

141582

T.C  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**GASTROİNTESTİNAL SİSTEMİN BENİGN  
LEZYONLARINDA İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK  
NÖROENDOKRİN HÜCRELERDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN  
BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
Dr. Harun ÇIRALIK

141582

**TEZ YÖNETİCİSİ**  
Doç.Dr. Bülent MIZRAK

**T.C. İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**MALATYA**  
1998

## TEŞEKKÜR

Patoloji eğitimimdeki katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanı hocam Sayın Prof. Dr. N. Engin AYDIN'a ve tüm kıymetli hocalarıma, birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum tez hocam Sayın Doç. Dr. Bülent Mızrak'a, asistanlık dönemim boyunca bana destek olan tüm arkadaşlarıma, Patoloji Anabilim Dalı personeline ve tez hazırlıklarım esnasında manevi desteklerini gördüğüm eŐim ve aileme teşekkür ederim.

Dr.Harun IRALIK

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
GİRİŞ.....	1
AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MATERYAL VE METOD.....	29
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA.....	49
SONUÇLAR.....	61
ÖZET.....	64
KAYNAKLAR.....	65

## GİRİŞ

Gastrointestinal sistem, kardiadan anüse kadar, peptid üreten çok sayıda endokrin hücre bulunduran iyi gelişmiş bir nöroendokrin sistemi içermektedir. Regülatör peptid içeren bir çok nöroendokrin hücre gastrointestinal sistemde gösterilmiştir. Gastrointestinal sistemin farklı bölgelerinde farklı nöroendokrin hücreler bulunmakta olup bunların bir kısmının fonksiyonu tespit edilmiş iken bir kısmının fonksiyonu hala bilinmemektedir. Bu farklı bölgelerdeki nöroendokrin hücrelerin gösterilebilmesi için çeşitli yöntemler geliştirilmiş ve bunların lokalizasyonları, aynı nöroendokrin hücrelerin bölgeler arasında sayısal olarak farklılıkları, hematoksilen -eozin boyası, histokimyasal yöntemler, ultrastrüktürel ve immünohistokimyasal çalışmalarla tespit edilmeye çalışılmıştır.

## AMAÇ

Gastrointestinal sistemde bulunan nöroendokrin hücreler tespit edildikçe bunların gastrointestinal sistem hastalıklarındaki değişiklikleri de araştırılmaya başlandı. Araştırmaların büyük kısmı nöroendokrin hücrelerden doğan tümörler olmak üzere bu sistemin birçok benign ve malign durumlarında, çeşitli ilaçların kullanılması sırasında ve çeşitli amaçlarla yapılan cerrahi işlemler sonrası hangi nöroendokrin hücrenin daha fazla etkilendiği ve bu değişikliklerin yoğunluğu çeşitli yöntemlerle incelenmeye çalışılmıştır.

Bu çalışmada 1993-1998 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış gastrointestinal sistemin benign hastalıklarında bazı immünohistokimyasal nöroendokrin hücre belirleyicileri ile nöroendokrin hücrelerdeki değişiklikleri tespit etmeyi amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

Gastrointestinal sistem (GİS) histolojik olarak mukoza, muskularis mukoza, submukoza, kas tabakası ve seroza olmak üzere 5 histolojik bölümden oluşmaktadır. Mukozal kısımda, gerek yüzey epitelinde gerekse yüzey epiteli altındaki glandlarda çok farklı hücre tipleri bulunmaktadır.

Midenin yüzey epiteli mukus salgılayan basit silindirik epitelten oluşurken kardiadaki glandlar mukus salgılayan hücreler ve nöroendokrin hücrelerden, fundusda esas hücre (peptik hücre), parietal hücre (oksintik hücre), mukus hücresi ve nöroendokrin hücrelerden, antrumda ise yine mukus hücreleri ile beraber nöroendokrin hücrelerden oluşmaktadır.

İnce bağırsakta, villuslarda absorpsiyon yapan silindirik hücreler ve goblet hücreleri, lamina propriadaki bezlerde ise indiferansiye epitel hücresi, absorpsiyon yapan silindirik hücreler, goblet hücresi, paneth hücresi ve nöroendokrin hücrelerden oluşur. Ayrıca duodenumda submukozal alanda silindirik epitle döşeli Brunner bezleri bulunmaktadır.

Kalın bağırsakta ise, yüzey epitelini silindirik hücreler ve goblet hücreleri, kriptleride yüzeye göre daha az sayıda silindirik hücre, daha çok sayıda goblet hücresi ve az sayıda paneth hücresi ile yine az sayıda nöroendokrin hücre oluşturmaktadır.

GİS'de çok çeşitli polipeptid hormonun bulunduğu tespit edilip bunların kimyasal karakterinin ortaya konulması sonucu nöroendokrin hücreler hakkındaki bilgilerin sayısı gün geçtikçe artmaktadır.

Gastrointestinal sistemdeki nöroendokrin hücreler ile ilgili olarak ilk defa 1870'de Heidenhain kromaffin hücre popülasyonunu tespit ederek bunların endokrin fonksiyonu olabileceğini belirtmiştir (1). 1891'de Nicholas tarafından kertenkele intestinal sisteminde nöroendokrin hücreleri tespit etmiştir. 1896'da Kultschitzky bu konu hakkında liberkülün kriptlerinde yerleşmiş küçük

infranükleer eozinofilik granülleri içeren bazigranüler hücreleri tanımlamıştır (2). Pierre Masson 1914'de intestinal kromaffin hücrelerin arjentafin pozitif boyandığını, Hamperl de daha sonraki çalışmasında arjirofilik boyama teknikleri kullanarak intestinal ve değişik ekstraintestinal bölgelerde diffüz olarak vakuollü sitoplazma ile karakterize diffüz epiteliyal endokrin sistem şeklindeki şeffaf hücrelerin (Helle zelle) bir kısmının parakrin veya lokal hormonal etkiye sahip olabileceğini belirtmiştir. Bronş sisteminde de benzer hücreleri bulan Frolich bu hücreleri diffüz epiteliyal endokrin sistemin bir bölümü olarak yorumlamıştır. Sonuçta arjentafin, arjirofil ve şeffaf hücreler endokrin hücre sisteminin diffüz olarak dağılmış komponenti gibi tanımlanmışlardır. 1966 ve 1968 yıllarında Pearse değişik sistemler içinde bulunan birbirleriyle belirgin olarak ilgisiz görünen ve endokrin özellik gösteren hücrelerin sitokimyasal ve ultrastrüktürel olarak birbirine benzediklerini tespit ederek bu hücrelerin amin öncülerini kandan alıp dekarboksile ederek tekrar kana verdiklerini gözleyerek bunları APUD (amine precursor up take and decarboxilation) sistem hücreleri adı altında toplamıştır (1, 3). Feyrter'in diffüz endokrin sistemi de buna uygun düşmektedir (2).

APUD sistem hücreleri tiroidin parafoliküler C hücreleri, adrenal bezin kromaffin hücreleri, hipofizin MSH ve ACTH salgılayan hücreleri ile GİS'in endokrin hücrelerinden oluşmaktadır. Daha sonra polipeptid hormon yapımının karotid cisminin tip 1 hücreleri, melanoblast ve ürogenital sistemin şeffaf hücrelerinde de bulunduğu tespit edilmiştir (1).

Bugüne kadar yapılan histokimyasal, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel çalışmalarla GİS'de 19 adet nöroendokrin hücrenin değişik lokalizasyonlarda ve değişik yoğunluklarda bulunduğu görülmüştür.

## HİSTOGENESİS

Pearse APUD sistemine dahil ettiği bütün hücrelerin ortak bir embriyolojik kökeni nin nöral krest olduğunu şu gözlemlere göre tanımlamıştır (2):

1-Kuşlarda yapılan allograft çalışmalarda tiroid C hücrelerinin ve karotid cisim tip 1 hücrelerinin nöral krestten göç ettiği görülmüş.

2-GİS'de bulunan VIP, substans P, somatostatin, kolesistokinin, gastrin, bombesin, nörotensin ve enkafalin gibi hormonal peptidlerin bir çoğunun nörotransmitter madde olarak beyin, ganglia ve otonomik sinir sisteminde de görev alması sinir sisteminin ve nöroendokrin sistemin beyin-gastrointestinal sistem aksisi olarak isimlendirilen foksiyonel üniten bir bölümü olduğunu düşündürmüştür.

Pears'in hipotezi son yapılan deneysel çalışmalarla genel kabul görmemiştir. Pankreatik ve gastrointestinal sistem nöroendokrin hücrelerinin diğer GİS epiteliyal hücreleri gibi endodermden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (2, 4, 5)

Transgenik farelerde yapılan bir çalışmada, nöroendokrin hücreleri de içine alan tüm GİS epiteliyal hücrelerin intestinal kriptlerin tabanında bulunan tek multipotansiyel stem cell'lerden kaynaklandığı belirtilmektedir (1).

## ENDOKRİN HÜCRELERİ TESPİT ETME YÖNTEMLERİ

GİS'deki nöroendokrin hücreler rutin hematoksilen-eozin boyalı preparatlarda oval, piramidal veya ağzı dar tabanı geniş (flask) bir şekilde, sıklıkla şeffaf sitoplazmalı hücreler olarak görülebilir ise de çoğu zaman hematoksilen-eozin kesitlerde nöroendokrin hücrelerin sitoplazmasında bulunan ince eozinofilik granüllerin tespiti zor olmaktadır.

Bazı nöroendokrin hücre tipleri potasyum dikromat ve kromik asitle fikse

edildiklerinde karakteristik sarı -kahverenkte izlenmektedir. Bu pigment katekolamin veya serotonin depolarının oksidasyonu sonucu oluşmaktadır.

Rutinde kullanılan yöntemlerle nöroendokrin hücrelerin çoğu zaman izlenememesi bu hücrelerin daha rahat görünebilir hale gelebilmesi için çok çeşitli metodların geliştirilmesine neden olmuştur. Histokimyasal olarak gümüşleme metodları, kurşun hematoksilen boyası, PAS-kurşun hematoksilen, maskeli metakromazi, immünohistokimyasal metotlar ve elektron mikroskopik çalışmalar yoğun olarak kullanılmıştır.

Bu metotlar arasında histokimyasal olarak en sık kullanılan metod olan gümüşleme yönteminde gümüş nitrat'ın hücre komponentleri tarafından spontan indirgenmesi (arjentaflin reaksiyonu) veya indirgeyici bir ajan varlığında indirgenmesi (arjirofil reaksiyonu) esasına dayanmaktadır. Bu indirgenme sonucunda gümüş tuzları çözünmeyen metalik gümüş halinde çökerler (1, 2, 6). Serotonin'in gümüş tuzlarını indirgeme özelliği daha fazla olduğundan serotonin içeriği fazla olan hücreler daha belirgin arjentaflin reaksiyonu verirler. Arjentaflin reaksiyonu veren hücreler arjirofil reaksiyon verme özelliğine de sahip iken arjirofil reaksiyonu veren hücrelerin yalnız bir kısmı arjentaflin reaksiyonu verirler (1). Arjirofilik reaksiyonlar arasında Grimellius, Churukian-Schenk, Sevier Munger metotları (1) sayılabilir. Arjirofil boyama teknikleri nöroendokrin hücrelerin belirlenebilmesi için yaygın olarak kullanılan bir teknik olmasına rağmen boyama nöroendokrin hücreler için nonspesifik olup lipofuksin, glikojen ve laktoalbumin içeren proteinler gibi selüler maddeler arjirofilik reaksiyon verebilir.



**TABLO 1: Endokrin hücrelerin gümüşleme yöntemiyle verdikleri reaksiyonlar**

HÜCRE TİPİ	HORMON	HİSTOKİMYA
G	Gastrin,ACTH	Arjirofilik
D	Somatostatin	Arjirofilik
IG	Gastrin	Arjirofilik
S	Sekretin	Arjirofilik
I	Kolesistokinin	Arjirofilik
K	GIP	Arjirofilik
N	Neurotensin	Arjirofilik
L	Enteroglukogan	Arjirofilik
EC <sub>1</sub>	5-HT, substans p, Leu-enkefalin	Arjentafinik
EC <sub>2</sub>	5-HT, motolin like,Leu - enkafalin	Arjentafinik
EC <sub>n</sub>	5-HT	Arjentafinik
ECL	Histamin,kalbindin, gastro kalsin	Arjirofilik
D 1	VIP	Arjirofilik
P	Bombesin, GRP	Arjirofilik
X	Bilinmiyor	Arjirofilik

Bir çok nöroendokrin hücre dokunun asit hidrolizi sonrası toluidine blue ve coriophosphine O ile muamele edilmesi sonucu metakromatik olarak boyanır ki bu durum maskeli metakromazi olarak bilinir.

Ultrastrüktürel olarak ise elektron mikroskop (EM) ile yapılan çalışmalarda nöroendokrin hücrelerin büyük kısmı piramidal veya koni şeklinde, bazal membran üzerine kalın bir tabanla yerleşmiş ve daralmış bir lümene sahip olarak izlenmiştir. Buna açık tip nöroendokrin hücre denir. Hücrelerin bir kısmı ise (özellikle mide korpusun dakiler) bazal membrana yerleşmiş olarak izlenirken lüminal bir bağlantı görülmez. Bu hücreler ise kapalı tip nöroendokrin hücre olarak isimlendirilir.

Elektron mikroskop ile nöroendokrin hücrelerin sınıflandırılması hücrelerde bulunan nörosekretuar granüllerin çap, şekil, elektron dansitesi, perigranüler halkanın olup olmaması, hücrenin şekli, lüminal yüzeye ulaşım ulaşmaması, intraselüler organeller, mitokondrinin çap ve şekli ile sitoplazmik filamentler gibi değişik özelliklere göre yapılmaktadır (1, 2, 6, 7, 8, 9, 10). EM ile çok az miktarda depolanmış granüllerin tespit edilebilmesi, yine çok küçük dokularda araştırma imkanı vermesi nedeniyle nöroendokrin hücrelerin değerlendirilmesi için yararlı bilgiler sağlamaktadır (6). EM ile fetus gastrointestinal sistem nöroendokrin hücreleri hakkında da geniş bilgiler elde edilmiştir (11, 12). Fetüslarda yapılan çalışmalarda nöroendokrin hücrelerin ilk ortaya çıktığı gebelik haftası ve normal erişkinde bulunmayan fakat fetusta bulunan nöroendokrin hücreler tespit edilmiştir. İlk nöroendokrin hücrenin gebeliğin 9-10. haftasında ortaya çıktığı, ayrıca fetüslar da tespit edilen primitive ve prekürsör hücre denilen 2 farklı hücrenin erişkinlerde olmadığı EM ile belirlenmiştir (11).

İnsan gastrik mukozası lamina propriasında nöroendokrin benzeri hücrelerin bulunduğu EM ile izlenebilmiştir (13).

İmmünohistokimyasal yöntemler, hücre ve dokularda bulunan bir molekülü belirleyebilmek için bu moleküle karşı geliştirilmiş özel yöntemlerle hazırlanmış işaretli antikorların ışık veya EM düzeyde kullanılması tekniğidir.

GİS'deki nöroendokrin hücrelerinin karakterini ortaya çıkarmada immünohistokimya yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu amaçla çok farklı metodlar uygulanabilmektedir (Tablo 2) (2).

İmmünohistokimyasal yöntemler için fiksatiflerin büyük önemi vardır. GİS hormon ve aminlerinin bir çoğu formaldehit fiksasyonundan antijenik olarak etkilenmezler. VIP gibi bazı hormonlar ise alışılmış fiksatiflerle fikse dokularda net belirlenemediğinden özel işlemler gerekebilir. Bunun için ya frozen kesitlerde para-benzokinin veya dietilprokarbonat gibi zayıf çapraz bağlanma

gösteren ajanlar yada tamponlu formaldehid veya para-benzokininde fikse edilmiş cryostat kesitler kullanılmalıdır (2).

**TABLO 2: GİS nöroendokrin hücrelerin belirlenebilmesi için kullanılan immünohistokimyasal yöntemler**

1-İmmunofloresans

-Fluorosein işaretli antikolarlar

-Rodamine işaretli antikolarlar

2-Enzim metodları

-İmmünoperoksidaz

-İndirekt

-PAP (peroksidaz- antiperoksidaz)

-Alkalin fosfataz

-Glukoz oksidaz

-Avidin biotin

3-Altın işaretleme yöntemi

4-Diğerleri

-Radiolabeled antigen

5-Multipl boyama teknikleri

İmmünohistokimyasal çalışmalarda genel endokrin hücre belirleyiciler ve spesifik nöroendokrin hücre belirleyicileri geliştirilmiştir (6).

Genel nöroendokrin hücre belirleyicileri olarak kromogranin, nöron spesifik enolaz (NSE) ve sinaptofizin kullanılabilir. Bunların bir kısmı granül işaretleyici, bir kısmı ise sitosolik (NSE ve protein gen ürünleri) tir.

Glikolizisin başlıca enzimlerinden bir tanesi NSE olup insan ve kemirgenlerin GİS,inde bulunduğu tespit edilmiştir. NSE kullanılarak mukozadaki glandlar ile lamina propriada ve sinirlerdeki peptid veya amin içeren nöroendokrin hücreler gösterilebilir. Fakat alt bağırsak segmentindeki

nöroendokrin hücreler NSE ile daha az yoğunlukta boyanır (14). Bu da NSE'in özellikle kolon ve rektum biyopsilerinde kullanımını engellemektedir.

### **TABLO 3: Genel nöroendokrin hücre belirleyicileri**

Kromograninler

Human korionik gonodotrofin

Nöral hücre adhezyon molekülü

Nöroproteinler

Nöron spesifik enolaz

Protein gen ürünleri 9.5 ve 7 B2

Küçük sinaptik veziküllerden antijenler

Sinaptobrevin

Sinaptofizin

P<sub>65</sub> protein

Sinaptofizin ise özellikle santral ve periferik sinir sistemindeki sinapslarda bulunmaktadır (1).

NSE'nin ve sinaptofizin yukarıdaki nedenlerle GİS'de çok fazla kullanılmaması, genel nöroendokrin hücre belirleyicisi olarak kromograninlerin tercih edilmesine sebep olmaktadır.

