

Dispeptik Yakınlmalı Yirmi Hastanın Oesophagus Biopsilerinde Makrofajların, B ve T Hücrelerinin Saptanması

Dr. Z. Aslı AKTAN, Dr. P. James STOWARD, Dr. Figen GÖVSA,
Dr. Meral BAKA, Dr. Tomris ÖZGÜR

Özet: 40 yaşın üzerinde, soygeçmişlerinde oesophagus kanseri bulunan, dispeptik yakınmaları mevcut 20 hastaya ait oesophagus biopsi materyallerinde kronik oesophajite bağlı makrofaj, B ve T hücresi varlığını immunohistokimyasal yolla saptadık. Hastalar risk grubunda olduklarından, bu hastaların izlenmesi gerektiği sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: oesophagus biopsileri, makrofaj, B hücreleri, T hücreleri, kronik oesophajit.

Oesophagus mukozasına ait hastalıklar başlıca 3 grupta toplanır (6) :

1. Çok katalı oesophagus epitelinin inflamasyonu (Reflux oesophajit)
2. Barret metaplazisi
3. Oesophagus kanseri (özellikle skuamöz karsinoma ve adenokarsinom)

Yapılan araştırmalar populasyonun %5-10 kadarında histolojik olarak tanınabilen oesophajit olduğunu göstermiştir. Bunların %5-10'u erosiv oesophajite döner. Bu son grubun da çoğunluğunda Barret metaplazisi gelişir (7,8,22).

Oesophagus adenokarsinomu son 20 yıl içinde İskoçya'da %60, İngiltere'de %300 oranında artış göstermiştir (9,10). Amerika Birleşik Devletle-

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı.
Dundee Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi ve Fizyoloji Bölümü.

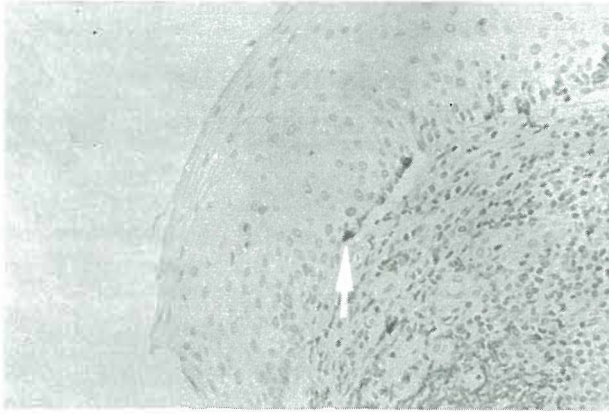
Summary: THE DETECTION OF MACROPHAGES, T CELLS AND B CELLS AT OESOPHAGUS BIOPSIES OF TWENTY PATIENTS WITH DYSPEPSIA

In this study we examined the oesophagus biopsies of twenty patients over 40 years old who had dyspepsia and history of oesophagus cancer in their family. We determined the infiltration of macrophages, B and T cells in chronic oesophagitis by immunohistochemical techniques. We concluded that these patients are in the risk group and must be controlled.

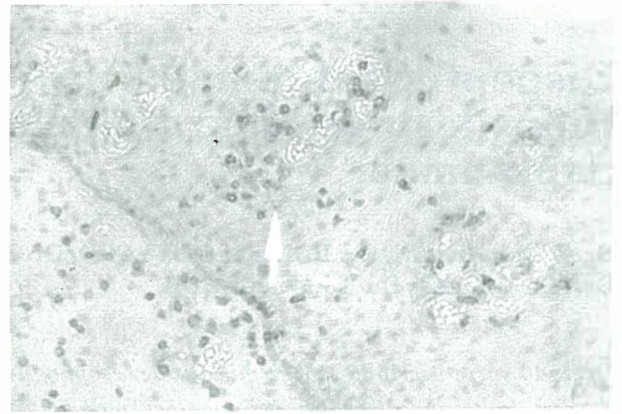
Key words: oesophagus biopsies, macrophage, B cells, T cells, chronic oesophagitis.

