

ARAŞTIRMALAR :

Eksperimental çalışmalar :

A. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü

DENEYSSEL MEME KANSERİ TRANSPLANTASYONU III - YAYGIN ORGAN AMYLOİDOZU İLE İLGİLİ GÖZLEMLER *

Dr. Orhan M. Bulay **

Bir karbonhidrat ve protein yapısına sahip olan amyloid değişik klinik ve deney koşulları altında meydana gelebilir. Çok kez bir hastalıkla bulunmayabilir veya uzun süren doku harabiyeti ile beraber olan tübetküloz, sifiliz ve osteomyelit gibi hastalıklarda, plazma hücrelerini ilgilendiren bozukluklarda veya muhtemel genetik esasa bağlı bir metabolizma bozukluğu sonucu meydana gelir (11, 26).

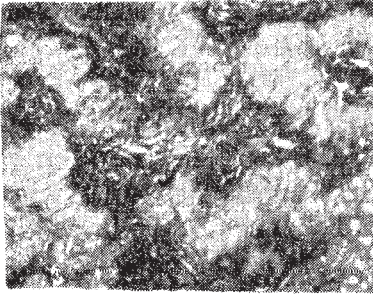
Yapılan bir çok deneysel araştırma amyloidin oluş mekanizması ve esas yapısına yönelmiştir. Deneysel olarak amyloid meydana getirmek için değişik yöntemler uygulanmıştır. Bunlar arasında klasikleşmiş kazein şırıngaları bir tarafa bırakılırsa (5) X ışını kullanılması (5, 6, 31) methyl - cholanthren gibi karsinojenler (25), çeşitli diyetlerle deney hayvanlarının beslenmesi (34), parabiosis (16) bakteri ve leishmania donovani şırıngaları (1, 6), sodium ribonucleate (2) pentose nucleotide (21) ve mineral yağlarla muamele (32) amyloidin deneysel yolla meydana getirilmesinde kullanılmıştır. Ayrıca A türü gibi bazı fare türlerinin spontan amyloid meydana gelmesi bakımından duyar oldukları bildirilmiştir (13, 17, 33). Bazı fare türlerinde myobia muscui gibi microorganizmalar dermatit ve amyloid meydana gelmesine sebep olmuştur (15). Bu arada yaşın ilerlemesi ile farelerde amyloidin görünme sıklığında bir artımdan da bahsedilmiştir (30). Guatrojenlerin de amyloid meydana getirme özellikleri vardır (4).

* Bu araştırma Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Genel Merkezinin bursu ile yapılmıştır.

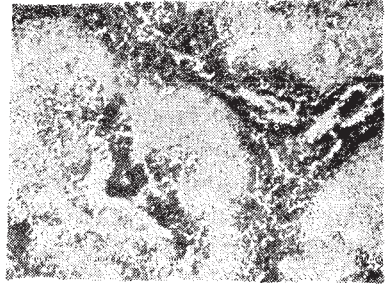
** A. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Kürsüsü Doçenti.

Son zamanlarda Rask - Nielsen ve Christensen (7, 23) transplante edilebilir bir reticulum cell sarcoma ile çalıştıkları sırada diffüz bir amyloidin meydana geldiğini görmüşlerdir.

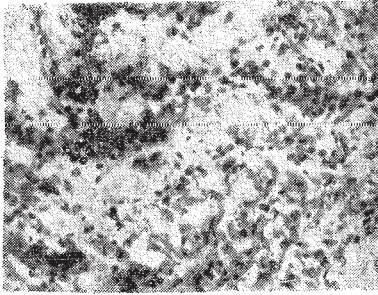
1966 yılında Ranlov ve Jensen (24) C3H türü farelere kazeinat şırıngaları yaparak onlarda amyloid meydana getirmişler ve aynı zamanda AKR ve ST/a türü farelerden elde ettikleri deri greflerinin yaşama sürelerini incelemişlerdir.



