

BURSA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ YAYINLARI
Supplementum No.: 14

Sıçanlarda Deri Altına Mineral Yağ Enjeksiyonunun Mesane Tümörü Oluşturmaya Etkisi



PROFESÖRLÜK TAKDİM TEZİ

DR. MUSTAFA ÖZYURT

1981

Sıçanlarda Deri Altına Mineral Yağ Enjeksiyonunun Mesane Tümörü Oluşturmaya Etkisi

Dr. Mustafa ÖZYURT (*)

ÖZET

Bu çalışmada taze ve viskozitesi iyice azalmış (yanık) mineral yağ, sıçanların deri altına her ay enjekte edilerek mesanede tümör oluşturmaya çalışıldı.

Deneyin başlangıcından 36 ay sonunda hayatta kalan 4 sıçanın mesanesinde, detrusorun kalınlaştığı ve papiller yapıdaki oluşumların mesanenin içine doğru büyüdüğü gözlemlendi. Bu deneysel çalışmayla, gerek kullanılmamış gerekse kullanılmış mineral yağla, mesanedeki patolojik değişikliklerin uzun süreç içinde gelişebileceği sonucuna varıldı.

SUMMARY

The Effect of Subcutaneous Mineral Oil Injection on the Tumoral Growth of Bladder in Rats

In the experimental study, rats were injected subcutaneous fresh and used mineral oil (engine oil) every month for 36 months and the tumor like growths has been searched in the bladder of the animals.

Microscopically, there were mucosal papillary growths and thickennig of detrusor of bladder of these rats. It was concluded that long term usage fresh or used mineral oil may cause certain pathological mucosal changes in the bladder.

Mesane tümöründen ölüm, tüm ölümlerin yüzde 3'ünü kapsar. Ülkemizde mesane tümöründen ölenleri gösteren kesin verilerden yoksunuz, D.İ.E. yayınlarında bu bölüme yer ayrılmamıştır. Klinik gözlemler batılı kaynakların tersine, halkımızda mesane tümörünün prostat kanserinden daha sık görüldüğü yönündedir. Prostat kanseri ise, ileri yaşlarda, bronş ve gastrointestinal sistem kanserinden sonra üçüncü sırada gelmektedir¹. A.B.D.'lerinde 1947 yılına göre mesane kanserinden ölüm oranı 55-64 yaşları arasında yüzbinde 10.5, 65-74 yaşları arasında yüzbinde 26.5 ve 75-84

(*) Bursa Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kürsüsü Öğretim Üyesi

yaşları arasında yüzbinde 49.5 olarak bulunmuştur. 1975 genel nüfus sayımında ülkemizde 55 yaşının üstünde yaşayanların sayısı 3.659.389'a ulaşmıştır².

Mesane tümörünün tanısına ilişkin ilk bilimsel yayın 1718'deki otopsi bulgusuna dayanır³. Nitze'nin sistoskopu yapmasından sonra tümörün tanısı kolaylaşmıştır. Bu kez de hastalığın etiolojisine yönelik araştırmalar başlamıştır. Boya endüstrisinde çalışan işçiler arasında mesane kanserinin sık görüldüğü geçen yüzyılın sonlarından beri bilinmektedir. Araştırmacılar, anilin artıklarındaki aromatik aminlerin kanser yapıcı özelliği bulunduğunu göstermişlerdir. Yaşamımıza son yirmibeş yılda iyice giren petrol ve artıkları, benzen, toluen ve naften gibi aromatik aminlerin ana maddesidir. Bunlarla çalışan işçiler arasında, mesane kanserinin sıklığını araştırmayı düşündük. Bu düşüncenin oluşturduğu birikim ve birkaç mesane tümörlü hastanın ortak yanının otomobil tamircisi olması, bizi petrol artığı mineral yağlarla bir çalışma yapmaya yöneltti.