ri'nde 1970'lerde ve 1980'lerde erkeklerde görülme sıklığı %4'ten %10'a çıkmıştır (5). Tüm dünyada en sık görülen altıncı kanser tipidir (6). Skuamöz kanser de aynı şekilde giderek artmaktadır. Her iki kanser tipi de çok kötü prognoza sahiptir. Hastalar hastalığın tanısından sonraki 9 ay içinde yaşamlarını yitirmektedirler. Tanı sonrası 5 yıl yaşama şansları yalnızca %4'tür. Bu nedenle hastalığın erken dönemde tanınması çok önemlidir (20).

Oesophagus kanserinin erken tanısı bazı önlemler almayı gerektirir. Bu önlemler primer ve sekonder olmak üzere 2 grupta toplanabilir. İlki çevredeki ve diyetdeki karsinojenlere karşı bireysel eğitimidir (18). Sekonder önlemler ise, klinisyenlerle ilgilidir. Ancak bunlar henüz çok yetersizdir (2,4). Sekonder önlemler arasında pek çok tanı yöntemi sayılabilir. Bunlar histolojik tayin olmaksızın endoskopi kullanılması, histolojik tanı amacıyla biopsi yapılması, sitolojik incele-



Resim 1 : KPI ile boyanan makrofaj Hücreleri (X 20)



Resim 2 : CD3 ile boyanan T Hücreleri (X20)

me, oesophagus pH'sının ölçümü gibi yöntemlerdir (3, 12, 15, 17). Ancak bu tam yöntemleri kullanırken de dikkatli davranılmalıdır.

Bu çalışmamızdaki amacımız soygeçmişlerinde oesophagus kanseri bulunan, 40 yaşın üzerindeki dispeptik yakınmalı hastaların oesophagus biopsi materyallerindeki enflamatuar hücre varlığını ve tipini araştırmaktı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda soygeçmişlerinde birinci veya ikinci derece akrabalarında oesophagus kanseri bulunan, 40 yaşın üzerinde, dispeptik yakınmaları mevcut 20 hastaya ait parafine gömülü oesophagus biopsi materyallerini kullandık.

4-5 mikron kalınlığındaki kesitler aşağıdaki tablodaki immunofenotipler kullanılarak makrofaj, T hücresi ve B hücresi varlığı açısından değerlendirildi. Kullanılan işaretleyici ajanlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Kesitler boyandıktan sonra bir gratikül ve image

Tablo I : Kullandığımız ajanlar ve gösterilen hücre tipleri

Kullanılan işaretleyici ajanlar	Hücre tipi
KP1, MAC 387	Makrofaj
L 26, 4KB5	B hücresi
UCHL1, CD3, CD43	T hücresi

analyser yardımı ile epitel tabakası 3 bölüm halinde incelendi. Buna göre bazal membran üzerindeki ilk 0-0.11 mm'lik kısım bazal tabaka, 0.11-0.23 mm'lik kısım orta tabaka, 0.23 mm'nin üzerinde kalan kısım yüzeysel tabaka olarak kabul edildi. Bu 3 farklı tabakada pozitif boyanan hücreler ayrı ayrı sayıldı. Bu hücre sayısını "mm²'ye düşen hücre sayısı" olarak değerlendirildi. Her bir materyalden alınan bir kesit de hematoksilin-eosin ile boyanarak incelendi.

SONUÇ

Bu 20 vakanın hematoksilin-eosin ile boyanan kesitlerinde damar dilatasyonu dışında belirgin bir histopatolojik bulgu gözlenmedi. İmmünohistokimyasal boyamalardan sonra ise, bu 20 vakanın 3'ünde tektük pozitif hücreye rastlanırken, 3'ünde pozitif boyanan hücreler çok az sayıda idi (Resim 1). Diğer 14 vakada ise, pozitif boyanan hücreler daha yoğun görünümdeydi (Resim 2).