Kromogranin (Cg) ilk defa adrenal medullar hücrelerden elde edilen 68.000 moleküler ağırlıkta bir proteindir. Daha sonra gastroentero-pankreatik sistemdeki tüm nöroendokrin hücre tiplerinde tespit edilmiştir (15). Kromogranin -A, kromogranin -B (sekrotogranin I) ve kromogranin -C (sekrotogranin II) olmak üzere 3 tipi vardır. Peptid depolayan nöroendokrin hücrelerde her 3 tip kromogranin ile immünoreaktivitede farklılık vardır. GİS' de kromogranin -A reaktivitesi daha fazla olarak izlenmiştir (16). Bu nedenle GİS genel nöroendokrin hücre belirleyicisi olarak kromogranin -A tercih edilmektedir. Kromogranin -A ile tüm nöroendokrin hücreler mide, ince

bağırsak ve kalın bağırsakta farklı yoğunlukta immünoaktivite vermiştir. Reaktif hücreler tüm alanlarda, çoğunlukla derinlerde yerleşmiş glandlarda daha az sayıda da yüzey epitelinde izlenebilmektedir (14). Hücrelerin bir kısmı piramit şeklinde lümeneye açılan bir ağzı bulunan (açık tip), bir kısmı da bazal membran üzerine yerleşmiş lümenle ilişkisi olmayan (kapalı tip) özelliktedir. Cg ile yapılan çalışmalarda GİS'in farklı bölgelerinde farklı sayıda nöroendokrin hücre izlenmiştir. Midede antrumda özellikle pilorik glandların taban ve orta kısımlarında daha az sayıda da mukozanın üst kısımlarında, duodenal mukozada mideye göre relatif olarak daha az sayıda olmak üzere Brunner glandlarında, kriptlerin tabanında ve villuslarda, GİS'in diğer kısımlarında ise distale gittikçe boyanma kalitesinde bir değişme olmazken nöroendokrin hücre sayısında azalma gösteren Cg -A immünoaktivitesi görülmüştür (14).

GİS'in değişik bölgelerinde farklı sayıda bulunan nöroendokrin hücre tiplerinin ortaya konulabilmesi için spesifik immünohistokimyasal belirleyiciler gerekmektedir. Ratlarda mide korpusundaki nöroendokrin hücrelerin diğer hücrelere oranı %2 iken bu oran insanlarda %0,5-1 olarak belirtilmektedir (17).

En fazla nöroendokrin hücre midede korpus ve antrumda bulunmaktadır. Korpusunda histamin, kalbindin ve gastrokalsin salgılayan enterokromafin benzeri hücreler (ECL) tüm nöroendokrin hücrelerin %65-70 ini (17, 18), ratların antrumunda ECL hücreler %45 ve gastrin salgılayan G hücreleri %42 oranında en yüksek hücre grubunu oluştururken bunları daha az sayıda olmak üzere somatostatin salgılayan D hücreleri takip etmektedir (4). Bunlar dışında midede serotonin salgılayan EC<sub>n</sub> hücreleri, vazoaaktif intestinal polipeptid (VIP) salgılayan D<sub>1</sub> hücreleri, bombesin benzeri madde salgılayan P hücreleri, pankreatik polipeptid salgılayan PP hücreleri ve salgısı bilinmeyen X hücreleri de bulunmaktadır (1, 2, 11, 12, 14, 18, 19).

İnce bağırsağın ilk bölümü olan duodenumda ratlarda yapılan bir çalışmada serotonin, substans p ve leu-enkefalin salgılayan EC<sub>1</sub> hücreleri tüm nöroendokrin hücrelerin % 73'ünü yaparken, gastrin salgılayan IG hücreleri %21, somatostatin salgılayan D hücreleri ise %6'sını oluşturmaktadır (4). Bunlar dışında

duodenum, jejunum ve ileumda motilin salgılayan Mo, enteroglukogan salgılayan L, serotonin ve bilinmeyen bir madde salgılayan  $EC_n$ , VIP benzeri madde salgılayan  $D_1$ , bombesin benzeri madde salgılayan P, serotonin, motilin benzeri madde ve leu-enkefalin salgılayan  $EC_2$ , nörotensin salgılayan N ile pankreatik polipeptid salgılayan PP hücreleri de tespit edilmiştir. Sadece duodenum ve jejunumda bulunan nöroendokrin hücreler ise tetra salgılayan TG, sekretin salgılayan S, kolesistokinin salgılayan I, gastrik inhibitör polipeptid salgılayan K hücreleridir (1, 7, 11, 12, 14, 19, 20).

Kalın bağırsakta ise gerek mideye gerekse ince bağırsağa göre daha az sayıda nöroendokrin hücre bulunur. Bunların büyük kısmını serotonin, substans P ve leu-enkefalin salgılayan  $EC_1$  hücresi oluşturur. Bu hücre dışında serotonin ve bilinmeyen bir madde salgılayan  $EC_n$ , VIP salgılayan  $D_1$ , pankreatik polipeptid salgılayan PP, enteroglukogan salgılayan L, nörotensin salgılayan N ve somatostatin salgılayan D hücresi de farklı bölgelerde değişik sayıda olmak üzere bulunmaktadır (1, 9, 15, 20).

Goblet, parietal, chief ve paneth hücreler gibi GİS'in diğer epitelial hücrelerin hiçbirinde kromogranin -A ile pozitif boyanma izlenmemektedir (14).

Ultrastrüktürel ve histokimyasal olarak mide mukozasında ve fetusların duodenal mukozasında lamina propriada tespit edilen nöroendokrin hücrelere benzer granüllü hücrelere immünohistokimyasal olarak uygulanan gastrin, glukogan, somatostatin, pankreatik polipeptid, sekretin, substans P ve VIP ile negatif sonuçlar alınmıştır. Bu nedenle lamina propriada nöroendokrin hücre bulunmadığı kabul edilmektedir (13). Elektron mikroskobu ile tespit edilen bu nöroendokrin benzeri hücrelerin fonksiyonu hala bilinmemektedir.

Bugüne kadar gümüşleme yöntemleri (8, 10, 19, 21), elektron mikroskop (9, 10, 11, 12, 13) ve immünohistokimyasal çalışmalarla (7, 12, 14, 17, 18, 20, 22, 23, 24) yetişkinlerde tespit edilen 19 adet farklı nöroendokrin hücre vardır. Bunların büyük kısmının yaptığı ürün bilinirken bir kısmının fonksiyonu hala bilinmemektedir.

Endokrin hücreler sekresyonlarını farklı şekillerde boşaltırlar. Bir kısmı bazal membrana komşu kapillerlere (endokrin fonksiyon), bir kısmı komşu epitelial hücrelere (parakrin fonksiyon), bir kısmı da gland lümenine (luminal sekresyon) sekresyonlarını bırakırlar. Başlangıçta yapılan çalışmalarda her endokrin hücrenin tek hormon yaptığı düşünülürken daha sonraki çalışmalarda birden fazla hormon yapabileceği de görülmüştür (1, 2).

Nöroendokrin hücrelerde üretilen polipeptid hormonların çoğu ve aminler sinir sistemimdeki kimyasal mediatörler gibi görev görürken glandlardan sekresyonun kontrolünü etkileyebilmektedirler. Örneğin midede G hücrelerinden salgılanan gastrin pepsinojen, gastrik asid ve intrinsek faktör salınımını, ince bağırsaktan sekretin salınımını, pankreastan  $\text{HCO}_3$  ve enzim salgılanmasını artırır. Yine gastrin mide ve bağırsakta motiliteyi artırıcı etkiye sahiptir (25).  $\text{D}_1$  hücrelerinden salınan VIP'in ise mideden asit salgılanmasını inhibisyonla beraber periferik kan damarlarının vazodilatasyonu, düz kas relaksasyonu, su ve elektrolit sekresyonunu artırmak, gastrin ve gastrik asid sekresyonunu inhibe etmek, lipolizis, glikojenolizis ve safra akımının stimülasyonu gibi görevleri vardır (25). D hücrelerinden salınan somatostatin endokrin ve ekzokrin sekresyonu, motor aktiviteyi, absorpsiyonu, kan akımını ve gastrointestinal sistemde büyümeyi azaltıcı etki gösterir ( Tablo 4) (26).

#### **Tablo 4: Gastrointestinal sistem üzerinde somatostatinin etkileri**

##### Endokrin sekresyon

Gastrin, sekretin, kolesistokinin, VIP, glukogan, motilin, pankreatik polipeptid, insülin ve GIP sekresyonunun inhibisyonu

##### Ekzokrin sekresyon

Gastrik asidve pepsin, pankreatik bikarbonat ve enzimler, intestinal sıvı ve safra sekresyonunun inhibisyonu

##### Motilite

Midenin boşalmasının, safra kesesinin kontraksiyonunun ve ince bağırsaktan geçişin inhibisyonu.

##### Absorbsiyon

Glikoz, xyloz ve amino asidlerin absorbsiyonunun inhibisyonu

##### Kan akımı

Mezenterik ve çöliak kan akımının azaltılması

##### Büyüme

Gastrointestinal mukozanın proliferasyonunun azaltılması

Hayvanlarda ve insanlarda gastrik ve duodenal nöroendokrin hücrelerin değişik hücre tiplerinde önemli farklılıklar göstermeden replikasyon kapasitesine de sahip olduğu bildirilmiştir (4, 23, 27, 28). Nöroendokrin hücrelerin bu replikasyon sırasında lüminal yüzeye doğru ilerledikçe endokrin karakterinin de azaldığı belirtilmiştir (4). Nöroendokrin hücrelerin replikasyon kapasitesinin olmadığını belirten literatürler de vardır (29, 30).

## **KRONİK GASTRİTİS**

Glandüler epitelin atrofisi ve lamina propriada arasına lenfoid folliküllerde yapan lenfosit ve plazma hücrelerinden zengin eozinofil ve nötrofil lökositleride bulundurabilen iltihabi infiltrasyon ile karakterizedir. İltihabi infiltrasyon mukozanın 1/3 üst bölgesine sınırlı ve glandlarda da atrofi bulunmuyor ise kronik süperfisial gastritis olarak isimlendirilir. İnflamasyonla beraber atrofi



varsa kronik atrofik gastritis, glandlarda atrofi, mukozada kalınlaşma var fakat iltihabi hücre infiltrasyonu yok ise gastrik atrofi olarak değerlendirilir. Bu değişikliklere yüzey epitelini ve bezleri ilgilendirebilecek intestinal veya pilorik metaplazi eşlik edebilir. Kronik atrofik gastritiste nükleuslarda hafif hiperkromazi ve nükleus sitoplazma oranında hafif artma izlenebilir (31).

Kronik gastritis farklı patogeneze sahip fakat benzer histolojik değişiklikler göstermesine göre 2 gruba ayrılabilir (32, 33, 34). Tip A veya immün tipte sıklıkla fundus ve korpus tutulur. Hipoklorhidri veya aklorhidri ile beraber yüksek gastrin serum seviyeleriyle ilişkili parietal hücrelerde gastrik proton pompasının alfa ve beta subünitlerine karşı antikör mevcuttur. Mide korpus ve fundus normal mukozasını progresif olarak antral, psödoantral (gastrin immünoreaktivitesi izlenmezken ECL immünoreaktivitesi izlenir) ve intestinal metaplazi almaktadır. Çok ileri dönemlerde dahi çok küçük alanlarda normal fundus ve korpus mukozası izlenebilir. Bu tip gastritis pernisiyöz anemi ile de ilişkilidir. Sıklıkla Hashimoto tiroiditi ve Addison hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarla da beraber bulunabilir.

Daha sık karşılaşılan ise çoğu kez antrumun tutulduğu tip B veya nonimmün gastritistir. Bunun etyolojisinde sigara, alkol, duodenal reflü, yiyecek allerjisi, özellikle antiinflamatuvar ajanlar olmak üzere ilaçların etkili olabileceği bildirilmekte ise de son dönemlerde bu tipte en büyük etkenin Helikobakter Pylori mikroorganizmasının olduğu belirtilmektedir (31, 32, 33).

Hem tip A hem de tip B kronik süperfisial gastritis, kronik atrofik gastritis veya gastrik atrofi tablosu ile karşımıza çıkabilmektedir.

Atrofik gastrit gastrik ülser, gastrik karsinomaya veya gastrik lenfomaya dönüşme riski taşımaktadır (33)

## MİDEDE METAPLAZİ

Sıklıkla kronik gastritisle ilişkilidir. Fundus veya korpus mukozasında pylorik veya intestinal tipte metaplazi izlenebilir. İntestinal metaplazi komplet veya inkomplet olarak buda ince bağırsak tipi ve kalın bağırsak tipinde olabilmektedir (31). İnkomplet metaplazide nötral ve asidik müsin üreten kolumnar hücreler azalmış bunların yerlerinde goblet hücreleri izlenirken absortif hücre yoktur. İnce bağırsak tipinde sialomüsin, kalın bağırsak tipinde sialomüsin ve sülfomüsin içeren hücreler izlenir. Hücre morfolojisi değişmediğinden bunları belirleyebilmek için özel boyalar gerekir. Nötral müsin PAS (+), alcian blue 2.5 ve 0.5 de (-), sialomüsin PAS (+), alcian blue 2.5 (+), 0.5 (-), sülfomüsin zayıf PAS (+), alcian blue 2.5 ve 0.5 (+) olarak high iron diamime ise kalın bağırsak tipinde (+) olarak izlenir (Tablo 5).

Komplet metaplazide ise nötral veya asidik müsin üreten hücrelerin tamamen kaybolduğu bunun yerini goblet hücrelerinin ve absortif hücrelerin aldığı görülür (31, 32). İnce bağırsak tipinde sialomüsin kalın bağırsak tipinde sialomüsin ve sülfomüsin bulunur.

Bir çok ilerlemiş intestinal metaplazide ince bağırsağın villuslarına benzer bir görünüm ve glandların tabanında paneth hücreleri bulunabilir (31).

İnkomplet metaplazinin sülfomüsin bulunan tipin diğer tiplere göre daha fazla intestinal tip gastrik adenokarsinomla ilişkili olduğu bildirilmektedir (31).

**TABLO 5: İntestinal metaplazinin histokimyasal olarak belirlenmesi**

	<u>incomplet metaplazi</u>		<u>komplet metaplazi</u>	
	<u>ince bağ. tipi</u>	<u>kalın bağ. tipi</u>	<u>ince bağ. tipi</u>	<u>kalın bağ. tipi</u>
Hücre tipi	Kolumnar	Kolumnar	Goblet	Goblet
Müsin tipi	Sialomüsin	Sulfomüsin	Sialomüsin	Sulfomüsin
PAS/diastaz	(+)	zayıf (+)	(+)	zayıf (+)
Alcian blue pH 2.5	(+)	(+)	(+)	(+)
Alcian blue pH 0	(-)	(+)	(-)	(+)
High iron diamine	(-)	(+)	(-)	(+)

## **PEPTİK ÜLSER**

Mukozanın akut veya kronik asit ile etkileşmesi sonucu ortaya çıkan lezyonlardır. Midede, duodenumda, özefagus 1/3 alt kısmında, gastrojejenostomi ve ektopik gastrik mukozası içeren Meckel divertikülünde görülebilir (32).

Peptik ülser sebebi olarak, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, Helikobakter pylori, travma ve cerrahi sonrasında (stres ülseri), santral sinir sisteminin hasarı ve hastalıklarında (Cushing ülseri), debilizan hastalıklar, sepsis, uzun dönem steroid kullanma (steroid ülseri), geniş yanıklar (Curling ülseri), radyasyon tedavisi ve kemoterapi alınması söylenebilir.

Midede herhangi bir bölgede olabilmekte ise de daha çok antrumda küçük kurvaturda ortaya çıkar.

Makroskopik olarak çoğu kez 2 cm' den küçük, yuvarlak veya oval, etraftan hafifçe daha yüksek keskin sınırlı , kırmızı ve ödemli görünümde izlenen lezyonlardır.

Mikroskopik olarak üst kısımda nekrotik materyal ve bakterilerden oluşan pürülan eksuda, altta fibrinoid nekroz, kronik iltihabi hücrelerle infiltrate iltihabi granülasyon dokusu ve en alttada kas tabakasına hatta serozaya kadar

ilerleyebilen fibrozis ve endarteritis obliterans gösteren tabaka olmak üzere hastalığın aktif veya kronik dönemine bağlı olarak dört veya daha az tabakadan oluşmaktadır (31, 32). Ülserin daha proksimalinde intestinal metaplazi ve multifokal atrofik gastritis, ülserle komşu alanlarda displazi veya karsinomla karışabilen reaktif epiteliyal değişiklikler görülebilir (31).

## **MENETRIER HASTALIĞI**

Sıklıkla etkili bir hipoproteinemi ile ilişkili aklorhidri veya hipoklorhidri bulunan makroskopik olarak mide mukozasının beyindeki yüzey kıvrımlarına benzer bir görünüm aldığı yoğun mukus ve bazen yüzeysel erezyonun dikkati çektiği bir patolojidir. Olay daha çok korpusa sınırlı olup antrumda da izlenebilir. Sağlam ve hastalığa katılmış mukoza arasında belirgin sınır vardır.

Mikroskopik olarak bazen muskularis mukozadan daha ileriye gitmiş kıvrımlı, bir kısmı kistik hal almış glandlarla beraber foveolar hiperplazi, parietal ve esas hücrelerde azalma, stromada ödem ve iltihabi hücre infiltrasyonu ile muskularis mukozanın hipertrofik olduğu ve submukozaya doğru genişlediği dikkati çeker.

Menetrier hastalığı karsinom gelişme riski taşımaktadır. Yapılan bir çalışmada karsinom gelişme riski %10 olarak belirtilmektedir (35).

## **REFLÜ GASTRİTİSİ**

Özellikle gastrektomili hastalarda görülmekle beraber daha önce cerrahi hikayesi olmayan nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç alımına ve alkol kullanımına bağlı olarak gelişebileceği gibi her hangi bir sebep tespit edilemeden de ortaya çıkabilir (35). Midenin safra asidi reflüsüne maruz kalmasına bağlı olarak foveolalarda elangasyon ve kıvrımlanma, mukozada ödem ve konjesyon, lamina

propriada mononükleer hücreler, eozinofil ve nötrofil lökositler bazen de mukozal inflamatuvar hücrelerde azalma izlenir. Safra reflüsüne bağlı olarak prepilorik ülserde gelişebilir (31).