Resim : 1 — Dalakta amyloidi göstermektedir



Resim : 2 — Daha büyük büyültme ile dalak amyloidini göstermektedir



Resim : 3 — Karaciğer sinüzoidlerinde amyloid toplanması



Resim : 4 , Böbrekte amyloid toplanmasını göstermektedir

Deneyisel meme kanseri transplantasyonu sırasında (3) İsviçre türü beyaz farelerde, özellikle tümörün tuttuğu hayvanlarda yaygın bir amyloid reaksiyonu gözledik. Bu yazımızın ereği doku ya da tümör transplantasyonu ile amyloid oluşu arasındaki özellikleri ortaya koymaktadır.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışmada uygulanan metod daha evvelki çalışmamızın aynıdır (3). Bu sebeple ayrıntılara girilmeyecektir. Çalışmada 82 si erkek ve 89 u dişi olmak üzere 171 İsviçre türü fare kullanılmıştır. Amyloid incelenmesi otopsi sonucu bütün organlardan hazırlanan preparatların hemotoksilen ve eozin, gentien violet ile boyanmasına dayanmaktadır. Hemen her otopsi materyelinde toluidin boya reaksiyonu uygulanmış ve amyloid için değerlendirme buna göre yapılmıştır.

NETİCELER : Tablo 1 de takdim edilen neticeler meme kanseri transplantasyonu ile amyloid oluşumu arasındaki ilgiyi göstermektedir. Transplantların ülserasyon gösterdiği hayvanlarda amyloid % 81.5 oranında, transplantların ülserasyon göstermediği hayvanlarda ise % 72.2 oranında meydana gelmiştir. Transplantın tutmadığı hayvan grubunda ise amyloid % 14.7 oranında meydana gelmiştir. Bu sonki transplantın tuttuğu ve konakta uzun süre kaldığı zaman amyloidin meydana gelebileceğini ortaya koymaktadır. Ayrıca tablo 1 amyloidin daha ziyade dalağı, karaciğeri ve böbrekleri etkilediği yani dalak amyloidosisinin önde geldiğini göstermektedir.

TABLO : 1
TRANSPLANTIN TUTMADIĞI HAYVANLARDA AMYLOİD
OLUŞUMUNU GÖSTERMEKTEDİR

Hayvan Gurupları	Deneye Giren Hayvan Sayısı	AMYLOİDİN DAĞILIMI							
		Hayvan Sayısı	%	Dalak	%	Karaciğer	%	Böbrek	%
Ülserli Transplant	65	53	81.5	50	94.5	45	84.9	35	66.0
Ülcersiz Transplant	18	13	72.2	12	92.3	9	69.2	7	53.8
Tutmayan Transplant	88	13	14.7	12	92.3	3	23.0	6	46.1

Mikroskopik bulgular : Dalak : Dalakta başlangıç halinde amyloid önce sinüs duvarlarında eozinofilik bir toplanı olarak başlıyordu. Sinüs duvarındaki endotel hücrelerinde proliferasyon mevcuttu Ayrıca dağınık bir şekilde plazma hücre infiltrasyonu tesbit edilmiştir. Daha ilerlemiş dalak amyloidosisinde ise sinüs duvarlarındaki amyloid infiltrasyonu genişliyerek folliküller arası sahayı işgal ediyordu. Böylelikle folliküller ortadan kalkarak dalak parankimi eozinofilik bir madde (amyloid) ile sarılı nodüller halinde görülmüyordu.

Karaciğer: Karaciğerde amyloid santral ven ve sinüzoid duvarlarında toplanılar gösteriyordu. Endotel hücreleri lümene doğru itiliyordu. Sinüzoidlerler eozinofilik madde ile dolu bulunuyordu.

Böbrekler : Amyloid Bowman kapsülünün paryetal yaprağında ve mezangiumda kalınlaşmalar şeklinde toplanı gösteriyordu. Amyloid tüplerde bazal membranlarda homojen eozinofilik madde toplanması olarak görülüyordu. İnterstisyum damarları amyloid ile ilgili kalınlık gösteriyordu.

Toluidin boya reaksiyonu ile amyloid için karakteristik olan metakromazi elde ediliyordu ve bu kendini menekşe renginde gösteriyordu.

