı. Uterus boynuzları çıkış noktalarından uçlarına kadar kurşun kalemi kalınlığında şiş ve aktı. İçleri renksiz bir sıvı ile dolu ve gergindi. Uçlarından iki taraflı yumurtalıklar gözlendi (Şekil : 1 - 2). Böylelikle farenin dişi olduğu anlaşıldı. Karında ne bir ascites, ne de bir tümör vardı. Organ ağırlıkları saptandı (Tablo : I).





Şekil : 1 — Albino farede hidrometra : 1 ve 2 hidrometra, 3 barsaklar.
Şekil : 2 — Farede hidrometra ve yumurtalıkların çizgesi.

TABLO : I

Tümör simüle eden farenin otopsi bulguları

Organ	Ağırlık	Bulgular
Timus	1 mg.	ö. y. (önemi yok)
Kalp	141 mg.	ö. y.
Akciğerler	342 mg.	Adenom yok
Mide	263 mg.	Plikalar belirgin Papillom yok
Karaciğer	1676 mg.	Hiperemik
Dalak	83 mg.	Hiperemik
Barsaklar	—	Villi belirgin, ö. y.

Organlar %90 alkolde saptandı. Parafin kesitleri hematoksilen ve eozinle bir de Van Gieson ve Toluidin mavisi ile boyandı. Ami'oid reaksiyonları bazı nedenlerle uygulanamadı.

3 — Histopatolojik Değişiklikler (B. No. 4749/74) :

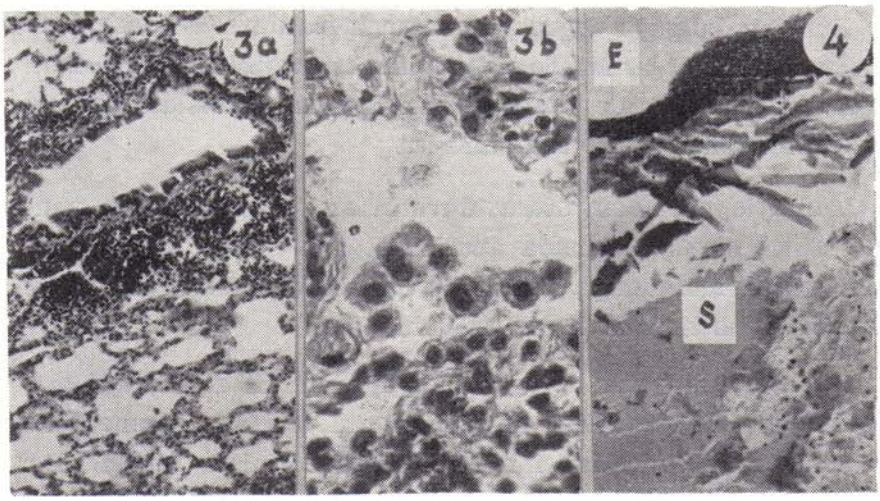
Kalp : Enine çizgilenme gözükmüyor. Van Gieson ile kas demetleri pikrofil olup, ince, kırmızı kollagen ipliklerle çevrilidirler. *Tanı :* Parankimatöz degenerasyon.

Akciğer : Damarcıklar kanla dolu, aorta ve büyük bronşların çevresinde manto biçiminde lenfositler süzüntülerde çok seyrek plazma hücresi, alveollerde dökülmüş alveol hücreleri bulunabiliyor (Şekil : 3). Bronşlarda dökülmüş hücreler, Van Gieson ile ara sıra füksinofil iplikler görüldü. *Tanı :* Alveolitis, peribronşiyal yangı.

Mide : Polipö görünümde; plikalarda lenfosit süzüntüleri. *Tanı :* Kronik gastrit.

Karaciğer : Hepatositlerin sitoplazmalarında açık renkli, türlü koyuluklarda esmerimsi ve çeşitli iriliklerde boya tanecikleri. Çekirdek irilikleri az ayrıntılı. Sentral venalarda hiperemi ile gerginlik, çevrelerinde seyrek lenfosit, Van Gieson ile ö. y. *Tanı :* Hiperemi. Amiloid degenerasyon (??). Lipofuscin.