## **KSANTELAZMA (KSANTOM)**

Mide mukozasında lamina propriada histiositler içinde nötral yağ birikimi nedeniyle endoskopik olarak 5 mm den küçük, sarı, sıklıkla antrumda küçük kurvaturda yerleşen tek veya multipl intramukozal lezyonların bulunmasıdır. Sebebi kesin olarak bilinmemekle beraber parsiyel gastrektomili hastalarda, safra reflüsü olan hastalarda ve kolestazisi olan hastalarda görülebilir. Kronik gastritle direk ilişkisi bulunamamıştır (31).

Klinik olarak önemi olmamasına rağmen bazen beraberde bulunabileceği taşlı yüzük hücreli karsinom veya erken mide karsinomu ile karışabilmesi nedeniyle önem taşımaktadır (32). Yapılan PAS boyası ile negatif sonuç alınması ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır.

## **GASTRİTİS SİSTİKA POLİPOZİS**

Polipoid mukozal prolapsus olarak da isimlendirilen çoğu kez gastrektomi yapılmış hastalarda görülür. Fakat normal kimselerde de gelişebilir. Midede büyük bir sapsız polip olarak ortaya çıkar (31).

Histolojik olarak hiperplastik polip'e benzer muskularis mukozaya doğru ilerlemiş dilate, distorsiyone hiperplazik glandlara bazen nonspesifik rejenerasyon ve ödem eşlik edebilir. Gastritis sistika profundus olarak da isimlendirilen submukozada kistler oluşabilir (31).

İyi diferansiye adenokarsinom ile ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir (33).

## **HİPERPLASTİK POLİP**

Rejeneratif veya inflamatuvar polip olarak da bilinir. Adenomatöz poliplerden daha sık görülen polip tipi olup midede görülen poliplerin %85'ini oluşturur. Hipoklorhidri, düşük seviyede pepsinojen 1 ve hipergastrinemi zemininde, kronik inflamasyon ve rejeneratif hiperplazi sonucunda geliştiği düşünülmektedir (29, 31). Midenin farklı bölgelerinde görülmekle beraber sıklıkla antrumda birçoğu 1 cm'den küçük bazen 3 cm çapa kadar ulaşan sapsız, multipl, düzgün veya hafifçe lobüle dış yüzeyle olarak izlenen polipoid kitlelerdir.

Mikroskopik olarak uzamış, kıvrımlı, sıklıkla kistik hal almış, bulunduğu bölgedeki epiteliyal hücrelerle döşeli galandlar ile stromada ödem, fibrozis, iltihabi hücreler ve muskularis mukozadan dağınık olarak uzanmış düz kas liflerinden oluşur. Nadiren stromada makrofaj toplulukları ve yüzey epitelinde hafif rejeneratif tipte atipi bulunabilir (31).

Hiperplastik polipte malign dejenerasyon sıklıkla mukozada sınırlı olup (29) karsinom gelişme riski çok düşüktür. Büyük çaplı poliplerde ve multipl poliplerde daha fazla olmak üzere hiperplastik poliplerde karsinom gelişimi polipin kendinden daha çok polipe eşlik eden atrofik gastritise bağlı olabileceği düşünülmektedir (32, 33). Yapılan çalışmalarda karsinom gelişme oranı %1.4 olarak bulunmuştur (32).

## ÇÖLİAK HASTALIĞI

Nontropikal sprue, gluten sensitiv enteropati isimleriyle de bilinen önemli malabsorbsiyon sebeplerinden biridir. Patogenezinde tahıllı gıdalarda bulunan glutenin alkolde eriyen suda erimeyen kısmı olan gliadinle ilişkili enterositlerde oluşan immünoojik hasarın rol oynadığı düşünülmektedir. Glutene karşı hassasiyette tip 12 adeno virusların da etkili olabileceği bildirilmektedir (36). Hastalık sıklıkla duodenum ve proksimal jejunumda görülür. Tanı klinikopatolojik korelasyonla konulabilir.

Çöliak hastalığının geniş bir histolojik görünümü vardır. Bu görünüm villusların durumuna ve iltihabi hücrelere bağlı olarak sınıflandırılır (37). Erken dönem olan 1. derecede mukoza normal görünümde veya villuslarda hafif atrofi ile çok sayıda intraepiteliyal lenfosit vardır. 2.derecede subtotal villöz atrofi, kriptlerde uzama ve dallanma, artmış sayıda mitoz, hem villuslarda hem de kriptlerde lenfositler izlenir. Son dönemde ise villuslarda total atrofi, kriptlerin boylarında uzama (kript epitelinin yüzey epiteline oranında artma), lamina propriada artmış sayıda lenfoplazmositer hücreler, mast hücresi, paneth hücresi, eozinofil lökosit ve enterositlerin bazala yerleşmiş nükleusunda bozulma görülür.

Tüm bu histolojik değişiklikler diyetten glutenin çekilmesiyle normale dönmektedir.

Villuslarda parsiyel veya total atrofiye çöliak hastalığı dışında diğer protein allerjenleri, infeksiyöz gastroenteritler, tropikal sprue, staz, Zollinger-Ellison sendromu, Crohn hastalığı ve nonspesifik duodenit yapabilir. Artmış sayıda nötrofil lökosit, kriptit ve kript absesi çöliak hastalığından daha çok diğer antiteleri düşündürmelidir (36).

Çöliak hastalığından sonra intestinal malign lenfoma (31, 38), kronik nonspesifik ülseratif duodenojejenoileitis ve intestinal karsinoma gelişebilmektedir (32)

## **EOZİNOFİLİK GASTROENTERİT**

Midenin distali ve proksimal duodenum sık tutulur (36).

Gastrointestinal sistemin fazla sayıda eozinofil lökositlerle infiltrasyonudur. Mukozadaki infiltrasyonlar diare ve malabsorbsiyonla, submukoza ve muskularis propriadaki infiltrasyonlar obstruksiyonla ilişkili olabilir.

Histolojik olarak intestinal sistemde az sayıda eozinofil lökosit bulunur. Submukoza, kas tabakası hatta subserozal konnektif dokuya eozinofilik infiltrasyon uygun klinikle beraber bulunduğu eozinofilik gastroenterit olarak değerlendirilir. Eozinofil lökosit infiltrasyonu genellikle diğer iltihabi hücrelerle ilişkili değildir. Eozinofiller fokal yapısal distorsiyon, kript absesi ve kriptit tablosu yapabilir.

Lezyon çoğu kez sindirilen allerjenlere karşı lokal reaksiyonu yansıtabileceği gibi paraziter enfeksiyonlarda, kollojen-vasküler hastalıklar (skleroderma, polimyozit, poliarterit v.b.), inflamatuvar fibroid polip, malign lenfoma ve karsinomaya bağlı olarak gelişebilir.

## **MECKEL DİVERTİKÜLÜ**

Embriyolojik ompholomezenterik duktusun kapanmaması sonucu ileoçekal valve yaklaşık 20 cm uzaklıkta terminal ileumun antimezenterik kısmında oluşur. Genel popülasyonda %1-2 sıklıkta olup çoğu hasta erkektir. Hastaların %30'u trakea özefagial fistül gibi diğer konjenital anomalilerle beraberdir.

Mikroskopik olarak iç kısmı döşeyen epitel komşu bağırsakla aynı histolojide olabileceği gibi gastrik, duodenal veya kolonik mukoza niteliğinde de olabilir. Pankreatik doku bulunabilir.



Komplikasyon olarak perforasyon, fistül, ülserasyon ve hemoraji, obstruksiyon, divertikülitis, villöz adenom, leiomyom, daha çok karsinoid tümör olmak üzere adeno karsinom, leiomyosarkom ve malign melanom gelişebilir (32).

## **SOLİTER REKTAL ÜLSER**

Genellikle hastalar 20-40 yaşında olup konstipasyon, kanlı mukuslu akıntı ve ağrı şikayetleri vardır.

Makroskopik olarak hastaların %70 inde görülen erezyon ve ülserasyon çoğu kez rektumun anterior veya anterolateral duvarında düzensiz yüzeyle ve iyi sınırlı olarak izlenir. Ülser olmayan hastalarda mukozanın pürüzlü, kırmızı renkte ve polipoid görünümde olabilir.

Mikroskopik olarak polipoid alanda veya ülser komşu mukozada mukozal yapının sıklıkla hiperplastik ve villiform yapı kazandığı izlenirken lamina propriada fibroblast, elastin ve muskularis propriadan uzanan düz kas lifleri ile obliterasyon, lenfosit ve plazma hücrelerinin sayısında azalma ayrıca muskularis mukozada kalınlaşma vardır. Mukozal kapillerler ektatik olabilir. Yüzeyle erezyon oluşmuş ise akut inflamasyon ve inflamatuvar psödomembran formasyonu bulunabilir. Bazen lokalize kolitis sistika profunda olarak bilinen kolonik kriptlerin muskularis mukozaya veya submukozaya doğru genişlemesi de görülebilir.

## AMİBİK KOLİTİS

Entameoba histolitika tropikal ve subtropikal bölgelerde yaygın patojenik protozodur.

Herhangi bir bölgede görülebilirse de lezyon en sık çekum ve çıkan kolonda oluşur. Terminal ileumda tutulabilir. Amip proteolitik enzimler ve sitotoksinler salgılayarak hücre ölümüne neden olur (39).

Amibin insan kalın bağırsağındaki vejetatif formu trofozoitlerdir. Trofozoitler ikiye bölünerek veya kist halinde feçesle atılır. Ara hayvan konağı yoktur. Kistlerin yiyecek veya suyla kontaminasyonu sonucu sindirimle tekrar alınır. Kist mide asidi ve ince bağırsak sindiriminden etkilenmez. Kalın bağırsağa geldiğinde açılarak 8 veya daha fazla trofozoid ortama bırakılır.

Makroskopik olarak mukozada ödem, kolay parçalanma ile üzeri eksuda ile kaplı küçük ülserler görülür. Amip kolonik kripleri ve lamina propriayı invaze ederken muskularis mukozaya ilerlemeyerek lateral olarak genişler. Bunun sonucu ağzı dar tabanlı geniş ülserler (flask şekilde) oluşur. Yüzeysel mukoza kan akımı kesildiğinden dökülür.

Mikroskopide başlangıçta ödem, nötrofil lökosit infiltrasyonu, glandlarda müsin kaybı ve mikroülserler görülür. Daha sonra yüzeyde trofozodleride içeren nekrotik debri, tabanda büyük kısmı mononükleer hücrelerden oluşan az sayıda iltihabi hücre içeren granülasyon dokusu bulunan derin ülserler gelişir. Ülserler arası mukoza aktif inflamasyon gösterebilirken herhangi bir inflamasyonda bulunmayabilir. Yüzeydeki nekrotik materyal içindeki trofozoidler yaklaşık 25 nm çapında büyük histositlere benzer, geniş vakuoler sitoplazmalı, santral veya ekzantrik yerleşimli yuvarlak nükleusa sahiptir. Sitoplazmalarında fagosite edilmiş eritrositler bulunabilir. Sitoplazma PAS (+) boyanır.

Ülser altında iltihabi hücrelerin relatif olarak daha az olması ve flask şeklindeki ülserler patoloğu uyarmalıdır.

Amip perforasyon, fulminant kolitis, toksik megakolon, darlık ve inflamatuvar polipozise neden olabileceği gibi karaciğer ve beyin gibi diğer organlara da yayılabilir.

## **HIRSCHSPRUNG HASTALIĞI**

1/5000 yenidoğanda görülen, % 90 vakada rektum ve distal sigmoid kolonu tutan, Meissner ve Aurbach pleksuslarında ganglion hücrelerinin olmaması sonucu oluşan konjenital bir bozukluktur. Agangliozis muskularis mukozanın hipertrofisi, submukoza ve kas tabakaları arasındaki sinir demetlerinin sayıca ve hacimce artması ile beraberdir (36).

Aganglionik distal kısım kontrakte iken proksimal kısım dilatedir.

Mikroskopik tanı tam kat alınmış bir biyopside seri kesitler atılarak ganglion hücrelerinin görülmemesine göre konabilir. Prematür infantlarda ganglion hücreleri tam gelişmediği için immünohistokimyasal olarak NSE kullanılması tanıda yardımcı olabilmektedir. Yine frozen kesitlerde lamina propria ve muskularis mukozadaki sinir liflerinde asetilkolinesteraz aktivitesinde artmanın gösterilmesi de tanıda kullanılabilir (36).

## **JÜVENİL POLİP**

Daha çok kalın bağırsakta sıklıkla da rektumda meydana gelir. Yaşamın ilk 5 yılında oluşan hamartomatöz lezyondur.

Makroskopik olarak yuvarlak, kırmızı- kahverenkte düzgün dış yüzeyli ve 1-2 cm çapta olup kısa bir sapa sahiptir.

Mikroskopide akut ve kronik iltihabi hücrelerle infiltre stromada kistik olarak genişlemiş ve kıvrımlı hal almış normal kalın bağırsak epiteli veya

rejeneratif özellikler gösteren epitelle döşeli glandlar izlenir. Yüzeydeki ülserasyona bağlı granülasyon dokusu ve glandların rüptürüne bağlı yabancı cisim reaksiyonu gelişebilir.

Jüvenil polipten adenomatöz değişim ve karsinom gelişebilir (32, 36, 39, 40). Eğer polip sayısı 10'dan fazla ise karsinom gelişme riski daha yüksek olan (%10) jüvenil polipozis olarak adlandırılır (39). Jüvenil polipozisin ailesel ve ailesel olmayan tipleri vardır.

## İNTESTİNAL NÖRONAL DİSPLAZİ

Ailesel geçişli, myenterik pleksus hiperplazisi, lamina propria ve submukozadaki sinir liflerinde asetilkolinesteraz aktivitesinde artma ve dev ganglion hücrelerini de içeren ganglion hücrelerinde artma ile karakterizedir. Semptom ve bulgular Hirschsprung hastalığına benzediğinden psödohirschsprung olarak da adlandırılır. İntestinal nöronal displazi Von Reckling Hausen hastalığında ve MEN tip 2 B de görülebilir (32, 39, 41).

## CROHN HASTALIĞI

İdiopatik, kronik, relapslarla giden sıklıkla terminal ileumu tutmakla beraber oral kaviteden anüse kadar her yerde görülebilen ülsero-inflamatuvar bir hastalıktır. Kolonda olduğunda özellikle sağ tarafı tutar. GİS dışında deri, vulva, kemik, eklem, iskelet kası, larink ve dalakta da görülebilir (32, 34). Bir çok hasta 2.-3. dekada olmasına rağmen herhangi bir yaşta da görülebilir.

Makroskopik olarak segmental dağılım gösteren, 1-2 mm'lik hemorajik sınırlı, gri-beyaz tabanlı, çoğu kez lenfoid foliküller üzerine yerleşmiş ülser alanlar normal mukoza ile birbirinden ayrılmıştır. Bu ülserlerin daha sonra genişleyerek longitudinal ve transvers şekilde ilerlemesi ve arada kalan sağlam

mukoza nedeniyle kaldırım taşı manzarası oluşur. Tutulan duvarda ödem, fibrozis, lümende daralma ile beraber proksimal kısımda hipertrofi ve dilatasyon, serozada fokal veya diffüz olarak kalınlaşma, lenfoid agregatlar veya granülomlara bağlı multipl nodüller izlenebilir. Fissür, mesane, kolon, ince bağırsak ve vajina arasında oluşabilen fistüller, transmural tutulum ve yağla kaplanma bulunabilir. Psödopolip gelişebilir (32, 34, 36, 39, 42).

Mikroskopik olarak kazeifiye olmayan granülomlar ve lenfoid foliküller de yapan transmural iltihabi hücre infiltrasyonu önemlidir. Normal kısımla keskin bir sınır gösteren yüzeysel veya derin ülserler, ödem, lenfatiklerde dilatasyon, hiperemi, muskularis mukozanın hipertrofisi ve fibrozis vardır. Bağırsak duvarına doğru ilerlemiş kistik olarak genişlemiş glandlar bulunabilir (32).

Crohn hastalığının komplikasyonları olarak fistül, toksik megakolon, amiloidozis, karsinom ve bazen de akut yaygın hemoraji söylenebilir (39).

## ÜLSERATİF KOLİTİS

Herhangi bir yaşta görülebilirse de 20-30 ve 70-80 yaşlarında daha sık görülen, etyolojisi bilinmeyen, iyileşme ve aktivasyon dönemleri şeklinde klinik gidiş gösteren mukoza ve submukozayı tutan ülsero-inflamatuvar bir hastalıktır. Kalın bağırsağın değişik bölümlerini tutabilmekte, vakaların çoğunda tüm kolon tutulmakta, eğer segmental bir tutulum var ise daha çok rektosigmoid bölgede olmaktadır. Terminal ileum da olaya katılabilmektedir.

Hastalığın farklı dönemlerinde farklı makroskopik ve mikroskopik görünümler izlenebilmektedir (32, 34, 36, 39, 43).

Erken dönemde yalnızca mukozal konjesyon vardır. Aktif kronik hastalıkta mukoza granüler, kadifemsi görünümde ve yüzeysel erezyonlara sahiptir. Daha ileri dönemlerde mukozal foldlar azalır, irregüler ve longitudinal ülserler ile

mukozada düzleşme görülür. Uzun süre sonunda inaktif dönemde mukoza ince, soluk renkte ve düzleşmiş görünümde atrofik bir hal alır.

Mukoza da mukozal rejenerasyon sonucu oluşan, tek veya multipl, saplı veya sapsız görünümde psödopolip izlenebilir.

Kolon duvarı olay sadece mukoza ve submukozaya sınırlı olduğundan normal veya kolonun uzunluk ve çapı, muskularis propria ve kas tabakasındaki kontraktüre bağlı olarak azalmış olabilir. Fistül ve fibrozis nadirdir. Serozal yüzeyde aktif inflamasyon sahasına komşu alanda vasküler konjesyon görülür.