TARTIŞMA

Bu çalışma amyloidin oluş mekanizmasına doğrudan doğruya yöneltilmiş değildir. Burada takdim edilen neticeler deneysel meme kanseri transplantasyonu sırasındaki gözlemlere dayanmaktadır. Bizim neticelerimiz amyloidin meme kanseri transplantasyonu sırasında meydana geleceğini ortaya koymuştur. Şimdiye kadar yapılan araştırmalarda meme kanseri transplantasyonu sırasında amyloidin oluşuna değinilmemiştir.

Bazıları amyloidi anormal bir plazma proteini veya bir glyco-protein olarak kabul etmektedirler (12, 14, 17, 18). Buna mukabil amyloidin kronik hastalıklarda meydana gelişi ve kronik antijenik sistemleri kullanarak yapılan deneyler araştırmacıları immünolojik sistemlerin direk rolünü düşünmeye götürmüştür (19, 20). Latvalahti (19) antijen - antikor komplekslerinin önemli bir faktör olarak rol oynadıklarını, oysa Teilum (27) antikor meydana getiren hücrelerin kronik harabiyetlerinin lokal olarak toplanan anormal proteinlerin teşekkülü ile sonlanacağını ileri sürerler.

Teilum taafından ileri sürülen teori, değişik koşullar altında mezankimal ve retikulo - endoteryal hücrelerin reaksiyonu ile ilgili histolojik ve deneysel çalışmalara ve retikulo - endotelyal sistemin pyroninophilic dervilerine yani plazma hücrelerinin protein sentezi görevinin sürrenal kortikoidlerin ve ascorbic asidin etkileriyle kontrolüne dayanmaktadır. Devamlı antijenik stimülasyondaki bu kontrolün ortadan kalkması veya çeşitli stressler amyloidin lokal toplanmasına sebep olurlar (29). Bu teoriyi desteklemek için Teilum, sodium caseinate şırıngası yapılmış farelere daha sonra cortisone ve corticotrophin şırınga ederek amyloid meydana getirmiştir (27). Aynı deneysel koşullar altında kç. başına 2,5 ile 5 mg. nitrogen mustard üç kere şırınga edilerek dalakta diffüz amyloid meydana getirilmiştir (28). Latvalahti (19) cortisone ve ACTH ile aynı nitelikteki deneylerle olayı teyid etmiştir. Daha sonraları yapılan araştırmalar

da Teilum teorisini ispatlar durumdadır. Bunun için kazein sırın- ga edilmiş farelere aynı zamanda retikülosarkom transplante edil- miştir. Hayvanlar en geç 108 gün sonra öldürüldükleri zaman bun- larda diffüz amyloid meydana geldiği görülmüştür (7). Christen- sen ve Rask - Nielsen (7, 23) amyloidin aşağıdaki fazlardan geçtikten sonra meydana gelebileceğini ileri sürerler : 1 — Pro- liferatif pyroninophilic safha, 2 — İnversion safhası. Bunda reti- külo - endotelyal sistemin bir kısım hücreleri sitoplazmada PAS + boyanma göstermiştir. 3 — Amyloid fazi. Amyloid retikülo - en- doteryal hücreler etrafında toplanmıştır.

Benzeri çalışmalardan çıkan sonuç bu tip amyloidozisin im- münizasyon ile ilgisidir.

Bizim çalışmamızda alınan sonuçlar tümör transplantasyonları sonucu amyloidin meydana gelebileceğini destekler niteliktedir. Bi- zim çalışmamızda transplantın tuttuğu gruplarda (Tablo 1) amy- loid oluşumu yüksek oranda teşekkül etmiştir. Transplantların son- radan ülserleştiği hayvanlarda amyloid, transplantların ülserleşme- diği gruptan biraz daha yüksek oranda meydana gelmiştir. Bu % 9,3 lük fark ülserasyonun yani infeksiyonun transplantasyonun etkisi yanı sıra bir öneme sahip olduğunu göstermektedir.

ÖZET

Bu çalışmada, spontan meme kanseri transplantasyonunun amy- loid teşekkülü üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, 171 İsviçre türü beyaz fare kullanılmıştır. Bunlar aşağıdaki gruplara ayrılmıştır : Ülserli transplanta sahip olanlar 65, ülsersiz trans- planta sahip olanlar 18, ve tutmayan transplanta sahip olanlar 88. Birinci grupta amyloid % 81,5, ikinci grupta % 72,2 ve üçüncü grupta % 14,7 meydana gelmiştir. Amyloid diffüz bir dağılma gös- termiş ve daha ziyade dalak, karaciğer ve böbrekleri tutmuştur. Netice olarak, meme kanseri transplantasyonu sonucu amyloidin yaygın olarak meydana geleceği ortaya konmuş ve amyloidin bu tür değişikliklerle meydana gelişmekanizması tartışılmıştır.