Bilindiği gibi petrol, büyük bölümünü metan ve gaz halindeki metan homologlarının oluşturduğu bir yakıttır. Doğal gazı basınç uygulayarak içerdığı $C_3 - C_7$ hidrokarbonlar sıvılaştırılır. Elde edilen hidrokarbonların sıvı karışımına doğal gazolin veya ham petrol denir. Mineral yağlar da, parafin yapısında olup, ham petrolün $270-350^{\circ}C$ arasında distile edilmesiyle elde edilen bölümüdür. Örneğin, Amerika Kitası petrolü normal ve yer yer dallanmış parafinler ($C_n H_{2n+2}$) içerirken; Kafkasya ve Asya petrolünde sikloparafinler ($C_n H_{2n}$) daha çok bulunmaktadır. Aromatik aminleri ise benzen, toluen ve naften karışımıdır⁴.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Albino suşu 28 sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar, Bursa Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme Laboratuvar'ından sağlanmıştır. Deney için alınan hayvanların dört tanesi kontrol grubu olarak ayrılmıştır. Geride kalan 24 sıçan ise deney grubunu oluşturmuştur. Deney grubundaki sıçanlar, sekizerli üç kafese ayrılmıştır. Birinci kafesteki sıçanlara 1-2 dizyem kullanılmamış; ikinci kafestekilere 0.5 dizyem ve üçüncüdekilere de 1 dizyem viskozitesi azalmış (yanık) mineral yağ, ayda bir enjeksiyon yapıldı. Kontrol grubundaki sıçanlara aynı zamanlarda 1 dizyem serum fizyolojik enjekte edildi. Deneyin başlangıcından on iki ay sonra sıçanlardan idrar alındı. İdrar örnekleri eritrosit sayısı bakımından incelendi. Deneysel çalışma sırasında ölen veya belirli aralıklarda deserebre edilerek öldürülen sıçanlara sistematik otopsi yapıldı. İç organları, özellikle mesaneleri makroskopik ve mikroskopik olarak gözden geçirildi*.

BULGULAR

Mineral yağ uygulanan ve kontrol grubunu oluşturan sıçanların deneysel çalışmaya başladıktan on iki ay sonra alınan idrar örneğinden eritrosit sayıları Tablo I'de gösterilmiştir.

* Bu çalışmanın gerçekleşmesinde emeği geçen çalışma arkadaşlarım Doç. Vet. Ataman Güre'ye, Prof. Dr. Ali Rıza Karaca'ya ve Doç. Dr. İsmet Kan'a teşekkür ederim.

Tablo: I – Mineral Yağ Enjekte Edilen ve Kontrol Grubundaki Sıçanların İdrarındaki Eritrosit Sayısı Topluca Verildi

Gruplar	I. Grup	II. Grup	III. Grup	Kontrol Grubu
1	8 - 10	10 - 12	10 - 12	3 - 5
2	10 - 12	12 - 15	3 - 4	3 - 4
3	10 - 12	3 - 5	5 - 6	2 - 3
4	15 - 20	10 - 15	6 - 7	3 - 5
5	6 - 8	5 - 6	12 - 15	
6	10 - 12	10 - 15	15 - 20	
7	12 - 15	6 - 8	8 - 10	
8	12 - 15	10 - 12	6 - 7	
Ortalama	11.6	9.6	9.1	3.5

Deneyin başlangıcında yapılan otopsilerde, mesaneler makroskopik olarak incelendiğinde, patolojik değişiklik saptanmadı. Üçüncü kafeste sona kalan dört sıçan en uzun süre yaşayan ve en çok mineral yağ alan hayvanlardı. Bunların mesanelerinde detrusor'un gözle görülecek kadar hipertrofiye olduğu, kesitlerde mesanenin içine doğru uzanan papiller yapıda oluşumların doldurduğu görüldü (Resim 1). Hema-



Resim: 1
Mikroskopik Fotoğraf. Mesanenin İçine Doğru Büyümüş Papiller Oluşumlar



Resim: 2
Mikroskopik Fotoğraf. Papiller Yapıların Epitel Hücreleri Görülmekte. Malign Değişme ve Mitoz Yok.

toksilen eosin boyasıyla hazırlanan preparatlarda stromayı oluşturan kas demetlerinin üzerine dizilmiş mesane epitelinin yer yer kalınlaştığı ve bazı bölgelerde kas liflerinin arasında lenfosit kümeleri görüldü. Ancak epitel hücrelerinde malign değişme ve mitoz rastlanmadı (Resim 2). Bu arada submukozada kronik sistik bölgeleri de dikkati çekti (Resim 3).