Mikroskopik bulgular aktif, düşük derecede aktif ve inaktif dönemde farklı görünümde dir. Aktif dönemde belirgin akut inflamasyon, mukoza ve submukozada damarlarda konjesyon ve dilatasyon ile hafif ödem göze çarpar. İltihabi infiltrasyon lamina propria, kriptler ve yüzey epitelinde belirgin olup, fibrinoinflamatuvar eksuda ile dolu, dilate lümenli, kript epitelinde nekroz ile karakterize kript absesi belirgindir. Yüzeyde erezyon ve eksuda da görülebilir. Kriptlerde destrüksiyon ve distorsiyonla goblet hücre popülasyonu ve müsin içeriği azalmıştır. Büyümüş, hiperkromatik, çok sayıda mitoz içeren, oluşan hasara cevap olarak artmış epiteliyal proliferasyonun göstergesi olan reaktif epiteliyal değişiklikler izlenebilir. Lamina propria da üniform bir dağılım gösteren lenfosit, plazma hücresi ve eozinofil lökositlerden oluşan iltihabi infiltratta vardır. Ülser veya rüptüre kriptler çevresinde yabancı cisim dev hücreleri bulunabilir. Muskularis mukozada hipertrofi görülebilir. Çok şiddetli hastalık dönemlerinde yüzeyel submukozada görülen kronik inflamasyon dışında submukoza normaldir. Derin submukoza ve kas tabakası tutulumu izlenmez.

Düşük derecede aktif dönemde mukozadaki akut iltihabi hücre infiltrasyonu ve kript absesi daha az belirgindir. Goblet hücre sayısı ve müsin içeriği normale dönmeye başlamıştır. Reaktif epiteliyal değişiklikler epiteliyal proliferasyonun meydana geldiği kript tabanında belirgindir. Lenfosit ve plazma hücreleri azalma ile yamasal tarzda kronik iltihabi infiltrasyon vardır. Eozinofiller artmış olabilir. Kriptlerde distorsiyon bulunur.

İnaktif dönemde aktif inflamasyon yoktur. Kronik iltihabi infiltrat çoğu eozinofillerden oluşmak üzere uzun dönem bulunur. Kript sayısında azalma, mukozadaki atrofi ile muskularis mukoza ve yüzey epiteli arasındaki mesafede azalma izlenir. İnaktif dönemde kript epitelinde paneth hücre metaplazisi, artmış epiteliyal mitoz ve kas tabakasının kalınlığında artma görülebilir.

## **AKTİF DİFFÜZ KOLİTİS**

Sıklıkla aktif fazda tedavi edilmemiş ülseratif kolitiste görülür (36). Dokunun tümünde aynı derecede değişiklik vardır. Mukozanın lüminal sınırı düzensizdir. Lamina propriadan submukozanın yüzeyel tabakasına kadar ilerleyen artmış sayıda kronik iltihabi hücreler bulunur. Kriptit veya kript absesi sıklıkla izlenir. Goblet hücrelerinde ve müsin içeriğinde azalma vardır.

Diffüz aktif kolitis, Crohn hastalığında ve infeksiyöz kolitiste de gelişebilir. Mukozanın 1/5 alt kısmında artmış sayıda plazma hücresinin bulunması (bazal plazmasitozis) infeksiyöz kolitisten ayırırda yardımcı olabilir.

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada 1993-1998 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderilmiş gastrointestinal sisteme ait lezyonlar geriye dönük olarak kayıt defterlerinden incelenerek spesifik benign gastrointestinal lezyon tanısı almış olan vakalar değerlendirmeye alınmıştır. Benign lezyon tanısı alan vakalar dışında bölümümüze gelmiş herhangi bir patoloji izlenmeyen dokulardan midede korpus ve antrumdan, ince bağırsakta duodenum ve ileumdan, kalın bağırsakta da kolon ve rektumdan kontrol grubu için birer vaka seçilmiştir.

Bölümümüze gelen biyopsi örneklerinin hazırlanması sırasında şu işlemler uygulanmıştır; % 10'luk formalinde tespit edilmiş biyopsi örnekleri artan derecede alkolde suyu alındıktan sonra ksilol'de seffaflandırılmış ve parafine gömülerek bloklanmıştır. Hazırlanan bloklar rotary mikrotomla 5 mikron kalınlıkta kesilerek rutin hemotoksilen+eozin boyasıyla boyanmıştır.

Tespit edilen vakaların camları ve parafin blokları arşivden çıkarılarak bunlar içinden yapılacak immünohistokimyasal çalışmalar için yeterli büyüklükte doku bulunmayan vakalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Tanı almış vakalar ve kontrol için seçilen vakalardan poly lysin'li camlara alınan 5 mikron kalınlığındaki kesitlere aşağıdaki sıra ile kromogranin, gastrin, somatostatin ve vazoaaktif intestinal polipeptid için (Tablo 6) immünohistokimyasal boyama uygulandı.

- 1-60<sup>0</sup>C lık etüvde 2 saat bekletme,
- 2-10 dk. ksilol,
- 3-10 dk. ksilol,
- 4-10 dk. alkol,
- 5-10 dk. alkol,
- 6-Kesitin etrafının elmas uçlu kalemle çizilmesi,



- 7-Fosfat Buffer solüsyon (PBS) ile 2 dk. süre ile yıkama ve kurutma kağıdı ile fazla sıvının alınması
- 8-Primer antikörlerin damlatılarak 30 dk. süre ile bekletilmesi,
- 9-PBS ile yıkama ve fazla sıvının kurutma kağıdı ile alınması
- 10-Link (Linking Reagent, Biotinylated anti mouse and rabbit immünoglobulins in buffer ) damlatılarak 20 dk. bekletilmesi,
- 11-PBS ile yıkama ve fazla sıvının kurutma kağıdı ile alınması,
- 12-Label (Labelling Reagent, Streptavidin Alkaline Phosphatase Labelled in buffer) damlatılarak 20 dk. bekletilmesi,
- 13-PBS ile yıkama ve fazla sıvının kurutma kağıdı ile alınması,
- 14-5 ml özel sıvısı içinde 1 tablet eritilerek hazırlanan kromojenden dokuyu kapatacak kadar damlatılarak 20 dk bekletilmesi,
- 15-PBS ile yıkama ve fazla sıvının kurutma kağıdı ile alınması,
- 16-Hematoksilen de 3 dk. tutulması,
- 17-Çeşme suyunda yıkama,
- 18-İmmün mount damlatılarak lamelle kapatılması.

Tablo 6: İmmünohistokimyasal boyama için kullanılan belirleyiciler.

- Kromogranin (Biogenex, monoklonal)
- Gastrin (Biogenex, poliklonal)
- Somatostatin (Biogenex, poliklonal)
- Vazoaktif intestinal polipeptid (Biogenex, poliklonal)

Bu yöntemle boyanan kesitler görüntü alanı 0.44 mm çapta olan Nikon marka mikroskobun 40 büyütme objektifi ile toplam 1 mm'lik alanda (0.44+0.44+0.12) bulunan nöroendokrin hücre sayısı 3 farklı bölgede sayılarak bunların ortalamasının alınması sonucu elde edilen değer 1 mm'de ki nöroendokrin hücre sayısı olarak kabul edilmiştir.

İstatiksel testler tüm gruplarda istatiksel değerlendirme için yeterli vaka sayısı olmadığından uygulanamamıştır.

## BULGULAR

Çalışmada toplam 49 adet hasta grubu ve 6 adet kontrol grubu değerlendirmeye alınmıştır. Kontrol grubunda midede antrum ve korpus, ince bağırsakta duodenum ve ileum, kalın bağırsakta ise kolon ve rektum örnekleri kullanılmıştır. Hasta grubunda ise vakaların 4 tanesi korpus, 9 tanesi antrum, 1 tanesi fundus, 7 tanesi duodenum, 2 tanesi ileum, 5 tanesi kolon ve 21 tanesi rektumdan örneklenmiştir.

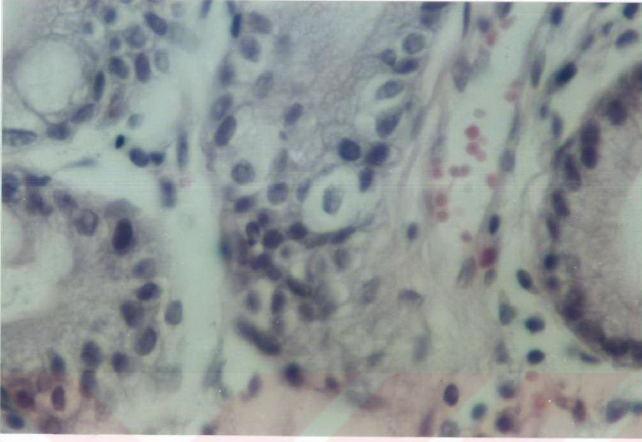
Kontrol grubu yaşları 9-63 arasında olan 3 kadın ve 35-82 arasında olan 3 adet erkek ten alınan biyopsi materyalidir. Hasta grubundaki vakaların 22 tanesi kadın 27 tanesi erkek olup kadınların yaşları 6/365-65 erkeklerin yaşları ise 8/12-82 arasında değişmekteydi (Tablo 7).

Kontrol grubu ve hasta gruplarında glandlarda diğer epiteliyal hücreler arasında yer yer şeffaf sitoplazmalı ve yuvarlak nükleuslu nöroendokrin hücreler olarak değerlendirilen hücreler izlenmiştir (Resim 1).

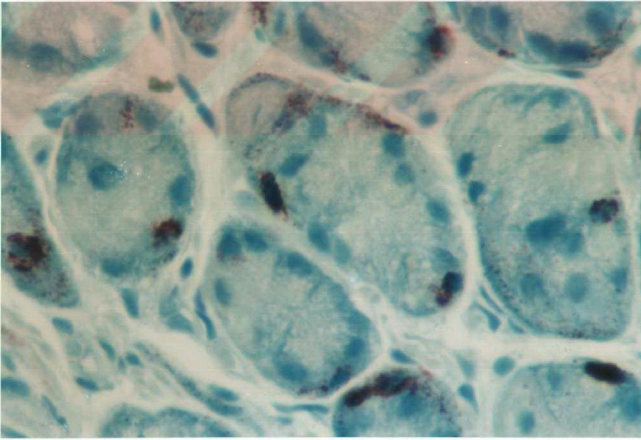
Kontrol grubuna uygulanan immünohistokimya sonucu mide korpusunda kromogranin (Cg) 48.6 (Resim 2), gastrin (G) 0, somatostatin (S) 13.7 (Resim 3), vazoaktif intestinal polipeptid (VIP=V) 0 adet/mm, 0.3, antrumda Cg 25, G 10.3 (Resim 4), S 3, V 0 adet/mm, duodenumda Cg 45, G 1.6, S 2.6, V 0 adet/mm, ileumda Cg 29, G 0, S 1, V 0.66 adet/mm, kolonda Cg 15.3, G 0, S 0, V 0.66 (Resim 5) adet/mm ve rektumda Cg 20.5, G 0, S 0.66 ve V 0 adet/mm olarak sayıldı (Tablo 8).

Vakaların H+E boyalı camları ve immünohistokimyasal çalışmaya ait camları mikroskop ile değerlendirildiğinde (Tablo 9);

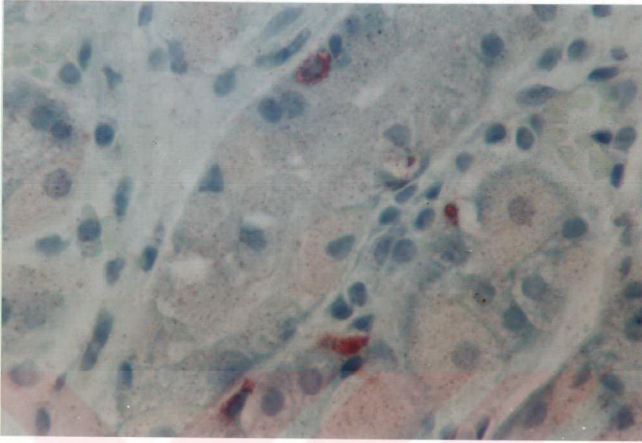
Mideye ait örneklerin ülser tabanı, kronik gastrit, kronik atrofik gastrit, hipertrofik gastrit, hiperplastik polip, reflü gastriti, ksantelazma, gastritis sistika polipozis tanılarıyla rapor edildiği görüldü.



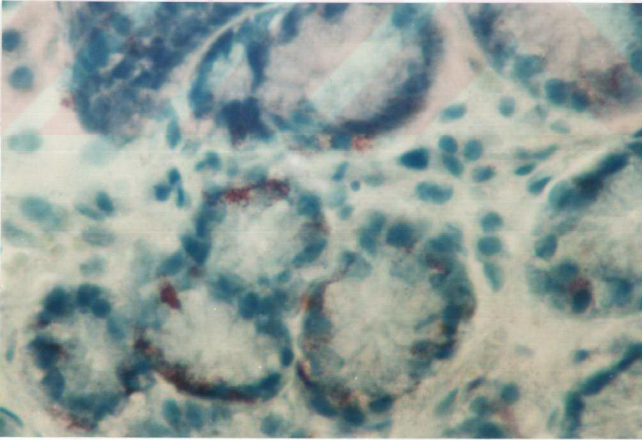
Resim 1:Diğer epitelial hücreler arasında şeffaf sitoplazmalı ve yuvarlak nükleuslu olarak izlenen nöroendokrin hücreler (40 x H+E ).



Resim 2: Kontrol mide korpusunda Cg pozitif nöroendokrin hücreler (40x).



Resim 3: Kontrol mide korpusunda somatostatin pozitif nöroendokrin hücreler (40x).

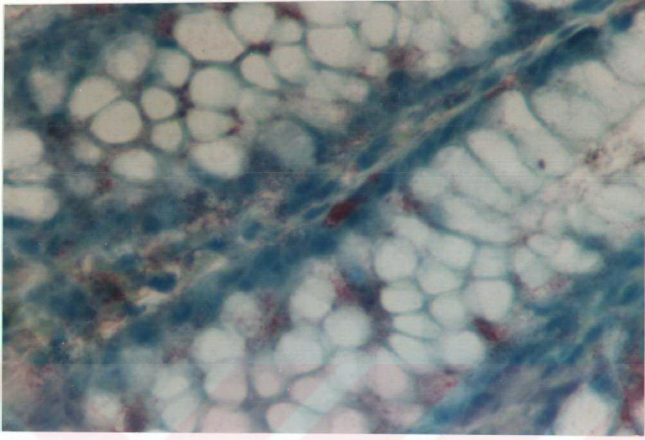


Resim 4: Kontrol mide antrumunda gastrin pozitif nöroendokrin hücreler (40x).

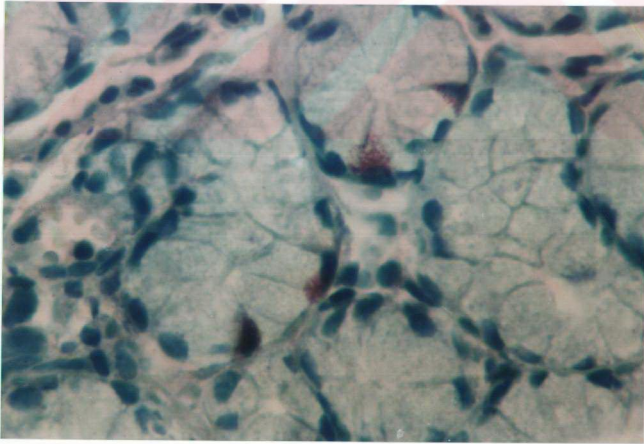
Ülser zemini olarak rapor edilen (vaka 1-2) vakaların biri korpustan diğeri antrumdaki lezyondan örneklenmiş olup bazı dokularda mide mukozasında yüzeysel kayıpla beraber mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonu, lamina propriada fibrozis ve damar proliferasyonu bulunan ülser zemini ile uyumlu bulgular izlendi. İmmünohistokimyasal olarak 1 nolu vakada Cg 0.3, G 0, S 0, V 0.3 adet/mm, 2 nolu vakada Cg 8.6, G 8 (Resim 6), S 1.3, V 0.3 olarak bulundu.

Gastritli 5 hastanın (vaka 3-7) 4 tanesi erkek 1'tanesi kadın olup yaşları 26 - 80 idi. Kronik gastritli 2 hastadan örnekler korpus ve antrumdan, atrofik gastritli hastalarda 1 tanesi korpustan diğerleri antrumdan alınmıştır. Kesitlerde lamina propriada yoğun lenfoplazmositer hücrelerle beraber daha az sayıda nötrofil lökositten oluşan iltihabi hücre infiltrasyonu ve yüzeysel mukus içinde orta yoğunlukta H. pylori, atrofik gastritli hastalarda lamina propriada mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu, glandlarda kayıp, tümünde intestinal metaplazi ve 2 tanesinde paneth hücre metaplazisi izlendi. Vaka 3 de Cg 6.6, G 5, S 2.3, V 0 adet/mm, vaka 4 de Cg 55.3 (Resim 7), G 19.6, S 2.9, V 0.66 Vaka 5'te Cg 3, G 0, S 0.3 (Resim 8), V 0, vaka 6 da Cg 6 (Resim 9), G 3.7, S 1.7, V 0, vaka 7 de Cg 64, G 0, S 2.6 (Resim 10), V 0 adet/mm olarak bulundu.