Teşekkür :

Bu çalışmanın yapılmasında kıymetli yardımlarda bulunan Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu'na, Genel Başkanı Sayın Prof. Dr. Muhittin Ülker'e ve kurumun sekreteri Sayın Prof. Dr. İzzet Kantemir'e teşekkürle- rimi sunmayı borç bilirim.

SUMMARY

Transplantation of mammary cancer occurred spontaneously:

III — Observations related to diffuse organ amyloidosis.

In the previous papers, the involvement of some factors such as temperature, seasonal differences, sex and age of animals on the transplantation was discussed. The aim of this study was to present the observations on the occurrence of amyloide during the transplantation of spontan mammary cancer. Totally 171 male and female Swiss mice were used and transplanted with spontan mammary cancer. The transplantation of the same tumor was successful for only 21 passages, then tumor was disappeared.

The animals were classified into three groups.

Group I was consist of 65 animals with ulcerated transplant, group II was 18 animals with transplant, group III was 88 animals in which transplant was not taken at all.

In the groups I and II amyloid developed diffusely and spleen was involved with amyloide in the first plan In the first group, 53 of 65 animals showed the development of amyloide with 81,5 % and in the second group 13 of 18 animals were involved with amyloide with 72.2 %. In the third group in which the transplant was not taken the percentage was 14.7 %.

The differences between first, second and third groups suggested that transplantation of mammary cancer occurring spontaneously might cause diffuse amyloide involvement of spleen, liver and kidneys.

The mechanisms of amyloide formation during transplantation of different tumors was also discussed.

LITERATÜR

- 1 — ABRUZZO, J. L., GROSS, A. F., CHRISTIAN, C. L.: Studies on experimental amyloidosis Brit. J. Exp. Path. 47: 52, 1966.
- 2 — BOHLE, A., HARTMAN, F. and POLA, W.: Elektrophoretische serum eiweissuntersuchungen bei experimentellenn mäuse amyloid. Virchows Arch. F. Path. Anat. 319: 311, 1950.-1951.
- 3 — BULAY, O.: Spontan meme kanseri transplantasyonu, III, Alınan sonuçların tartışılması. Ankara Üniversitesi Tıp Fak. Mec. XIX: 841, 1967.
- 4 — CASAS, C. B., BUSO, R.: Amyloidosis in C3H mice treated with goitrogens. Ame. J. Path. 45:645, 1964.