Uterus : Kimi tek, kimi yalancı 4 - 5 katlı silindirik epitel ile örtülü, ya da çıplak kolagen duvar. İçinde eozinofil, kimi bazofilimsi, oldukça homojen bir görünümde hücreler. Piknotik lökosit. Toluidin mavisi ile bazı yüzey bölgelerde iyi boyanmayan, koyu lacivert bir hücre katı ayrılmaktadır. Bunun, çeşitli yassılıklarda, kimi iki, kimi bundan fazla kat yapan hücrelerden oluştuğu kanısı uyanmaktadır. Büyütülünce, bu katın soluk lacivert çekirdekli, soluk mavi sitoplazmalı, çok alçak kübikimsi yahut hafif prizmatik epitel hücrelerinden meydana geldiği silik olarak beliriyor (Şekil : 4). Bu kat, hematoksilen - eozin preparatta daha belirgin.



Şekil : 3 — Hidrometralı farede akciğerin histopatolojisi : a. peribronşiyal lenfosit infiltrasyonu, b. Alveolitis'te alveolar fagositler.
Şekil : 4 — Hidrometra'nın kesiti : E epitel örtüsü, S salgı ve yangı hücreleri.

TARTIŞMA

Preissecker (1958), farede (Muridea familyasından : Mus musculus varietas alba) gördüğü uterus mukozası ve duvarı yangılarının çoğunun, durdurulmuş ya da yeni bitmiş bir gebeliğin belirtilerini gösterdiğini yazar.[11] Onca, uterus hastalıklarının çoğu, tümörler kural dışı kaldığı halde, gebelikle ilintili olduğu kabul edilebilir. Gebelik, intrauterin embriyo veya fötus ölümüyle kesilir ve amniotik sıvı emilirse, endometritler ve hydro - utera oluşur. Özellikle endometritler bu gibi düşüklerde uterus duvarında ve endometriumda ayrıntılı derecelerde değişimler gösterebilir. Mukozada lökositler vardır.

İlerlemiş olgularda bunların sayısı apse oluşumuna kadar artar. Uterus glandları çok zaman tanınamaz olur. Kas demetlerindeki şiddetli lökosit infiltrasyonu peritonitten ölen hayvanlarda yangı uterus duvarının tümünü infiltre eder. Böylece yangılı infiltrasyon mezometriuma ulaşır ve onu sarar. Değişimler apseleşmeye ve nekroza kadar erişebilir. Fötüsün yumuşak dokuları, amnion kesesinin resorbsiyonu halinde çabuk yitirilir. Oysa, kıkırdak ve kemik kalıntıları varsa, bunlar uzun süre yerlerinde kalırlar.

Bunlarla bulguyu doğru yorumlamak olasıdır. Preissecker'in[11] kolleksiyonundaki bir farede ishal belirtileri, otopside yaygın, irinli bir peritonit, bir de uterus boynuzlarının normaldekinin iki misli kalınlığında oluşu saptanmıştır.

Tümüyle irinli olan uterus duvarından yoğun bir halde yangılı infiltre olmuş stromada ancak tek tük uterus bezleri arta kalır. Boşluk irinleşmiş ve nekrotik dokularla doludur. Bir alanda resorbsiyon halinde kemikler bulunabilir.

Böylelikle hastalık, fötüsün ölümüyle ilintili görülür. Yazar, küçük kemiricilerdeki kimi myometritlerin ve kimi endometritlerin kesin olarak gebelikle ilintili olmayabildiğini de bildirir. Bir deney süresinde feda edilen bir farenin epitelinin tümüyle sağlam olduğunu, yalnız stromada ve kimi kas bölgelerinde hafif lökosit infiltrasyonu bulunduğunu anlatır. Kesilmiş veya bitmiş bir gebelik için, kanıt bulunmadığı görülür. Bizce, bu kanı eleştirilebilir; çok genç bir embriyonun bulunduğu olgularda bu tam olarak resorbe edilebilir. Özellikle kıkırdak ve kemik oluşumundan önce, böyle olabilir.

Gene Preissecker,[11] östrus siklusunun doruğunda bile, uterusun su gibi berrak bir sıvı ile dolup genişleyebildiğini yazar. Uterus duvarı fazla gerildiği için incelir ve sanki parşümen gibi olur. Bu dönemde uterus duvarından geçen çapraz bir kesit, plikaların azaldığını ve bulundukları vakit çok alçaldığını gösterir. Çoğu yerlerdeyse silinmişlerdir. Oysa, epitel henüz yüksek silindiriktir.