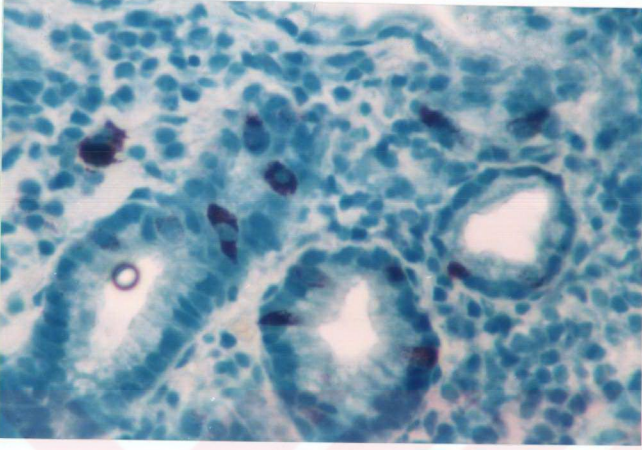
Hipertrofik gastritli 42 yaşındaki kadın hastadan (vaka 8) biyopsi materyali antrumdan alınmıştır. Mikroskopide lamina propriada mononükleer ve nötrofil lökositlerden oluşan iltihabi hücreler, yüzeysel ve gland yapılarında uzama ve genişleme, yüzeysel mukus içinde H. Pylori görüldü. İmmünohistokimyasal olarak Cg 4.6, G 5, S 0 ve V 0 adet/mm idi.



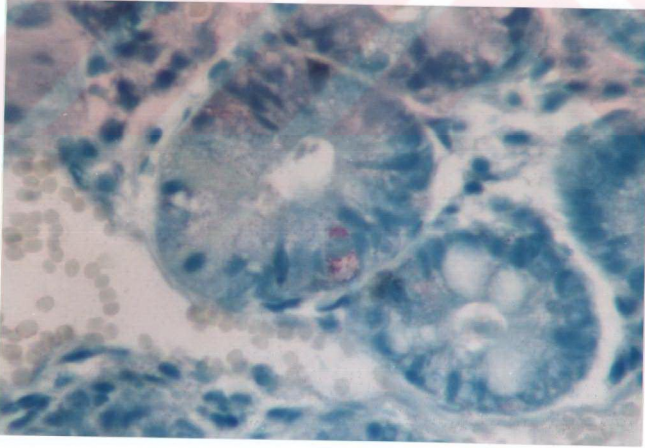
Resim 5: Kontrol kolonda vazoaktif intestinal polipeptid pozitif nöroendokrin hücreler (40x).



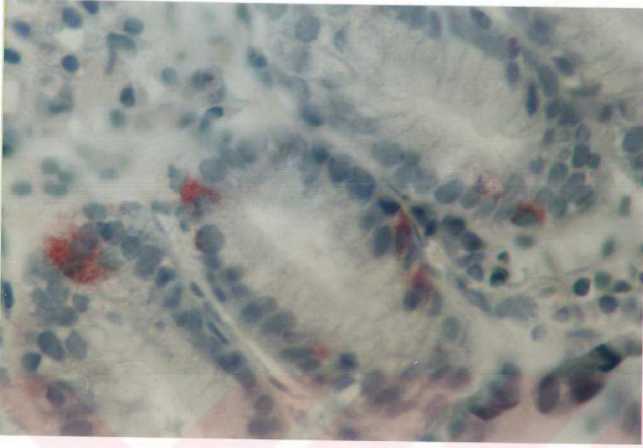
Resim 6: Antrumdaki ülser zemininde azalmış olarak izlenen gastrin pozitif nöroendokrin hücreler (40x).



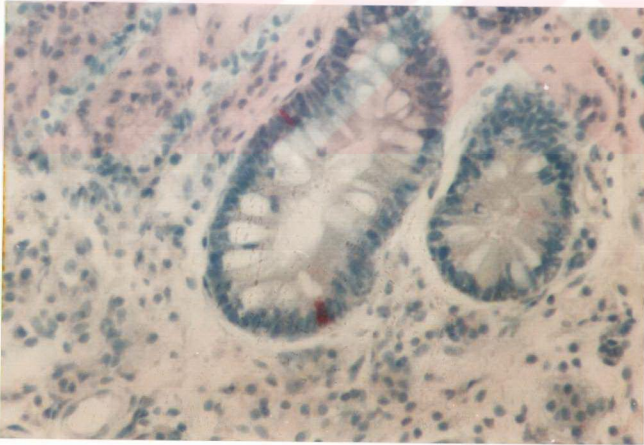
Resim 7: Kronik gastritte antrumda artmış olarak değerlendirilen Cg pozitif nöroendokrin hücreler (40x).



Resim 8: Kronik aktif gastritte mide korpusunda azalmış somatostatin pozitif nöroendokrin hücreler (40x).

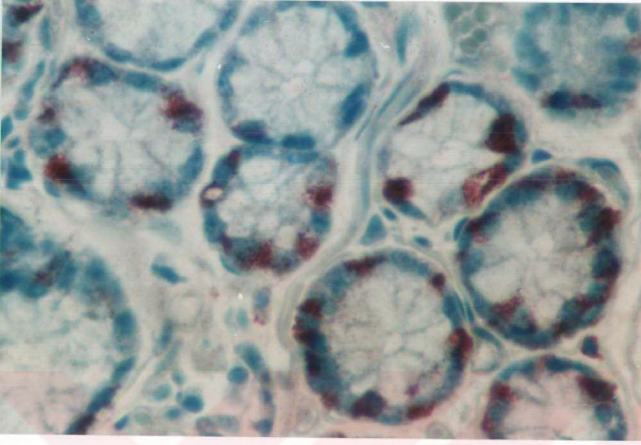


Resim 9: Kronik atrofik gastritte antrumda azalmış Cg pozitif nöroendokrin hücreler (40x).

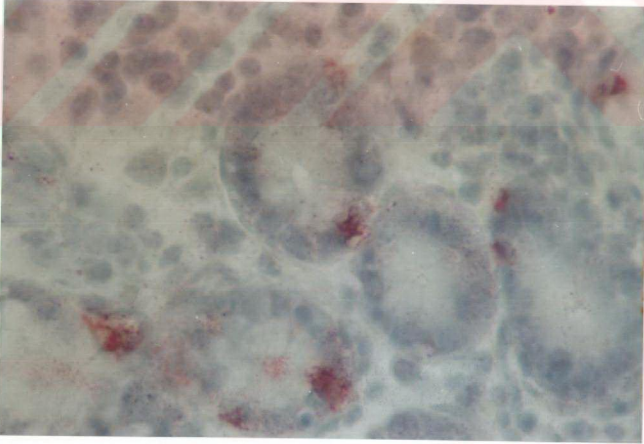


Resim 10: Kronik atrofik gastritte korpusta azalmış somatostatin pozitif nöroendokrin hücreler (40x).





Resim 11: Antrumda yerleşmiş hiperplastik polipte artmış gastrin pozitif nöroendokrin hücreler (40x).



Resim 12: Hiperplastik polipte antrumda artmış somatostatin pozitif nöroendokrin hücreler (40x).

3 adet hiperplastik polip'in (vaka 9-11) hepsi kadın olup yaşları 45-50 arasındadır. Biyopsi materyalinin 2'si antrumdan 1 tanesi fundustan alınmıştır. Histolojik olarak artmış sayıda, bir kısmı genişlemiş ve kistik hal almış glandlar, stromada az sayıda iltihabi hücre ve glandlar arasında muskularis mukozadan uzanmış kas liflerinden oluşan polipoid yapı izlenmiştir. Bunlardan vaka 9 da Cg 43.3, G 0, S 7.6, V 0, vaka 10 da Cg 76, G 60 (Resim 11), S 13, V 0 ve 11 nolu vakada Cg 33.3, G 15.6, S 15 (Resim 12), V 0 adet/ mm idi.

61 yaşında kadın hastanın (12. Vaka) korpusundan alınan biyopsisinde uzamış ve kıvrıntılı hal almış foveolalar, lamina propriada ödem ve mononükleer iltihabi hücrelerde artma bulguları ile reflü gastritis tanısı almıştır. Bu hastada Cg 10.6, G 0, S 3 ve V 0 adet/mm bulundu.

Ksantelazma tanısı alan 65 yaşındaki kadın hastanın (13. Vaka) mide antrumundan alınan dokuda lamina propriada köpüksü sitoplazmalı histiositler ve kronik iltihabi hücreler izlendi. Yapılan PAS boyasında pozitif boyanma görülmüdü. Cg 42, G 19, S 1.7 ve V 0.3 adet/mm olarak değerlendirildi.

Korpusdan örnek alınarak gastritis sistika polipozis tanısı konulan 38 yaşında kadın (vaka 14) hastada bir kısmı ileri derece de genişlemiş gland yapıları, lamina propriada ödem ve kronik iltihabi hücreler görüldü. Yapılan immünohistokimiyada Cg 8.3, G 0, S 2 ve V 0 adet/mm olarak sayıldı.

İnce bağırsağa ait lezyonlar divertikülit, eozinofilik enterit, subtotal villöz atrofi, çöliakla uyumlu bulgular, parsiyel villöz atrofi ve malabsorbsiyonla uyumlu bulgular olarak rapor edilen vakalardır.

Divertikülit tanısı alan 2 vakanın (15-16. Vakalar) birinin yaşı 3 diğerinin yaşı 10 olup ikisinde erkek hastadır. Makroskopik olarak izlenen divertiküller yapıdan hazırlanan kesitlerde ince bağırsağa ait mukoza, submukoza ve serozaya kadar uzanan nötrofil lökosit ve lenfoplazmositer iltihabi infiltrasyonu görülmüştür. İmmünohistokimyasal olarak vaka 15 de Cg 10.6, G 0, S 1.7, V 0 ve vaka 16 da Cg 16.6, G 0, S 1.4 ve V 0 adet/mm olarak izlendi.

Eozinofilik enterit tanısı alan 32 yaşındaki kadın hastada (vaka 17) duodenumdan alınan örneklerde villuslarda kabalaşma, glandlarda sayıca azalma, lamina propriada konjesyon ve eozinofil lökositlerden zengin, histiosit ve lenfositleride içeren iltihabi hücre infiltrasyonu bulundu. Bu vakada Cg 27, G 0.3, S 1.33, V 0.6 adet/mm olarak sayıldı.

Gluten enteropatisi, parsiyel villöz atrofi ve malabsorbsiyonla uyumlu olarak rapor edilen 6 vaka(vaka 18-23) tümü aynı grupta ele alınmış ve bunların hepsi duodenumdan örneklenmiştir. Yaşları 16-53 arasında değişmekte olan 5'i kadın 1 tanesi erkek hasta idi.

Tüm vakalarda benzer mikroskopik görünüm izlenmiş olup villuslarda düzleşme, lamina propriada lenfosit, plazma hücresi, eozinofil lökositlerden oluşan iltihabi hücrelerde artma ve intra epitelial lenfositler görülmektedir. Bir kısmında lenfatiklerde genişleme mevcuttur. Bu vakalara uygulanan immünohistokimyasal belirleyiciler ile vaka 18 de Cg 76.6 (Resim 13), G 0.6, S 3.6, V 0.6, Vaka 19 da Cg 59, G 0, S 0, V 0.3, vaka 20 de Cg 59, G 0, S 4, V 0, vaka 21 de Cg 65.6, G 0, S 7.6, V 0, vaka 22 de Cg 55.6, G 1.3, S 11, V 0 ve vaka 23 de Cg 54.6, G 1.3, S 7 ve V 0.3 adet/mm olarak tespit edilmiştir.

Kalın bağırsağa ait lezyonlar ülseratif kolit, Crohn hastalığı, Hirschsprung hastalığı, juvenil polip, hiperplastik polip, soliter rektal ülser, diffüz aktif kolit, amibik kolit ve intestinal nöronal displazi olarak rapor edilmişlerdir.

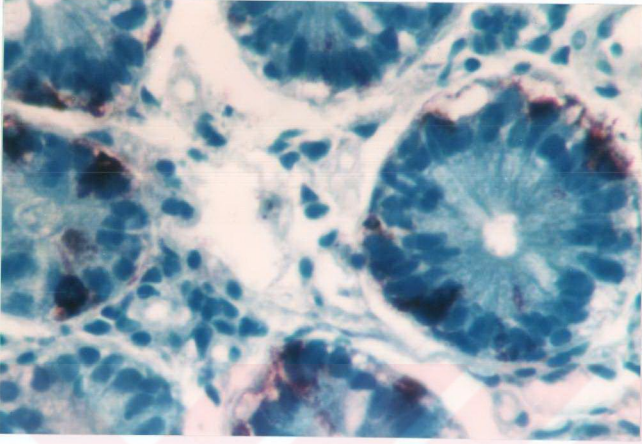
Ülseratif kolit olarak rapor edilerek değerlendirilmeye alınan vakaların 7 tanesi erkek 3 tanesi kadın olmak üzere toplam 10 adettir (vaka 24- 33). Yaşları erkeklerde 40- 82, kadınlarda 48- 56 arasında değişmekteydi. Örnekleme 8 vakada rektumdan 2 vakada kolondan yapılmıştır. Kesitlerde yoğunlukları vakadan vakaya değişmekle beraber lamina propriada lenfosit, plazma hücresi, eozinofil lökosit ve nötrofil lökositlerden oluşan miks iltihabi hücre infiltrasyonu, yer yer kriptit ve kript absesi, kriptelerde goblet hücre kaybıyla beraber düzensizleşme görüldü. İmmünohistokimyasal olarak vaka 24 de Cg 24, G 0, S 1, V 0.33, 25 de Cg 14, G 0, S 0, V 2, 26 da Cg 33.3, G 0, S 0.33, V 0.33, 27 de Cg 31, G 0, S 1.7, V 2 (Resim 14), 28 de Cg 45, G 0, S 1.7,

V 0.3, 29 da Cg 19.6, G 0, S 0.3, V 0.3, 30 da Cg 27, G 0, S 0, V 0, 31 de Cg 27, G 0, S 1, V 0, 32 de Cg 29.3, G 0, S 2, V 0.3, ve 33 de Cg 27.3, G 0, S 0.3, V 0 adet/mm olarak sayılmıştır.

Crohn hastalıklı ikisi de kadın olan (vaka 34-35) 22 ve 50 yaşlarındaki hastalarda biyopsiler kolondan alınmıştır. Bu vakalarda lenfosit, plazma hücresi eozinofil lökosit ve nötrofil lökositten oluşan, muskularis mukoza ve submukozaya doğru ilerlemiş iltihabi hücre infiltrasyonunu ile granülom yapıları dikkati çekmiştir. Vaka 34 de Cg 12.5, G 0, S 0.6, V 0, vaka 35 de Cg 12.3, G 0, S 1.3 ve V 0 adet/mm olarak belirlenmiştir.

Tümü erkek olan rektumdan alınan 4 adet juvenil polip vakasının yaşları 3-9 arasında değişmekteydi (vaka 36-39). Mikroskopik olarak yüzeyinde iltihabi granülasyon dokusu bulunan polipoid yapılarda bir kısmı genişlemiş özellikle rektal bölge epiteli ile benzer epitele sahip glandlar ile stromada mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu belirlendi. İmmünohistokimyasal belirleyicilerle vaka 36 da Cg 34, G 0, S 3.4, V 1.7, 37 de Cg 11.5, G 0, S 1, V 0, 38 de Cg 22.6, G 0, S 1.7, V 0, 39 da Cg 7.3, G 0, S 0.3 ve V 0 adet/mm idi.

Rektumda yerleşen 4 adet hiperplastik polipten 3 tanesi erkek 1 tanesi kadın olup yaşları 30-46 arasında tespit edildi (vaka 40-43). Polipoid yapılarda artmış sayıda normal rektum epiteli ile döşeli bir kısmı hafifçe genişlemiş gland yapıları ve stromada hafif mononükleer iltihabi hücreler izlendi. Nöroendokrin hücreler vaka 40 da Cg 15, G 0, S 0, V 0, vaka 41 de Cg 36.6 (Resim 15), G 0, S 1.3 (Resim 16), V 0, vaka 42 de Cg 21.6, G 0, S 0, V 0, vaka 43 de Cg 34, G 0, S 1 ve V 0 adet/mm olarak sayıldı.



Resim 13: Subtotal villöz atrofide duodeenumda artmış olarak izlenen Cg pozitif nöroendokrin hücreler (40x).



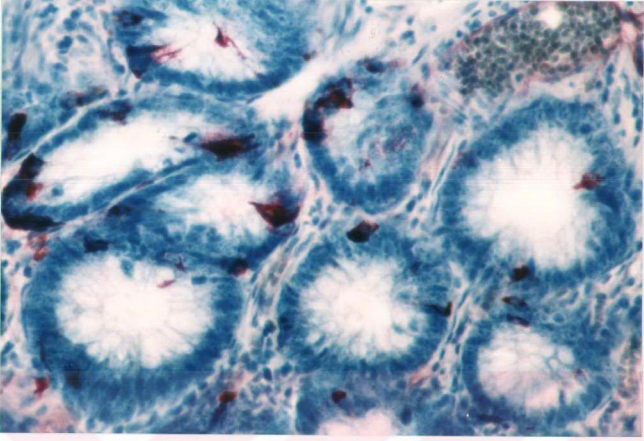
Resim 14: Ülseratif kolitte rektumda artmış vasoaktif intestinal polipeptit pozitif nöroendokrin hücreler (40x).

Soliter rektal ülser tanısı alan 18 yaşındaki kadın hastanın (vaka 44) rektumdan alınan biyopsisinde yüzeyde polimorfonükleer lökositlerden oluşan eksuda ile kolon mukozasında hafif papiller gelişim, lamina propriada iltihabi hücreler de azalma ve bu mesafede fuziform, bir kısmı demetler halinde mezenkimal hücrelerin bulunduğu görüldü. Bu vakada Cg 23, G 0, S 0.66 ve V 0 adet/mm olarak belirlendi.

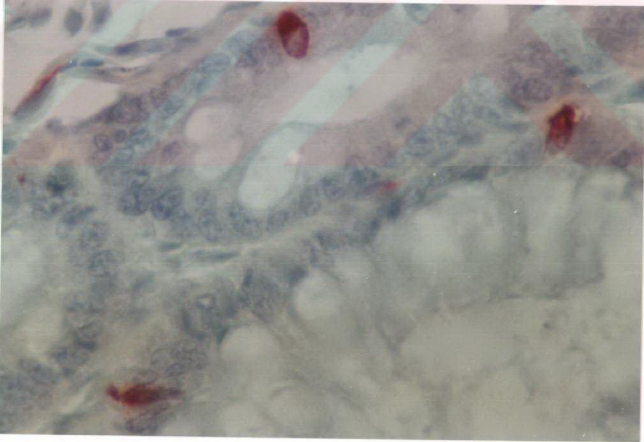
1 adet diffüz aktif kolitli 36 yaşındaki erkek hastada (vaka 45) materyal rektumdan alınmıştır. Mikroskopik olarak rektum mukozası yüzeyinde yoğun eksuda, lamina propriada yer yer gland yapılarını ortadan kaldıran lenfoid foliküller de yapan yoğun mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu tespit edildi. Yapılan immünohistokimiyada Cg 6.7, G 0, S 0.66 ve V 0 adet/mm izlendi.