Bu hücreleri ışık mikroskobu altında gratikül ve image analyser kullanarak bazal membran seviyesinden itibaren 3 farklı tabakada sayarak yaptığımız incelemede aşağıdaki tablodaki oranlarda saptadık.

MAC 387 ile bazı preparatlarda çok fazla nonspesifik boyanma gözlediğimiz için bu boyamayı değerlendirme dışında bıraktık. Bu tablodaki yüzde değerleri elde ederken pozitif sonuç veren preparatlardaki epitellere ait enflamatuar hücre sayılarının 3 tabakaya göre ortalamalarını elde

Tablo II : Kullandığımız ajanlara göre hücrelerin epitelde % olarak dağılımı

Hücre tipi	Makrofaj	T hücresi	B hücresi
İşaretleyici ajan	KP1 MAC	UCHL1 CD3 CD43	L26 4KB5
0-0.11 mm (bazal tabaka)	73.7 —	77.7 75.9 76.1	98.6 97.7
0.1 -0.23 mm (orta tabaka)	21 —	17.4 18.2 19.1	1.4 2.3
0.23 mm'nin üzeri (yüzeyel tabaka)	5.3 —	4.9 5.9 4.8	0 0

ettik ve bu verileri yüzde değerlere çevirdik. Özellikle B hücreleri olmak üzere gözlenen tüm enflamatuvar hücrelerin çok büyük bir kısmı bazal tabakada görüldü (Resim 3, Resim 4).

Epitelin altında kalan bağ dokusu içinde de pozitif boyanan hücreler mevcuttu.

TARTIŞMA

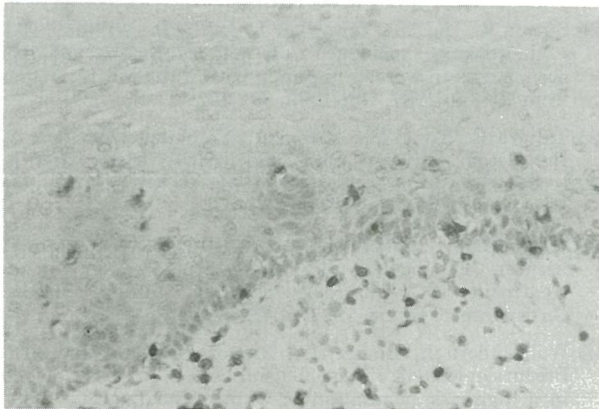
Oesophagusun primer enfeksiyonları nadirdir. Oesophajit genellikle non-infektif nedenlerden doğar. Bunun en sık görüleni peptik oesophajittir. Nedeni mideden gastrik sıvının rejurjitasyonudur (13,19). Bu sıvının reflüsü oesophagusun alt seviyelerindeki epitel harap eder. Başlangıçta bağ dokusu papillalarının elongasyonu ve polimorfların infiltrasyonu olur. Daha sonra yüzeyel ülserasyon gelişir. Israrlı reflü, oesophagus duvarının daha derin tabakalarında fibrozis yapar. Hatta bu ısrarlı reflü midedeki kadar

derin şekilde oesophagus epitelinde de görülür. Klinik olarak yanma hissi, bazen anjino pektoris hatırlatan ağrı olur. Demik eksikliği anemisi yapabilecek hemorajiler olur (13). Devamlı reflü oesophagite bağımlı oesophagusun distal kısmında metaplazik bir değişiklik olur. Barret metaplazisi olarak adlandırılan bu histolojik değişimin %80'inde displastik değişiklik olmazken, %10-15'inde düşük dereceli displaziye, %5'inde yüksek dereceli displaziye dönüş olur (16). Bu ise adenokarsinoma yol açabilecek bir durum olarak bilinir (1, 8). Özellikle yüksek dereeli displazide neoplaziye geçiş %45-85'tir (1).