Kontrol grubundaki sıçanların mesaneleri gerek makroskopik gerekse mikroskopik olarak incelendiğinde patolojik değişiklik gözlenmedi (Resim 4).



Resim: 3
Mikroskopik Fotoğraf. Submukozada
Kronik Sistit Görünümü.



Resim: 4
Mikroskopik Fotoğraf. Kontrol
Grubundaki Sıçanın Mesane
Mukozası Görülmektedir.

TARTIŞMA

Bazı kimyasal bileşiklerin mesane tümörünün etiolojisinde yer aldığı klasik bilgiler arasına girmiştir. Hueper ve arkadaşları, köpekleri beta-naphthylamine ile besleyerek bu kimyasal maddenin mesane tümörüne neden olduğunu göstermişlerdir. Bonser ve diğerleri¹⁰, beta-naphthylamine'nin 2-amino-1-naphthol sülfirik aside metabolize olduğunu ve aslında bu son ürünün mesane mukozasını malign değişikli-

ğe doğru uyardığı kanısına varmışlardır. Mc Donald ve Lund⁷, kanlanması bozulmamış; yalnız idrardan arınmış mesane cebi oluşturdukları köpekleri 600 mg/gün beta-naphthylamine ile besleyerek hayvanların hepsinde, 8-17 ay arasında, idrar akan bölgede tümör geliştirmeyi başarmışlardır. Bu çalışmanın sonunda, kanserojen maddenin doğrudan doğruya idrarla atıldığı gösterilmiştir.

Melick ve arkadaşları⁸, xenylamine'nin (4-amina diphenyl) kanserojen etkisi bulunduğunu göstermesinden sonra, beta-naphthylamine ve xenylamine'nin insanda mesane kanseri yapıcı iki kimyasal etken olduğu tanımlanmıştır.

Kömürün ilkel kaynağı olduğu kabul edilen eğrelti otunun, mesane kanseri yapıcı etkisi olduğu ülkemizde yapılan bir çalışma sonucunda klasik bilgilere eklenmiştir⁹.

Özellikle 1960'dan sonra ülkemizde de ayakkabı ve kauçuk sanayiinde çok kullanılan benzen'in kemik iliğine toksik etkisinden başka mesane tümörüne de neden olduğu bilinmektedir¹⁰. Phenacetin ve benzeri ağrı kesicilerin aşırı kullanımının da üroepitelyal tümörlerin gelişmesinde etkili olduğu gösterilmiştir¹¹.

Bugün bile, kesin olarak ayırtılamamış bazı kimyasal maddeler, oral, solunum ve deri yoluyla vücuda girdiğinde mesane tümörü oluşturabileceği bilinmektedir. Farelerin ağız boşluğuna sürülen tütün zifti ve katranının 140 günde mesane tümörü geliştirdiğinin gösterilmesi, bu gerçeği destekleyen kanıtlardan yalnız biridir¹². Başta benzen, toluen ve naften gibi pek çok toksik madde petrol ve artıklarının içinde bulunmaktadır. Otomobil onarımında çalışan işçilerin mineral yağla olan yakınlığı, günlük gözlemlerimiz arasındadır. Mineral yağın deri yoluyla bulaşması sonucu mesanede yapacağı değişikliği inceleyen bir araştırmaya da rastlamadık.

Yaptığımız çalışmada, mineral yağ uyguladığımız gruplardaki sıçanların idrar örneklerinde, eritrosit sayısı bakımından birbirinden önemli fark bulamadık ($F = 0,98$, $p > 0,05$). Deney grubunu oluşturanlar tek tek kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aşağıdaki sonuçlarla karşılaştık: Birinci grup için $p < 0,001$, ikinci grup için $0,005 < p < 0,01$ ve son grup için $0,02 < p < 0,05$ gibi anlamlı değerler bulundu.