Amibik kolit olarak rapor edilen hastalardan 1 tanesi 19 yaşında kadın diğeri 33 yaşında erkek olup biyopsi materyali rektumdan örneklenmişti (vaka 46-47). Dokularda lamina propriada iltihabi hücre infiltrasyonu, mukozal yüzeyde eksuda ve bu eksuda içinde Entameoba Histoltica trofozoidleri izlendi. Vaka 46 da Cg 18, G 0, S 3, V 0, Vaka 47 de Cg 21, G 0, S 1.3 ve V 0 adet /mm sayıldı.

8 aylık erkek bebekte (vaka 48) rektum örneklerinde submukozada periferik sinir pleksuslarında hipertrofiyle beraber barsak duvarındaki iki kas tabakası arasında ganglion hücrelerinin görülmemesi sonucu Hirschsprung hastalığı olarak rapor edildi. Cg 10.7, G 0, S 2.7 ve V 0 adet/mm olarak belirlendi.



Resim 15: Rektumdaki hiperplastik polipte artmış Cg pozitif nöroendokrin hücreler (40x).



Resim 16: Hiperplastik polipte rektumda artmış somatostatin pozitif nöroendokrin hücreler (40x).

Kolondan biyopsi alınan intestinal nöronal displazi olarak rapor edilen 6 günlük kız çocukta (vaka 49) submukoza ve kas tabakaları arasında artmış sayıda ganglion hücrelerinin bulunduğu dikkati çekti. Vakada Cg 58.3, G 0, S 6.3 ve V 0.3 adet/mm

TABLO 7 : Değerlendirmeye alınan biyopsi vakaları

Vaka no	Biyopsi No	Yaş	Cinsiyet	Alındığı Bölge	Patoloji rapor sonucu
1	B9301569	45	K	Korpus	Ülser zemini
2	B9401413	61	E	Antrum	Ülser zemini
3	B94-0492	70	K	Antrum	Kronik atrofik gastrit
4	B9500081	80	E	Antrum	Kronik gastrit
5	B9601439	56	E	Korpus	Kronik aktif gastrit
5	B9703905	60	E	Korpus	Kronik atrofik gastrit
7	B9802327	68	E	Korpus	Kronik atrofik gastrit
3	B9700638	42	K	Antrum	Hipertrofik gastrit
9	B9401416	50	K	Fundus	Hiperplastik polip
10	B9501740	51	K	Antrum	Hiperplastik polip
11	B9702096	45	K	Antrum	Hiperplastik polip
12	B9701380	61	K	Korpus	Reflü Gastriti
13	B9701838	65	K	Antrum	Ksantelazma
14	B9702252	38	K	Korpus	Gastritis sistika polipozis
15	B9400807	3	E	İnce bağırsak	Divertikülit
6	B9500544	10	E	İleum	Divertikülit
7	B9400370	32	K	Duodenum	Eozinofilik enterit
8	B9301411	18	E	Duodenum	Subtotal villöz atrofi
9	B9301621	16	E	Duodenum	Çöliak hastalığı ile uyumlu
0	B9400521	20	K	Duodenum	Parsiyel villöz atrofi
1	B9401709	53	E	Duodenum	Malabsorbiyonla uyumlu
2	B9402429	20	K	Duodenum	Parsiyel villöz atrofi
3	B9701946	40	K	Duodenum	Gluten enteropatisi ile uyumlu
4	B9301644	51	E	Rektum	Kronik ülseratif kolit bulguları
5	B9301136	55	E	Rektum	Ülseratif kolit ile uyumlu bulgular
6	B9500404	56	K	Rektum	Aktif ülseratif kolit
7	B9500523	65	E	Rektum	Ülseratif kolit ile uyumlu
8	B9500774	48	K	Retum	Ülseratif kolitis
9	B9502213	40	E	Rektum	Kronik fazda ülseratif kolit
0	B9600885	82	E	Rektum	Ülseratif kolitle uyumlu
1	B9602031	55	K	Kolon	Ülseratif kolit ile uyumlu
2	B9702704	48	E	Kolon	Ülseratif Kolit ile uyumlu
3	B9703811	60	E	Rektum	Ülseratif kolit ile uyumlu bulgular



4	B9302071	50	K	Kolon	Crohn hastalığı ile uyumlu bulgular
5	B9703933	22	K	Kolon	Crohn Hastalığı ile uyumlu bulgular
6	B9500773	9	E	Rektum	Jüvenil polip
7	B9500783	9	E	Rektum	Jüvenil polip
8	B9501853	3	E	Rektum	Jüvenil polip
9	B9703606	6	E	Rektum	Jüvenil polip
0	B9500278	30	K	Rektum	Hiperplastik polip
1	B9600443	36	E	Rektum	Hiperplastik polip
2	B9700943	40	E	Rektum	Hiperplastik polip
3	B9800657	46	E	Rektum	Hiperplastik polip
4	B9400074	18	K	Rektum	Soliter ülser ile uyumlu
5	B9500400	36	E	Rektum	Diffüz aktif kolit
6	B9702698	33	E	Rektum	Amibik kolit
7	B9702911	19	K	Rektum	Amibik kolit
8	B9601076	8/12	E	Rektum	Hirschsprung hastalığı
9	B9802040	6/365	K	Kolon	İntestinal nöronal displazi

**TABLO 8: Kontrol grubuna ait immünohistokimyasal çalışmaların sonuçları**

Alınan Bölge	Kromogranin	Gastrin	Somatostatin	Vazoaktif intestinal polipeptid
Korpus	50.3 adet/mm	0 adet/mm (% 0)	13.7 adet/mm (%27.2)	0 adet/mm (% 0)
Antrum	25 adet/mm	10.3 adet/mm (%41.2)	3 adet/mm (%13)	0 adet/mm (% 0)
Duodenum	45 adet/mm	1.6 adet/mm (%3.5)	2.6 adet/mm (%5.7)	0 adet/mm (% 0)
İleum	29 adet/mm	0 adet/mm (% 0)	1 adet/mm (%3.4)	0.66 adet/mm (%2.2)
Kolon	15.3 adet/mm	0 adet/mm (% 0)	0 adet/mm (% 0)	0.66 adet/mm (%4.3)
Rektum	20.5 adet/mm	0 adet/mm (% 0)	0.66 adet/mm (%3.2)	0 adet/mm (%0)

**TABLO 9: Vakalardaki immünohistokimyasal sonuçlar (adet/mm)**

Vaka no	Kromogranin	Gastrin	Somatostatin	Vazoaktif İntestinal Polipeptid
1.	0.3	0	0	0.3
2.	8.6	8	1.3	0.3
3.	6.6	5	2.3	0
4.	55.3	19.6	2.9	0.66
5.	3	0	0.3	0
6.	6	3.7	1.7	0
7.	64	0	2.6	0
8.	4.6	5	0	0
9.	43.3	0	7.6	0
10.	76	60	13	0
11.	33.3	15.6	15	0
12.	10.6	0	3	0
13.	42	19	1.7	0.3
14.	8.3	0	2	0
15.	10.6	0	1.7	0
16.	16.6	0	1.4	0.4
17.	27	0.3	1.33	0.66
18.	76.6	0.6	3.6	0.6
19.	59	0	0	0.3
20.	59	0	4	0
21.	65.6	0	7.6	0
22.	55.6	1.6	11	0
23.	54.6	1.3	7	0.3
24.	24	0	1	0.33
25.	14	0	0	2
26.	33.3	0	0.33	0.33
27.	31	0	1.7	2
28.	45	0	1.7	0.3
29.	19.6	0	0.3	0.3
30.	27	0	0	0.3
31.	27	0	1	0
32.	29.3	0	2	0.3
33.	27.3	0	0.3	0
34.	12.5	0	0.6	0
35.	12.3	0	0.3	0
36.	34	0	1.4	0.7
37.	11.5	0	1	0
38.	22.6	0	1.7	0
39.	7.3	0	0.3	0
40.	15	0	0	0
41.	36.6	0	7.3	0
42.	21.6	0	0	0

43.	34	0	1	0
44.	23	0	1	0
45.	6.7	0	0.66	0
46.	18	0	3	0
47.	21	0	1.3	0
48.	10.7	0	2.7	0
49.	58.3	0	6.3	0



## TARTIŞMA

Gastrointestinal sistemdeki nöroendokrin hücreler hakkındaki bilgiler 1870'de Heindenhan'ın kromaffin hücre popülasyonunu tespit etmesinden bugüne büyük oranda artma göstermiştir. Birçok intestinal polipeptid hormonun belirlenip bunların kimyasal özelliklerinin ortaya konulabilmesi, bu hormonlar için spesifik antikolar üretilebilmesi, radioimmünoassay metodu ile hormon seviyelerinin doğru olarak belirlenebilmesine ve immünohistokimyasal olarak gastrointestinal sistemde bu hormonlara spesifik endokrin hücrelerin lokalizasyonunun tespit edilmesini sağlamıştır. Ultrastrüktürel çalışmaların immünohistokimyasal çalışmalarla birleştirilmesi nöroendokrin hücreler hakkında daha değerli bilgiler edinilmesine olanak sağlamıştır.

Nöroendokrin hücrelerin bir kısmı rutin H+E boyalarla nükleusa komşu bazale yerleşmiş küçük eozinofilik granüllü, yuvarlak, santral olarak yerleşmiş veziküle nükleuslu, şeffaf sitoplazmalı hücreler şeklinde izlenebilmektedir. Fakat nöroendokrin hücrelerin tamamının bu boya ile belirlenebilmesi histokimyasal, ultrastrüktürel ve immünohistokimyasal belirleyiciler kullanılmaksızın mümkün değildir.

Nöroendokrin hücrelerin tespit edilmesinde histokimyasal olarak sekrete edilen granüllerin değişik komponentlerini ortaya çıkaran gümüş boyaları gibi farklı yöntemler kullanılabilir. Ancak histokimyasal yöntemlerin birçok nöroendokrin hücreyi yeterli olarak boyamaması ve nöroendokrin hücrelerin tipi hakkında çok fazla bilgi vermemesi spesifik immünohistokimyasal tekniklerin kullanılmasını gerekli kılmıştır (2).

Nöroendokrin hücreler tarafından yapılan hormonal ürünler immünohistokimyasal yöntemlerle rahatlıkla tespit edilebilir. Bu metodda doku tespitinde kullanılan fiksatifin cinsi, kullanılan immünohistokimyasal belirleyicinin kontamine olup olmaması, sıcaktan ve ışıktan korunması ile dilüsyonunun uygun olup olmaması boyama öncesi sorun oluştururken yapılan boyama sonrası nöroendokrin hücrelerin sayımı da değerlendirmede önemli bir

sorun oluşturmaktadır.

Değerlendirme için çok değişik yöntemler kullanılmıştır. Bunlar arasında en sık kullanılanlar  $\text{mm}^2$  deki hücre sayısı, bir mikroskop alanındaki hücre sayısı, 8 glanddaki hücre sayısı ve belirli bir mesafedeki mukozada bulunan hücre sayısı söylenebilir (2, 44, 45, 46, 47).

Nöroendokrin hücrelerin sayısı ile ilgili genel kabul görmüş standart bir yöntemin olmaması, fiksasyon için kullanılan maddeler, kesit kalınlığı ve kullanılan boyama teknikleri farklı çalışmalarda bulunan değerleri karşılaştırarak gastrointestinal sistemin değişik bölgelerindeki normal nöroendokrin hücre dağılımının sayısal değerini bulmada sıkıntılara sebep olmaktadır.

Nöroendokrin hücrelerin genel olarak belirlenebilmesi için kromogranin ve nöron spesifik enolaz kullanılabilir. Nöron spesifik enolaz ile alt gastrointestinal sistemdeki nöroendokrin hücrelerin daha az yoğunlukta boyanması kromograninin genel nöroendokrin hücre belirleyicisi olarak kullanılmasında tercih sebebi olmaktadır. Bizim çalışmamızın tamamen gastrointestinal sistemi içermesi, mide ve ince bağırsaktan oluşan vakalarla beraber özellikle kalın bağırsağa ait vakaların büyük kısmının rektumdan örneklenmiş olması genel nöroendokrin hücre belirleyicisi olarak kromogranini tercih etmemize neden olmuştur.

Gastrointestinal sistemde bulunan nöroendokrin hücrelerin sayısını belirlemek için kullanılan kromogranin ile pozitif reaksiyon veren hücrelerin büyük kısmının mukozanın bazal kısmındaki glandları döşeyen epiteliyal hücreler arasında daha az kısmı ise yüzeydeki epiteliyal hücreler arasında, lümenle ilişkisi bulunan veya lümenle ilişkisi izlenmeyen piramidal şekilli hücreler oluşturmaktadır (17, 18, 48). Kontrol grubu ve hastalık grubu vakalarımızdaki kromogranin ile pozitif boyanan hücrelerin büyük kısmı mukozanın bazal kısmına yerleşmiş glandları döşeyen epiteliyal hücreler arasında, çok az sayıda ise yüzeyi döşeyen epiteliyal hücreler arasında, bir kısmı lümenle bağlantılı olarak izlenen piramidal şekilde veya lümenle

bağlantısı olmayan bazal membranın hemen üzerine yerleşmiş hücreler olarak görüldü.

Mide korpusunda nöroendokrin hücrelerin diğer epitelial hücelere olan oranı ratlarda %2 olarak bulunurken insanlarda bu oranın %0.5-1 arasında değiştiği belirtilmektedir (17). Gastrointestinal sistemde proksimal kısmı oluşturan midenin distal kısmı oluşturan kolon ve rektuma göre daha fazla sayıda nöroendokrin hücre bulundurduğu da literatürlerde bildirilmektedir (17, 18). Literatürde kromogranin kullanılarak yapılan çalışmalarda normal değerler olarak mide korpus'undaki nöroendokrin hücre sayısı  $60.5 \pm 20$  adet/mm (18), duodenumda  $17.4 \pm 1.5$  (47) ve  $23.6 (+13.5, -13.6)$  adet/mm (49), ileumda  $23.7 \pm 3.4$  adet/mm (50) ve  $17 \pm 6.1$  adet/mm (46), kolonda  $10.2 \pm 4.1$  adet/mm (46) olarak belirtilmektedir. Kontrol grubu olarak kullandığımız biyopsi materyallerinde mide korpusunda  $48.6 (+15.4, -16.6)$  adet/mm, mide antrumunda  $25 \pm 5$  adet/mm, duodenumda  $45 \pm 15$  adet/mm, ileumda  $27 (+14, - 7)$  adet/mm, kolonda  $15.3 (+1.7, -2.3)$  adet/mm ve rektumda  $23 (+2, -3)$  adet/mm Cg ile pozitif reaksiyon veren nöroendokrin hücre tespit edildi. Bu sonuçlara göre mide korpus ve antrumunda toplam  $73.9$  adet/mm buna karşılık kolon ve rektumda  $38$  adet/mm nöroendokrin hücre ile proksimalde daha fazla sayıda distalde daha az sayıda nöroendokrin hücre bulunduğunu belirten literatürlerle uyumlu olduğu, mide korpusu, duodenum, ileum ve kolondaki kromogranin pozitif nöroendokrin hücre sayısının literatürlerde verilen normal değerlere yakın sayıda olduğu görüldü. Mide antrumuna ait kromogranin ile çalışılmış değer bulunmadığından, yine rektuma ait mm cinsinden normal literatür değeri bulunamadığından kontrol vakalarımızla karşılaştırılamamıştır.

Gastrointestinal sistemde proksimal ve distal kısım arasında nöroendokrin hücrelerde sayısal yönden farklılık olduğu gibi bu bölgeler arasında nöroendokrin hücre tipi yönünden de farklılıklar vardır. Bazı hücreler sadece belirli bölgelerde bulunmaktadır. Örneğin G hücresi mide antrumu ve üst duodenumda, CCK (kolesistokinin), GIP (gastrik inhibitör polipeptid) ve

motilin ince bağırsakta yine substans P yalnızca kalın bağırsakta tespit edilmiştir (2).

Mide korpusunda en yoğun oranı oluşturan nöroendokrin hücre tipinin ECL (enterochromaffin like) hücreler olduğu bildirilmiştir (1, 6, 51, 52). Oransal olarak insanlarda mide fundusunda ECL %40 -60, D<sub>1</sub> (vazo aktif intestinal polipeptid=VIP) %5-10, D (somatostatin) %10-20, EC (enterochromaffin) hücre %5-10 (53) yine mide korpusunda ECL hücreler %35, D hücresi %26, EC hücre %25 ve diğer nöroendokrin hücrelerde % 14'lük bir oranı oluştururken aynı literatürde ratlarda mide korpus mukozasında ECL %65, X %25 ve D hücresi %10 olarak bildirilmektedir (18). Yine ratlarda nöroendokrin hücrelerin %65-70'inin ECL olduğunu belirten değişik literatürler vardır (54, 17). Sayısal olarak ise ECL hücre 30 ±9, D hücresi 22 ± 4, D<sub>1</sub> 9 ± 8, EC 7 ± 5 (51) adet olarak belirtilmektedir. Korpusa ait kontrolümüzde mide korpusunda en yüksek oranı oluşturduğu belirtilen ECL hücre çalışılmamış olup D hücresi'nin 13.7 adet/mm (%28.1) ) ile çalışılan spesifik belirleyiciler içinde en yüksek oranı oluşturduğu görüldü. D hücresi oranca literatüre yakın değerlerde iken, literatürde % 5-10 olarak bildirilen D<sub>1</sub>'e ait pozitiflik korpusa ait kontrol vakamızda izlenmedi.