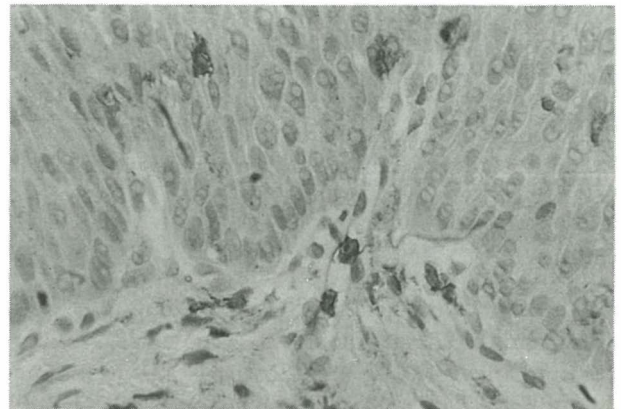
J. Jankowski ve arkadaşları oesophagusta epidermal büyüme faktör reseptörlerinin (EGF-R : epidermal growth factor receptors) dağılımını ve oesophagus hastalıklarındaki durumunu araştırdılar. EGF-R pozitif olan hücre alanlarındaki farklılığı normal ve inflamasyonlu oesophagus mukozasında belirgin olarak saptadılar. Normalde %29.5 olan değer, oesophajitte %43.1 idi (11).

Ayrıca yapılan bazı araştırmalar EGF-R'nin pozitif olduğu koşullarda karsinomanın daha zayıf bir prognoza sahip olduğunu gösterdi (21). Bu yüzden yüksek risk grubuna giren kişilerde inflamatuvar hücrelerle beraber artmış EGF-R varlığında daha titiz ve sık tarama gerekeceği düşünülebilir. Çünkü epidermal büyüme faktörünün (EGF : epidermal growth factor) stimülasyonunun bir sonucu hücre proliferasyonudur (14).

Yaralanmadan sonra trombositler, makrofajlar



Resim 3 : 4KB5 ile boyanan B hücreleri (X 20)



Resim 4 : CD43 ile boyanan T hücreleri

ve lenfositler yara bölgesine giderler. Bu hücreler transforme büyüme faktörünü (TGF - β : transforming growth factor β) salgırlar. TGF- β dermal yapının restorasyonunu stimüle eder. Diğer 2 büyüme faktörünün ise (epidermal büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü) bu olayda rol oynamadıkları düşünülmektedir. TGF- β adlı bu polipeptid ilk kez tümör hücresi kültürlerinde bulunduğu ve hücre kültüründe hem fibroblastların hem de transforme derivasyonların proliferasyonunu stimüle ettiğinden neoplaziler açısından düşündürücüdür.

Hücrelerin özellikle bazal tabakada yoğun olmasının oesophagus mukozasındaki papillaların ve dolayısıyla bu bölgedeki zengin kapillerlerin

bazal tabakaya doğru uzanmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Jürgen Wahrendorf ve arkadaşları Çin'de ailelerinde en az bir adet oesophagus kanseri bulunan ama şikayetleri olmayan 15-26 yaşlarında 538 kişiyi endoskopik olarak incelemiştir. Bu incelemede erkeklerin %43.5'inde, kadınların %39.5'inde kronik oesophajit saptamışlardır (23). Bu oranlar da pek gözardı edilemeyecek kadar yüksektir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya paralellik gösteren bir sonuç ortaya çıkmıştır. Yukarıda sözünü ettiğimiz 3 grup oesophagus hastalığının birbiriyle olan ilişkileri de dikkate alınrsa kronik oesophajitin izlenmesi gerektiği tekrar ortaya çıkar.