Boşluktaki salgı patolojikse, bunun rezorbsiyonu olanaksızdır. Salgının akması güçleşir ya da tam engellenir. O vakit lümenlerin genişlemesi yerleşir; hidrometra oluşur. Yükselen iç basınç değişmeden kalırsa ve bu basıncın önce hücrelere yaptığı salgılama uyarısı ortadan kalkarsa, hidrometradan söz edilir. Silindirik hücreler basınçla atrofik olur. Bunlar yassılaşır, endotele benzer bir kat yaparlar. Aynı bulguları Fischel, deneysel yapılan hidrosalpinks için tanımlar.[6] Bizim olgumuzda, alveolit, bronşiyolit ve bronkopnömoni izlendi. Bu infeksiyonla hidrouteri arasında bir ilişki kurulması düşünülmedi. Çünkü; elimizden geçmiş birkaçbin farede, arasıra da olsa pronkopnömoni izlenen en

sık infeksiyondur. Hidrouteri buna bağlı olsa, bronkopnömoni ve alveolit kadar, peribronşiyolit kadar sık görülürdü. Oysa geniş ve çeşitli fare materyelimizde anlatılan hidrouteri olgusu tek kaldı. Bu hastalıkta fare karnının, bir Ehrlich ascites karsinomunu anımsatacak kadar şiş olması, bu patolojik halin asla gözden kaçmayacağını gösterir. Şu halde, bizim olgumuzda gebelik sonrası erken düşük, kıkırdak bile oluşmadan meydana gelmiş olarak düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1 — Cook, M. J.: The anatomy of the laboratory mouse. Academic. Press. London, 1965. S: 78.

2 — Çambel, P.: L'effent antidépressif du Gérovital H3 dans les névroses personnes âgées et d' âge moyen, et l'absence d'une action inhibitrice sur le carsinome d' Ehrlich. Societatea de Gérontologie. Bucureşti. 26-27 İunie 1972.

3 — Çambel, P. ve Koparal, F.: Ehrlich ascites karsinomunda sarkolizin tatbiki. I. Ascites teşekkülünün incelenmesi. XVI. Milli Türk Tıp Kongresi. Ankara, 26-29 Eylül, 1960.

4 — Çambel, P. ve Koparal, F.: Ehrlich ascites karsinomu üzerine araştırmalar. Ankara Nümune Hastanesi Patoloji Laboratuvarı Deneysel Onkoloji Üniti. Ankara, 1961-1962, Yayınlanacak.

5 — Erhan, M.: Elâzığ Veteriner Viroloji Enstitüsünde fare yetiştiriciliği: Türk Veteriner Hekimleri Derneği Dergisi. 37/2: 9-12, 1967.

6 — Fischel, A.: Zur normalen Anatomie und Physiologie der weiblichen Geschlechtsorgane von Mus decumanus. Arch. Entw-Mechan. 39, 1914.

7 — Oberndorfer, S., Maskar, U.: Genel Tümör Bilimi ve Kanser. Adnan Kitabevi. İstanbul, 1946, S. 61.

8 — Odabaşıoğlu, N.: Deneme hayvanlarında arıkanlığın önemi, Doktora Tezi. H. Ü. Fen ve Mühendislik Fakültesi Biyoloji Bölümü, Ankara, 1971.

9 — Odabaşıoğlu, N. Güre, A.: Allington Swiss albino (ASA) farelerde 20 kuşak boyunca sürdürülen özkardeşler arası yetiştirme metoduyla arıkanlaştırma çalışmaları sonucu, arıkan OG/ASA farelerinin elde edilmesi. Basılmak üzere.

10 — Odabaşıoğlu, N. ve Güre, A.: Özkardeşler arası yetiştirme metodu ile 20 kuşaklık bir yetiştirme sonunda arıkanlaştırılan OG/ASA farelerinde; mevsimlere bağlı doğum oranları ile generasyonlar arası yavru ve ölüm ortalamalarının istatistiksel olarak saptanması. Yayınlanacak.

11 — Preissecker, E.: Weibliche Genitalorgane. In. P. Sohrs, R. Jaffé's and H. Meessen's Pathologie der Laboratorium stiere. I. Bd. Springen-Verlag. Berlin, 1958. Ss. 438-439.

12 — Seelich, F. Weigert, W. und Letnansky, K.: Über die endogene Atmung der Ehrlich Ascitestumorzellen und deren Beeinflussung durch Glucose and Fructose. Ztschr. f. Krebs. 61. 368-375, 1956.