Mide antrumunda ve duodenumda bulunan G hücresi antrumda daha yoğun duodenumda ise daha az oranda bulunan nöroendokrin hücre tipidir (2, 6, 12, 18, 35, 54). G hücre sayısı normal kişilerde 41-93 adet/mm (33, 55) ve tüm nöroendokrin hücreler içinde %42'lik D hücresi de %13'lük orana sahiptir (4). Antruma ait kontrolümüzde G hücresi sayısı 10.3 (+2.7, -2.3) adet/mm ile tüm nöroendokrin hücreler içinde %41.2'lik oranı kapsamakta olup çalışılan spesifik belirleyiciler içinde literatüre uygun olarak antrumda yüksek oranda değerlendirilmiştir. Bu değer sayıca literatüre uyumlu değilken hem G hücresi hem de %12 oranında bulunan D hücresi oranca literatüre yakın değerlerde bulunmaktadır. Duodenumda ise G hücresi 1.6 (+0.4, -0.6) adet/mm ve %3.2 oranı ile antruma göre daha az sayıda tespit edilmiştir.

Serotonin salgılayan EC hücreler, duodenumda en büyük sayıyı oluşturan hücre grubudur (4, 20, 49, 77). Ayrıca daha az sayıda G ve D hücresi de

bulunmaktadır (4, 12, 20, 49, 77). D hücresi çeşitli literatürlerde normal duodenum mukozasında  $8.1 \pm 2.3$  adet/2.8 mm (56) ve 0.6 - 4.48 adet/mm olmak üzere farklı değerlerde bildirilmektedir. G hücresi 0- 2.1 adet/mm (49) olarak belirtilmektedir. Kontrol duodenum mukozasında G hücresi  $\cong 1.6$  adet/mm ve D hücresi  $2.8 (+0.2, -0.8)$  adet/mm ile literatürde belirtilen değerlerde saptanmıştır.

İleumda bulunan EC hücreler, glukogan salgılayan L hücresi, kolesistokinin salgılayan I hücresi ve D hücresi çoğunluğu oluşturmakta iken bunlar içinde en büyük oranı EC hücreler oluşturmaktadır (6, 20, 50). Sayısal olarak EC hücresi  $10.5 \pm 2.3$  adet/mm (%44.3), D hücresi  $2.3 \pm 0.5$  (%9.7) adet/mm (50), D<sub>1</sub> hücresi ise az sayıda tespit edilmiştir (57). İleumdan alınan kontrol biyopsisinde D hücresi  $1 \cong$  adet/mm (%3.4) ve D<sub>1</sub> hücresi  $\cong 0.66$  adet/mm (%2.2) ile literatüre göre daha az sayıda belirlenmiştir.

Kolonda EC, L, PYY, PP ve D hücreleri, rektumda EC, L ve D hücresi daha fazla sayıda bulunur (20). El-Salhy ve arkadaşlarının literatüründe ise L ve D hücreleri yalnızca inen kolonda tespit edilmiştir (58). Hem kolon hem de rektumda daha fazla sayıda bulunan nöroendokrin hücre tipi ise EC hücrelerdir (9, 20, 58). Kolona ait kontrolümüzde G ve D hücrelerinde boyanma izlenmezken D<sub>1</sub> hücresi 0.66 adet/mm (%4.3) olarak, rektuma ait biyopside ise G ve D<sub>1</sub> hücresinde boyanma izlenmezken D hücresi 0.66 adet/mm (%3.2) olarak izlendi. Kolonda D hücresinin görülmemesi örneklemenin inen kolon dışında bir bölgeden yapılmış olmasını, EC hücre çalışılmadığından sayı ve oranı tespit edilememiş fakat çalıştığımız belirleyiciler ile pozitif reaksiyon veren hücrelerin az olması kolon ve rektumda hakim hücre grubunun EC hücre olabileceğini akla getirmektedir.

Gastrointestinal sistemde çok sayıda hormonun bulunduğu tespit edilmesi bunların sindirim, absorpsiyon ve motilite üzerine önemli fonksiyonlarının olduğunun belirlenmesi ve nonfonksiyonel gastrointestinal bozuklukların bir çoğunda gastrointestinal serum profilinde belirgin sekonder



değişikliklerin görülmesi spastik kolon gibi bir çok fonksiyonel bozukluğun temelinde nöroendokrin hücrelerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Verner Morrison sendromunda sulu diare ve hipokalemi sekrete edilen VIP'e yine çöliak hastalığında görülen diarenin nöroendokrin hücrelerdeki hiperplaziye bağlı gelişebileceği gibi çeşitli hastalıklardaki şikayetlerin bu hücrelerdeki artma veya azalma ile ilişkili olabileceği de belirtilmektedir (59).

Nöroendokrin hücreler değişik hastalıklarda değişik hücre tiplerinde azalma veya artma gösterebilmektedirler. Sheehan sendromunda G hücrelerinde total kayıp, ülseratif kolitiste ve pernisiyöz anemide EC hücrelerde belirgin hipoplazi olabileceği bildirilmektedir (59). G Hücrelerindeki azalma inflamasyonun derecesi ile direkt ilişkili olarak belirtilmektedir (60)

Hücrelerin sayıca artması olan hiperplaziyi değerlendirirken de karşımıza nöroendokrin hücrelerin irregüler bir dağılım göstermesi, hiperplazik mukozanın atrofik veya hipertrofik değişiklikler göstermesi ve morfometrik değerlendirmelerde araştırmacılar arasında önemli farklılıklar olması gibi sorunlar çıkmaktadır.

Hiperplazide genel biyolojik mekanizmalar olarak etkilenen hücre tipinin yaşam süresinin uzaması, belirli hücre tiplerinin proliferative oranının artması ve undiferansiye prekürsör hücrelerin diferansiasyonunda artma söylenebilir (55).

Nöroendokrin hücrelerdeki hiperplazi bulunduğu bölgede daha fazla sayıda bulunabilen hücrelerde, mide korpusunda ECL hücrelerde, antrumda G hücrelerinde, ince ve kalın bağırsaktaki EC'de daha fazla oranda izlenebilmektedir (2, 17, 54, 55).

Genel olarak EC hücreler gastrik ülser, duodenal ülser, kronik gastrit , çöliak hastalığında, apandisit ve intestinal kontraksiyonlar çevresinde; ECL hücreler gastrik ülser, duodenal ülser ve kronik gastritte; G hücresi gastrik ülser, duodenal ülser, pernisiyöz anemi, akromegali, primer hiperparatroidizm, Zollinger Ellison sendromu; D hücresi de gastrik ülser, duodenal ülser ve çöliak hastalığında etkilenebilmektedir (33, 55, 59).

G hücre hiperplazisi primer veya sekonder şekilde oluşabilmektedir (2, 55). Primer hiperplazide belirgin bir sebep tespit edilememiş olup hipergastrinemi, gastrik hiperasidite ve sıklıkla cerrahi tedavi gerektiren peptik ülserle beraber bulunmaktadır. Sekonder G hücre hiperplazisine kronik atrofik gastrit, postrunkal vagatomi sendromu, proton pompası inhibitörleri ve H<sub>2</sub> reseptör blokerlerinin kullanımına bağlı (23) olarak gelişen hipoklorhidri, antroplorik distansiyon, hiperkalsemi, daha az sıklıkta da akromegali ve kronik üremi neden olabilir. Hipoklorhidri durumlarında G hücre hiperplazisine G hücreleri üzerine negatif feedback etki gösteren gastrik asidin azalması sebep olmaktadır (2, 55). Kronik üremide katabolizma ve atılımın etkilenmesine bağlı olarak, akromegalide hipotalamik stimülasyonla, hiperkalsemide ise kalsiyumun etkili bir gastrin sekrete ettirici etkisinin olması sonucu nöroendokrin hücre hiperplazisi geliştiği düşünülmektedir (2, 18).

ECL hücrelerde hiperplazi Zollinger Ellison sendromu, pernisiyöz anemi ve otoimmün atrofik gastrite sekonder olarak gelişmektedir. Her iki durumda da ECL hücreler üzerine kuvvetli trofik faktör olan gastrin'in G hücrelerinden fazla miktarda yapılması sonucu dolaşımdaki miktarının artmasının ECL de hiperplaziye neden olduğu bildirilmektedir (17, 33, 51, 53, 55, 61, 62). Otoimmün atrofik gastritte ise atrofi nedeniyle parietal hücrelerdeki kaybın sebep olduğu gastrik asit miktarındaki azalmaya bağlı negatif feedback mekanizmasının ortadan kalkması ile G hücrelerinden fazla miktarda salınan gastrinin ECL hücreler üzerine olan uyarıcı etkisine bağlıdır (31, 33).

EC hücrelerdeki hiperplazi nonspesifik kronik inflamasyonla etkilenmiş mukozanın daha sonra gelişen reparative aktivitesine bağlı olarak gelişebilmektedir (55).

G, ECL ve EC hücrelerde oluşan bu değişiklikler diğer nöroendokrin hücrelerde daha az sıklıkta meydana gelebilmektedir.

Nöroendokrin hücrelerin önemli bir yönü bu hiperplazilerden displazi veya neoplazi gelişiyor olabilmesidir (2, 17, 44, 45, 52, 54, 55, 59, 60, 62, 63, 64).

Peptik ülserde EC, ECL, G VE D hücrelerinde artma izlenmiştir (32, 35, 59).

Peptik ülserde sık olarak etkilenen ECL ve EC hücreleri çalışılmadığından kesin bir değerlendirilmeye gidilememekle beraber kontrol korpus ve antrum değerlerine göre daha az sayıda Cg, G ve D pozitifliğinin olması ülsere bağlı epitelial hücrelerin kaybı ve akut iltihabi döneme bağlı bir azalmanın gelişebileceğini düşündürmüştür. Antrumdaki vakamızda Cg/G oranının kontrol vakasına göre Cg pozitif hücrelerde azalmaya rağmen G hücre sayısının Cg'e göre daha az azalması Cg/G oranının düşmesine (8.6/8) neden olmuştur. Bu bulgu literatürlerde belirtildiği gibi gastrik ülser çevresindeki G hücrelerinde artma ile uyumlu olarak değerlendirilebilir.

Kronik gastritte özellikle atrofik olanlarda nöroendokrin hücrelerde artma izlenir. Bu artma hem antral bölgedeki G hücrelerinde (18, 31, 33, 34, 61, 65, 66, 67) hem de oksintik bölgedeki ECL hücrelerinde (31, 33, 45, 61, 67, 68, 69) görülebilmektedir. Atrofik bölgedeki asid salgılayan hücrelerin kaybına bağlı asid miktarının azalması ile G hücreleri üzerindeki negatif feedback mekanizmasının kalkması sonucu G hücreleri artmakta, artan G hücrelerinin de ECL hücreler üzerine olan uyarıcı etkisiyle ECL hücrelerde hiperplaziye sebep olmaktadır. Kronik atrofik gastritlerde D ve D<sub>1</sub> hücrelerinde azalma olabilmektedir (66, 69). D hücrelerindeki azalma ile bu hücrenin salgıladığı somatostatinin inhibitör etkisinin kalması da ECL ve G hücrelerindeki artmaya neden olabilir (69).

Çalışmamızda korpustan örneklenen kronik atrofik gastrit tanısı almış vakada Cg (+) hücrelerde hafif artma, D hücrelerinde azalma mevcuttur. Cg'deki artma D hücrelerinden salınan somatostatin'in azalmasına veya antrumdaki G hücrelerinin aktive edici etkisine bağlı olabilir. Antrumdan örneklenmiş iki adet kronik atrofik gastrit tanısı almış vakada hem Cg hem de G hücrelerinde belirgin bir azalma vardır. Bu azalma materyaldeki genel epiteliyal atrofiyle ilişkili olabilir. Kronik gastritli vakada Cg ve G hücrelerinde artış izlenmiş olup bu inflamasyon sonrası gelişen reaktif bir durum ile (postinflamatuar hiperplazi), kronik aktif gastritli vakamızda nöroendokrin hücrelerin sayısının kontrol

vakasına göre daha az sayıda olması da akut inflamasyonun olmasıyla bağlantılı olabilir.

Normalde mukoza bazal kısmında bulunan glandlardaki epiteliyal hücreler arasında daha fazla sayıda izlenen nöroendokrin hücreler gastritlerde yüzeydeki epiteliyal hücreler arasında daha yoğun olarak bulunabilmektedir (63). Vakalarımızın tümünde nöroendokrin hücreler kontrol vakalarında olduğu gibi mukoza bazal kısmında daha fazla sayıda izlenmiştir.

Korpusta meydana gelen psödopilorik metaplazi alanlarında korpusta bulunmayan G hücresi gibi nöroendokrin hücreler izlenebilir (33, 60, 64, 70). Korpustan örneklenen metaplazi gösteren kronik atrofik gastritli vakalarımızda G hücre pozitifliği saptanmamıştır. İntestinal metaplazi alanlarında ince bağırsakta daha yoğun olarak bulunan serotonin, glisentin, motilin ve kolesistokinin salgılayan hücreler midede normalde daha yoğun olarak bulunan nöroendokrin hücrelerle yer değiştirmektedir (70, 71, 72, 73). Kullandığımız spesifik nöroendokrin hücreler içinde yukarıdaki hücrelere ait belirleyici olmadığından metaplazik alanlarda nöroendokrin hücre tipindeki değişimler değerlendirilememiştir.

Hipertrofik gastritle ilgili literatür bulunamamış olup vakamızda kontrol vakasına göre hem Cg hem de G hücresinde azalma dikkati çekmiştir. Bu azalma dokuda akut iltihabi hücrelerinde izlenmesi nedeniyle akut inflamasyona bağlı nöroendokrin hücrelerde azalma olarak yorumlanabilir.

Midedeki polipoid yapılar daha çok antrumda daha az sayıda da oksintik mukozada ortaya çıkmaktadır. 3 adet mide polip vakamızın 2 tanesi antrumda izlenmiştir. Papiller veya tubüler adenomlarda özellikle tubüler alanlarda D ve EC hücreler (74), Oksintik mukozada yerleşmiş soliter polipoid hamartoma uygulanan immünohistokimyasal çalışmada oksintik glandlarda yaygın D hücresi ve pylorik glandlara sınırlı G hücresi (75) ve fundusta yerleşmiş 6 adet soliter gastrik polipte D hücrelerinde artma, daha az sayıda EC ve glisentin pozitif hücre (76) izlenmiştir. Vakalarımızdan fundusta yerleşmiş olan polipte Cg ve D hücrelerinde artma izlenmezken antrumda bulunanlarda Cg, G ve D ile

pozitif reaksiyon veren hücrelerde literatürlerle uyumlu olarak artma bulunmuştur. Her 3 vakada da D<sub>1</sub> pozitifliği görülmemiştir.

Hormon çalışmasıyla ilgili literatür bulunamayan reflü gastriti, ksantelazma ve gastritis sistika polipozis vakalarından reflü gastriti tanısı alan bir vakamızda immünohistokimyasal olarak hem Cg hem de D hücrelerinde belirgin bir azalma dikkati çekerken G ve D<sub>1</sub> ait bir pozitiflik izlenmemiştir. Ksantelazmada kontrol vakasına göre Cg normal, G hücrelerinde ve D<sub>1</sub> hücrelerinde artma, D hücrelerinde ise azalma mevcuttur. Gastritis sistika polipozis vakasında ise Cg de belirgin bir azalma varken diğer belirleyiciler kontrol vakasına yakın olarak değerlendirilmiştir.

Özellikle Meckel divertikülünden gelişen karsinoid tümörlerde yapılan immünohistokimyasal çalışmada Cg ve serotonin pozitif hücrelerde belirgin bir artma, nadir somatostatin ve VIP pozitifliği izlenmiştir (57). Divertiküler alandan hazırlanan ve divertikülit tablosu izlenen iki vakamızda da Cg pozitifliğinde azalma dikkati çekmiştir. Bu azalma materyalde bulunan akut iltihabi hücreleri içeren inflamasyona sekonder olabilir.

Duodenumdan örneklenen eozinofilik enterit vakasında Cg, G, D ve D<sub>1</sub> ile reaksiyon veren hücre sayısı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında azalmış olarak değerlendirilmiştir. Bu azalma yoğun eozinofil bulunmasına sekonder bir gelişme olarak yorumlanabilir. Bu konuyla ilgili literatür bulunamamıştır.

İnce bağırsak mukozasında villus kaybı ile giden çöliak hastalığı ve malabsorbsiyonlarda nöroendokrin hücrelerin çeşitli tiplerinde değişiklikler olabilmektedir. Bu değişiklikler hastanın tedavi alıp almaması ve diyet uygulanıp uygulanmaması ile değişebilmektedir. Cg ile yapılan çalışmalarda Cg pozitif hücrelerde artma izlenmiştir (46, 47, 49). Spesifik hücre tiplerine baktığımızda tedavi almayan veya diyet uygulanmayan hastalarda CCK (56, 77) ve serotonin (33, 49, 55, 59, 77) arttığı, motilinde ve gastrinde belirgin bir değişim olmadığı (49, 77) belirtilmektedir. Somatostatinde ise azalma (77), değişiklik olmaması (49) ve artma (59, 77) olabileceğini belirten farklı bilgiler mevcuttur. Nöroendokrin hücrelerde belirli hücre tiplerindeki bu artma, kronik

inflamasyona bağlı nonspesifik selektif proliferasyon sonucu olmaktadır (33, 47, 49, 77). Villuslarda atrofi bulguları bulunan vakalarımıza baktığımızda tümünde Cg boyanmasında artma izlenmiştir. Somatostatin ise bir vaka dışında artmış olarak değerlendirilmiştir. Gastrinde ve VIP'de önemli bir değişiklik mevcut değildir. Tüm bu bulgular literatür bulguları ile uyumlu bulunmuştur.