Elde edilen bulguların ışığı altında güncel konu, petrol ve artıklarının mesane tümörünün etiolojisinde yer alan kimyasal bileşiklerden biri olduğu kanısına varılmıştır. Bu sonuca ulaşmada, kuşkusuz idrarda çıkan eritrosit sayısındaki artıştan çok, mesane kanserinin başlangıç lezyonları olabilecek tümöre benzer oluşumların geliştirilmiş olmasıdır¹³.

SONUÇLAR

İstatistik sonuçlar incelendiğinde, yanık veya kullanılmamış mineral yağ enjekte edilen sıçanların idrarında çıkan eritrosit sayısı bakımından, önemli bir fark görülmemiştir. Ancak, deney grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı sayıda eritrosit atıldığı gerçeği ortaya çıkmıştır. Bunu destekleyen daha önemli bulgu, mineral yağ uygulanan sıçanların mesaneleri gerek makroskopik gerekse mikroskopik incelendiğinde, papiller yapıda tümöral oluşumlar ve kronik sistit görünümüdür. Bu değişikliklere dayanarak mineral yağ ister kullanılmış (yanık) isterse hiç kullanılmamış olsun, deri yoluyla bulaşmaya bağlı olarak, kronik intoksikasyon so-

nucu mesane tümörü geliştirebileceği kanısına varılmıştır. Özellikle Bursa İlinin otomotiv sanayiindeki yeri ve otomobil onarımıyla uğraşanların çokluğu gözönüne alındığında konunun önemi bir kat daha artmaktadır.

KAYNAKLAR

1. SCOTT, W.W., SCHIRMER, H.K.A.: Carcinoma of the Prostat. Chapter 29, In: Urology 3 rd. ed. Campbell, M.F. and Harrison, J.H. (editors) Saunders 1970, p. 1143.
2. D.İ.E.: 1975 Nüfus Sayımı, D.İ.E. Yayınları, No. 771.
3. KAFKAS, M.: Mesane Tümörleri ve Tedavi Prensipleri. Ankara Üniversitesi Basımevi. 1974, s. 2.
4. OSKAY, E.: Organik Kimya. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 1979, s. 121.
5. HUEPER, W.C., WILEY, F.H., WOLFE, H.D.: Experimental production of bladder tumors in dogs by administration of beta-naphthylamine. J. Industr. Hyg. Toxicol., 20-46, 1938.
6. BONSER, G.M., GLAYSON, D.B., JULL, J.W., PYRAH, L.L.: Experimental aspects of industrial bladder cancer. Brit. J. Urol., 26: 49, 1954.
7. MC DONALD, D.F., LUND, R.R.: The role of the urine in vesical carcinoma. I. Confirmation of the urogenous theory of pathogenesis. J. Urol., 71: 560, 1954.
8. MELICK, W.F., ESCE, H.M., NARYKA, J.J., MEREZA, R.A., WHEELER, E.P.: The first report case of human bladder tumors due to a new carcinogen: Xenylamine. J. Urol., 74: 760, 1955.
9. JEWETT, H.J.: Tumor of the bladder. Chapter 26, in: Urology 3 rd. ed. Campbell, M.F., and Harrison, J.H. (editors) Saunders, 1970, p. 1003.
10. WENDEL, R.G., HOEGG, U.R., ZAVON, M.R.: Benzidin: A bladder carcinogen. J. Urol., 111: 607, 1974.
11. MARRISON, A.S., COLE, P.: Epidemiology of bladder cancer. Urol. Clin. North Amer., 3: 13, 1976.
12. HOLSTI, L.R., ERMALA, P.: Papillary carcinoma of bladder in mice obtained after peroral administration of tobacco tar. Cancer, 8: 679, 1955.
13. WEINSTEIN, R.S., MILLER, A.W., PAULI, B.U.: Carcinoma in situ: Comments on the pathobiology of paradox. Urol. Clin. North Am., 7:523, 1980.