- 5 — CHRISTENSEN, E. and HJORT, G. A.: X-irradiation as accelerating factor in mice *Acta. Path. Microbiol. Scandinav* **47**: 140, 159.
- 6 — CHRISTENSEN H.E. and HJORT, G. A.: Spleen Shelding in X-irradiation - accelerated ekperimental amyloidosis in mice, *Acta Path. Scandi.* 48 - 7-1-12, 1960, *Exc Med.* 1960, 599.
- 7 — CHRISTENSEN, H. E. and RASK-NIELSEN, R.: Comparative morphologic, histochemical and serologic studies on the pathogenesis of casein - induced and reticulosarcoma - induced amyloidosis in mice. *J. Nat. Cancer. Inst.* **28**: 1, 1962.
- 8 — COHEN, A. S., CALKINS, E. and LEVENE, C. I.: Studies on experimental amyloidosis in the rabbit. *Ame. J. Path.* **35**: 971, 1959.
- 9 — COHEN, A. S., CALKINS, E.: A study of the fine structure of the kidney in casein - induced amyloidosis. *J. Exper. Med.* **112**: 749, 1960.
- 10 — COHEN, A. S.: The contitution and genesis of amyloid. In international review of experimental pathology. Richter. G. W., and Epstein, M. A. Ed., Academic Press, **4**: 159, 1965.
- 11 — COHEN, A. S.: Amyloidosis. *New England J. Med.* **3**, 1967, Sayfa: 227 - 522.
- 12 — DICK G. F. and LEITER, L.: *Trans. Ass. Ame. Physns* **52**: 246, 1937.
- 13 — DUNN, T. B.: Relationship of amyloid infiltration and renal disease
- 14 — FABER, M.: The serum glucosmine with particular regard to its significance in connection with origin of amyloid deposit. *Acta. Med. Scand. Suppl.* **206**: 351, 1948.
- 15 — GALTON, M.: Myobis mange in the mouse leading to skin ulceration and amyloidosis. *Ame. J. Path.* **43**: 855, 1953
- 16 — HALL, C. E., HALL, O., GROSS, E.: Amyloidosis induced by parabiosis in «Genetically homogeneous» mice. *Arch. Path.* **68**: 657, 1953.
- 17 — HESTON, W. E., DERINGER, M. K.: Hereditary renal disease and amyloidosis in mice. *Arch. Path.* **46**: 49, 1948.
- 18 — LARSEN, B.: Presence of glycoprotein in secondary amyloid deposits related to serum glycoprotein. *Acta. Rhum. Scand.* **3**: 30, 1957.
- 19 — LATVALAHTI, J.: Experimental studies on the influence of certain hormones on the development of amyloidosis. *Acta. Endocrinol.* **14**, **3** 89, 1953,
- 20 — LETTERER, E.: *Path. Bact.* **61**: 496, 1949.
- 21 — PARSONS, L. O.: Tissue changes in experimental mice treated with pentose nucleotides. *J. Path. Bact.* **57**: 9, 1945.
- 22 — PTRANI, C. L.: The pathogenesis of amyloidosis. *Lancet* **2**: 166, 1951.
- 23 — RASK - NIELSEN, R., CHRISTENSEN, H. E., CLAUSEN, J.: Electrophoretic and morphologic studies of a trasplantable reticulum - cell neoplasm in mice inducing amyloidosis. *J. Nat. Cancer Inst.* **25**: 315, 1969.
- 24 — RANLOV, N., J. ENSEN, E.: Homografi reaction in amyloidotic mice. *Acta. Path. Micro. Scand.* **67**: 161 1966.
- 25 — RIGDON, R. H.: Amyloidosis experimental production in duck with methylcholonthere. *Tex. Rep. Biol. Med.* **18**: 93, 1960

- 26 — ROBBINS, S. L.: Pathology vol. I, S. 219, W. B. Saunders Company Philadelphia London 1967.
- 27 TEILUM, M.: Cortisone - ascorbic acid interaction and the pathogenesis of amyloidosis. Mechanism of action of cortisone on mesenchymal tissue. Annal. Rheumat. Dis. 11 : 119, 1952.
- 28 — TEILUM, G.: Studies on pathogenesis of amyloidosis. Effect of nitrogen mustards in inducing amyloidosis. J. Lab. Clin. Med. 43 : 367, 1964.
- 29 — TEILUM, G.: Periodic acid - Schiff - positive reticulo - endothelial cells Producing glycoprotein, functional significance during formation of amyloid. Ame. J. Path. 32 : 945 1956.
- 30 — THUNG, P. J.: Senile amyloidosis in mice Gerontologia. 1 : 250 - 270, 1957, Exc. Med. 1958, 400
- 31 — TURUNEN, M. and TEIR, H.: Ganzkörper röntgenbestrahlung und amyloidose. Virchows Arch. Path. Anat. 334, 251, 1961.
- 32 — TWORT, J. M. and TWORT, C. C.: Diseases in relation to carcinogenic agents among 60.000 experimental mice. J. Path. Bact. 35, 219, 1932.
- 33 — WEST, W., MURPHY, E. D.: Sequence of deposition of amyloid in strain A mice and relationship to renal disease. J. Nat. Cancer Inst. 35 : 167, 1965.
- 34 — WILLIAMS, G., STOPFORD, J. T. and DINGWALL - FORDYCE, I.: Diet, sex. and strain as factors in experimental amyloid disease. Br. J. Exp. Path. 46 : 13, 1965.

(Mecmuaya geldiği tarih : 14 Eylül 1970)