KAYNAKLAR

1. Altorki NK., Sunagawa M., Little AG., Skinner DB : High-grade dysplasia in the columnar lined oesophagus. *Am J Surg* 1991, 161:97-9.
2. Atkinson M : Barrett's oesophagus to screen or not to screen. *Gut* 1989, 30 : 2-5.
3. Bennett JR : pH measurement in the oesophagus. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1987, 1 : 747-67.
4. Berger M., Allison CJ., Diehr P : Early detection and control of cancer in the clinical practice. *Arch Intern Med.*, 1990, 150 : 431-6.
5. Blot WJ., Devesa S., Kneller RW., Fraumeni JF : Rising incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991, 265 : 1287-9.
6. Bruckstein AH : Carcinoma of the oesophagus. *Postgrad Med* 1990, 87 : 125-34.
7. De Baecque C., Potet F., Molas G., Flejou JF., Barbier P., Martignon C : Superficial adenocarcinoma of the oesophagus arising in Barrett's mucosa with dysplasia : a clinico-pathological study of 12 patients. *Histopathol* 1990, 16 : 213-20.
8. Geisinger KR., Teot AL., Richter JE : A comparative cytopathologic and histologic study of atypia, dysplasia and adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Cancer* 1992, 69 : 8-16.
9. Haggitt RC : Adenocarcinoma in Barrett's oesophagus : a new epidemic. *Human Pathol* 1992, 23 : 475-6.
10. Jankowski J., Jankowski RF : Oesophageal cancer in the U. K. *Euro J Gastroenterol Hepatol* 1991, 3 : 455.
11. Jankowski J., Murphy S., Coghill G., Grant A : Epidermal growth factor receptors in the oesophagus. *Gut* 1992, 33 : 439-43.
12. Katzka DA : Barrett's oesophagus : detection and management : *Gastroenterol Clin North Am* 1989, 18 : 339-57.
13. Lee FD : Alimentary tract. *Muir's Textbook of pathology*, Twelfth Edition. London, Butler and Tanner Publishing company 1988, 19. 13-19. 15.
14. Lieberman MW., Lebovitz RM : Neoplasia. *Anderson's Pathology*, Ninth Edition, Missouri, Mosby Company, 1991, 566-70.
15. Ovaska J., Miettinen M., Kivilaakso E : Adenocarcinoma arising in Barrett's oesophagus. *Dig Dis Sci* 1989, 34 : 1336-9.
16. Potet F., Flejou JF., Gervaz H., Paraf F : Adenocarcinoma of the lower oesophagus and the oesophago-gastric junction. *Semin Diag Pathol* 1991, 8 : 126-36.
17. Robey SS., Hamilton SR., Gupta PK., Erozan YS : Diagnostic value of cytopathology in Barrett oesophagus and associated carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1988, 89 : 493-8.
18. Sankaranarayanan R., Krishnan M., Mathew B., Wesley R., Mayadevi S : Cancer control programme in India : opportunities for implementation and evaluation. *Int J Cancer* 1992, 50 : 53-6.
19. Spechler SJ : Barrett oesophagus : a sequelae of chemotherapy. *Ann Intern Med* 1991, 114 : 243-4.
20. Sutton R., Herd J., Youngson J., Ashby D., Williams EMI : Increasing incidence of adenocarcinoma of the oesophagus in women and men within the Mersey region from 1963 to 1987. *Gut* 1992, 33 : 532.
21. Tahara E., Yasni W., Ochiai A., Yamamoto T., Hata J : Interaction between epidermal growth factor and its receptor in progression of human gastric carcinomas. *Prog Cancer Res Ther* 1988, 35 : 536-9.
22. Tygat GNJ., Bianchi Porro G., Feussner H., Pace F., Richter JE., Siewart JR : Long-term strategy for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Gastroenterol Intern* 1991, 4 : 21-32.
23. Wahrendorf J., Liang QS., Munoz N., Thurnham D : Precursor lesions of oesophageal cancer in young people in a high-risk population in China. *The Lancet* 1989 : Nov 25-1239.