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında nöroendokrin hücre hiperplazisi izlenebilmektedir (46, 50, 58, 78). Bu hiperplazi, hem Crohn hastalığında hem de ülseratif kolitiste daha çok EC hücrelerde olmaktadır (50, 58). Crohn'da PYY ve PP hücrelerinde azalma (58) ve D hücrelerinde değişiklik olmadığı belirtilmektedir (50, 58). Nöroendokrin hücrelerde görülen bu artma mukozal hasara cevap olarak genel reaktif hiperplazi sonucu oluşmaktadır (46, 50). İnflamasyonun şiddetli veya hafif olması durumunda nöroendokrin hücrelerde istatistiksel olarak belirgin bir fark tespit edilmemiştir (58). Crohn ve ülseratif kolitiste EC hücrelerin hiperplazisine bağlı artan serotonin'in düz kas hücreleri üzerine olan uyarıcı etkisi ile kolonik kontraksiyonlarda azalma ve intraluminal basıncın artmasında, Crohn'da azalmış PYY ve PP miktarının absorpsiyonun azalıp sekresyonun artmasında rol oynayabileceği bildirilmektedir (58). Değişik evrelerde izlenen ülseratif kolit'li 9 vakamızdan 7 tanesinde literatürle uygun olarak Cg pozitifliğinde belirgin artma izlenmiştir. D hücresinde ise sadece 2 vakada hafif artma görülmüştür. Crohn hastalığı olarak rapor edilen 2 vakada Cg'de değişme izlenmezken hem Crohn hem de ülseratif kolitiste G ve D<sub>1</sub> hücre sayısı kontrol ile aynı değerlerde tespit edilmiştir.

Kalın bağırsağa ait jüvenil polip, hiperplastik polip, soliter rektal ülser, amibik kolit, Hirschsprung hastalığı ve intestinal nöronal displazi vakalarındaki nöroendokrin hücre değişikliğini değerlendiren çalışmayla ilgili literatür bulunamamıştır.

Jüvenil polip tanısı alan 4 vakadan 2'sinde Cg'de , 3'ünde somatostatinde ve 1 tanesinde VIP'te artma izlendi. Diğer 2 vakada Cg azalmışken 1 tanesinde somatostatinde azalma dikkati çekti. Tüm vakalarda gastrin ve 3 vakada da VIP kontrol grubunda olduğu gibi bulunmuştur.

Hiperplastik polip vakalarında Cg pozitif nöroendokrin hücre sayısında 2 tanesinde belirgin 1 tanesinde hafif artma ve 1 tanesinde de azalma izlendi. Cg'de artmanın bulunduğu vakalardan 1 tanesinde belirgin 1 tanesinde hafif somatostatin artışı bulunurken diğer vakada kontrol grubuna göre azalma bulunduğu tespit edildi. 1 vakada ise hem Cg hem de Somatostatinde azalma saptandı. Gastrin ve VIP ile pozitif reaksiyon veren nöroendokrin hücre 4 vakada da izlenmedi.

Jüvenil polip ve hiperplastik polip vakalarımızın büyük kısmında değişik oranlarda izlenen Cg artışı genel rejeneratif gelişme ile bağlantılı olabileceği düşünülürken gastrointestinal mukozal proliferasyonu inhibe edici etkisi olan (26) somatostatin'deki artma normal histoloji dışında oluşan polipoid gelişimlerin durdurulmasına veya büyümesinin azaltılmasına yönelik bir yükselme olarak değerlendirilebilir.

Soliter rektal ülser vakasında Cg de hafif artma, somatostatinde hafif azalma izlenirken diğer belirleyiciler ile kontrol grubuna yakın değerler elde edilmiştir.

Cg de azalmanın izlendiği diffüz aktif kolitisli hastada somatostatin, gastrin ve VIP normal değerlerde bulunmuştur. Cg azalma yoğun inflamasyonla ilişkili olabilir.

Rektumdan alınan örnekle amibik kolit tanısı alan 2 vakamızda da Cg normal değerlere yakın iken 1 vakada daha yüksek olmak üzere somatostatinde artma dikkati çekti. Gastrin ve VIP pozitifliği 2 hastada da izlenmemiştir.

Hirschsprung hastalığında Cg azalırken somatostatin artmıştır. Gastrin ve VIP'e ait immünohistokimyasal belirleyiciler ile reaktivite görülmemiştir.

Artmış sayıda ganglion hücresinin bulunması ile karakterize intestinal nöronal displazide Cg ve somatostatinde belirgin derecede artmanın bulunduğu dikkati çekmiştir. Bu hastalıkta görülen semptomların özellikle somatostatin'in artışına bağlı olabileceği düşünülebilir.

## SONUÇLAR

Bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

- 22'si kadın 27'si erkek toplam 49 vaka çalışmaya dahil edilmiştir.
- Kadınların yaşı 6/365-65, erkeklerin yaşı 8/12-82 arasında değişmekteydi.
- Bu vakaların 1 tanesi mide fundusundan, 4 tanesi mide korpusundan, 9 tanesi mide antrumundan, 7 tanesi duodenumdan, 2 tanesi ileumdan, 5 tanesi kolondan ve 21 tanesi rektumdan örneklenmiştir.
- GİS'de diğer epitelial hücreler arasında nöroendokrin hücrede bulunmaktadır.
- Nöroendokrin hücreler H-E boyalı camlarda şeffaf sitoplazmalı olarak nadiren izlenebilmektedir. Fakat doğru olarak değerlendirmek için immünohistokimyasal yöntemler faydalı olmaktadır.
- Genel nöroendokrin hücre belirleyicisi olan kromograninle GİS'in tüm bölgelerinde nöroendokrin hücrelerin bulunduğu tespit edilmiştir.
- GİS'in proksimalinde distale göre daha fazla sayıda nöroendokrin hücre bulunmaktadır.
- Çalıştığımız spesifik nöroendokrin hücre belirleyicileri arasında mide korpusunda somatostatin, mide antrumunda gastrin, duodenumda somatostatin, kolonda vazoaktif intestinal polipeptid ve rektumda somatostatin daha fazla tespit edilmiştir.
- Kontrol ve hasta grubundaki vakalar beraber değerlendirildiğinde spesifik nöroendokrin belirleyicilerle gastrin'in mide antrumunda ve duodenumda, somatostatin ve vazoaktif intestinal polipeptidin mide, ince bağırsak ve kalın bağırsakta bulunduğu belirlenmiştir.
- Nöroendokrin hücreler mukozanın alt kısmında daha yoğun olarak saptanmaktadır. Bunların bir kısmı lümenle bağlantı gösterirken bir kısmında lümenle bağlantı izlenememektedir.
- Çalışılan benign GİS benign lezyonlarında nöroendokrin hücrelerde sayıca artma veya azalma şeklinde bir değişiklik olduğu dikkati çekmektedir.



- Peptik ülserde korpusta kromogranin, gastrin ve somatostatinde azalma, antrumda hem kromograninde hem de gastrinde azalma görülmekle beraber kromogranin/gastrin oranında kontrol vakasına göre artma bulunmaktadır.
- Kronik atrofik gastritte korpusta kromograninde hafif artma ve somatostatinde azalma, antrumda kromogranin ve gastrinde azalma, kronik gastritte kromogranin ve gastrinde artma izlenirken kronik aktif gastritte nöroendokrin hücreler azalmış olarak saptanmıştır
- Hipertrofik gastritte kromogranin ve gastrin azalmıştır.
- Midedeki hiperplastik poliplerden antrumdakilerde kromogranin, gastrin ve somatostatinde artış görülmüştür.
- Reflü gastritte kromogranin ve somatostatin azalmıştır.
- Ksantelazmada gastrin ve vazoaktif intestinal polipeptid artmış somatostatin azalmıştır.
- Gastritis sistika polipoziste kromogranin azalmış olarak saptanmıştır.
- Divertikülitte kromogranin azalmış olarak değerlendirilmiştir.
- Eozinofilik enteritte kromogranin, gastrin, somatostatin ve vazoaktif intestinal polipeptid kontrol vakasına göre daha az sayıda saptanmıştır.
- Villuslarda atrofi bulguları bulunan vakalarda duodenumda kromogranin ve somatostatin artmıştır.
- Ülseratif kolitiste kromogranin ve somatostatinde artma belirlenmiştir.
- Crohn hastalık tanısı alan vakalarımızda çalışılan belirleyicilerle nöroendokrin hücrelerde değişiklik bulunmamıştır.
- Jüvenil polipte kromogranin, somatostatin ve vazoaktif intestinal polipeptidde artış görülmüştür.
- Kalın bağırsaktaki hiperplastik poliplerde kromogranin ve somatostatinde artış olabilmektedir.
- Soliter rektal ülserde kromograninde artma somatostatinde azalma izlenmiştir.
- Amibik kolitiste somatostatin sayıca artmıştır.

- Hirschsprung hastalığında kromogranin azalmış somatostatin artmış olarak tespit edilmiştir.
- İntestinal nöronal displazide kromogranin ve somatostatinin kontrol vakasına göre belirgin olarak arttığı dikkati çekmiştir.



## ÖZET

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında 1993- 1998 yılları arasında gastrointestinal sistemin değişik bölgelerinde benign lezyon tanısı almış olan vakalar çalışma için belirlendi. Toplam 49 vakadan 22 tanesi kadın 27 tanesi erkek olup kadınların yaşları 6/365- 65 ve erkeklerin yaşları 8/12-82 arasında değişmekteydi. Ayrıca yaşları 9-63 arasında değişen midede korpus ve antrum, ince bağırsakta duodenum ve ileumdan yine kalın bağırsaktan kolon ve rektumdan kontrol vakaları seçildi.

Kontrol ve çalışma grubundaki vakalara immünohistokimyasal olarak genel nöroendokrin hücre belirleyici kromogranin, spesifik nöroendokrin hücre belirleyici gastrin, somatostatin ve vazoaktif intestinal polipeptid uygulandı. Sonuçlar mm/adet olarak sayıldı.

Bulunan değerler kontrol grubu ve literatür bilgileri eşliğinde değerlendirmeye alındığında gastrointestinal sistemin tüm bölgelerinde sayısı ve tipi değişmekle beraber nöroendokrin hücrelerin bulunduğu ve bu hücrelerin değişik hastalıklarda sayıca artma veya azalma gösterebildiği saptandı.

**Anahtar kelimeler:** Gastrointestinal sistem, benign lezyon, immünohistokimya, kromogranin, gastrin, somatostatin, vazokatif intestinal polipeptid.

## KAYNAKLAR

- 1-Delellis RA, Dayal Y. Neuroendocrine System. In Sternberg SS (ed): Histology for Pathologist, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; pp 1133-1152.
- 2-Lewin KS. The endocrine cells of the gastrointestinal tract, The Normal Endocrine cells and their hyperplasias. Pathology Annual, 1986; 21: 1-27.
- 3-Buchan AMJ, Sikora LKJ, Levy JG, McIntosh CHS, Dyck J, Brown JC. An immunohistochemical investigation with monoclonal antibodies to somatostatin. Histochemistry, 1985; 83: 175-180.
- 4-Kubben FJGM, Bosman FT. Proliferative activity of gastric and duodenal endocrine cells in the rat. Histochemistry, 1989; 92: 325-329.
- 5-Sidhu GS. The endodermal origin of digestive and respiratory tract APUD cells. Am J Pathol, 1979; 96 (1): 5-17.
- 6-Bishop AE, Polak JM. Pathology. Bailliere's Clinical Gastroenterology, 1996; 10: 558-569.
- 7-Tsumuraya M, Nakajima T, Morinaga S, Shimasota Y, Suzuki M, Yamaguchi K. Morphological variation of immunoreactive cells positive to cholecystokinin 33 (10-20) and gastrin 34 (1-15) in human duodenum. Cell Tissue Res, 1986; 244: 519-525.
- 8-Buffo R, Capella C, Fontana P, Usellini L, Solcia E. Types of Endocrine Cells in the Human Colon and Rectum. Cell Tiss Res, 1978; 192: 227-240.
- 9-Cristina ML, Lehy T, Zetioun P, Dufougenay F. Fine structural classification and comparative distribution of endocrine cells in normal human large intestine. Gastroenterology, 1978; 75: 20-28.
- 10-Shamsuddin AM, Phelps PC, Trump BF. Human large intestinal epithelium. Human Pathology, 1982; 13: 790-803.
- 11-Moxey PC, Trier JS. Endocrine Cells in the human fetal small intestine. Cell Tiss Res, 1977; 183: 33-50.

12-Track NS, Creutzfeldt C, Litzenger J, Neuhoff C, Arnold R, Creutzfeldt W. Appearance of gastrin and somatostatin in the human fetal stomach; Duodenum and Pancreas. *Digestion*, 1979; 19: 292-306.

13-Stachura J, Krause WJ, Jivey KJ. Ultrastructure of endocrine-like cells in lamina propria of human gastric mucosa. *Gut*, 1981; 22: 534-541.

14-Facer P, Bishop AE, Lloyd RV, Wilson BS, Hennessy RJ, Polak JM. Chromogranin: A Newly recognized marker for endocrine cells of the human gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 1985; 89: 1366-73.

15-Hörsch D, Weihe E, Müller S, Hancke E. Distribution and coexistence of chromogranin A-, serotonin- and pancreastatin -like immunoreactivity in endocrine-like cells of the human anal canal. *Cell Tissue Res*, 1992; 268: 109-116.

16-Grube D, Bargsten G, Çetin Y, Yoshie S. Chromogranins in mammalian endocrine cells: their distribution and interrelations with related amines and peptides. *Arch Histol Cytol*, 1989; 52 (suppl): 91-98.

17-Håkanson R, Chen D, Tielemans Y, Anderson K, Ryberg B, Sundler F, Mattson H. ECL cells: Biology and Pathobiology. *Digestion*, 1994; 55 (suppl 3) : 38-45.

18-Simonsson M, Ericksson S, Håkanson R, Lind T, Lönroth H, Lundell L, O'connor DT, Sundler F. Endocrine cells in the human oxyntic mucosa: A Histochemical study. *Scandinavian Journal of gastroenterology*, 1988; 23: 1089-1099.

19-Polak JM, Pearse GE, Heath CM. Complete identification of endocrine cells in the gastrointestinal tract using Semithin -thin sections identify motilin cells in human and animal intestine. *Gut*, 1975; 16: 225-229.

20-Sjolund K, Sanden G, Håkanson R, Sundler F. Endocrine cells in human intestine: An immunocytochemical study. *Gastroenterology*, 1983; 85: 1120-30.

21-Tateishi R. Argentaffin granules in endocrine cells in human duodenal mucosa. *Arch Pathol*, 1975; 99: 220-224.

22-Takiyyudin MA, Cervenka JH, Pandian MR, Stuenkel CA, Neumann HPH, O'cannar DT. Neuroendocrine sources of chromogranin-A in normal man: Clues from selective stimulation of endocrine Glands. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1990; 71: 360-369.

23-Sundler F, Ekblad E, Hakanson R. The Neuroendocrine system of the gut-an update. *Acta Oncologia*, 1991; 30: 419-427.

24-Bargsten G, Grube D. Serotonin storage and chromogranins: An Experimental study in rat gastric endocrine cells. *The Journal of Histochemistry and cytochemistry*, 1992; 40: 1147-1155.

25-Henderson AR, Tietz NW, Rinker AD. Gastric, pancreatic and intestinal function. In Burtis CA, Ashwood ER (ed): *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996; pp 593-616.

26-Lamers CBHW. Clinical and pathophysiological aspect of somatostatin and the gastrointestinal tract. *Acta Endocrinologica*, 1987; 286 (suppl): 19-25.

27-Cheng H, Leblond CP. Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. V. Unitarian theory of the origin of the four epithelial cell types. *Am J Anat*, 1974; 141: 537-549.

28-Lehy T. Self replication of somatostatin cells in the antral mucosa of rodents. *Cell Tissue Kinet*, 1982; 15: 495-505.

29- Lanza FL. Benign and malignant tumors of the stomach other than carcinoma. In Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE (ed): *Bockus Gastroenterology*, Vol 1, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995; pp 841-858.

30-Woldum HL, Brenna E. Non proliferative capacity of endocrine cells of the human gastrointestinal tract. *Histochemical Journal*, 1996, 28: 397.

31-Owen DA. Stomach. In Sternberg SS (ed): *Diagnostic Surgical Pathology*, vol 2, 2<sup>nd</sup> ed. New-York: Raven Press, 1994; pp 1279-1310.

32-Rosai J: *Ackerman's Surgical Pathology*, Vol 1, 8<sup>th</sup> ed. St Louis: Mosby, 1990; pp 589-814.

33-Lechago JG. Stomach and duodenum. In Damjanov I, Linder J (ed): Anderson's Pathology, Vol 2, 10<sup>th</sup> ed. St Louis: Mosby Year Book, 1996; pp 1661-1707.

34-Crawford JM. The gastrointestinal tract. In Cotran RS, Kumar V, Robbins SL (ed): Robbins Pathologic Basis of Diseases, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994; pp 755-830.

35-Heatly RV, Wyatt JI. Gastritis and duodenitis. In Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE (ed): Bockus Gastroenterology, Vol 1, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995; pp 635-655.

36-Petras RE. Nonneoplastic intestinal disease. In Sternberg SS (ed): Diagnostic Surgical Pathology, vol 2, 2<sup>nd</sup> ed. New-York: Raven Press, 1994; pp 1311-1370.

37-Mearin ML, Mulder CJJ. Celiac disease (gluten sensitive enteropathy). In Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE (ed): Bockus Gastroenterology, Vol 2, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995; pp 1027-1048.

38-Damjanov I. Small intestine. In Damjanov I, Linder J (ed): Anderson's Pathology, Vol 2, 10<sup>th</sup> ed. St Louis: Mosby Year Book, 1996; pp 1708-1727.

39-Owen DA, Kelly JK. Large intestine and anus. In Damjanov I, Linder J (ed): Anderson's Pathology, Vol 2, 10<sup>th</sup> ed. St Louis: Mosby Year Book, 1996; pp 1741-1778.

40-Lee RG. Benign tumors of the colon. In Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE (ed): Bockus Gastroenterology, Vol 2, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995; pp 1715-1730.

41-Manten HD. Psödo-Obstruction. In Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE (ed): Bockus Gastroenterology, Vol 2, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995; pp 1249-1267.

42-Meyers S. Complications and their management. In Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE (ed): Bockus Gastroenterology, Vol 2, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995; pp 1249-1267.

43-Hamilton RS, Marson BC. Ulcerative colitis. In Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE (ed): Bockus Gastroenterology, Vol 2, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995; pp 1326-1337.

44-Borch K, Stridsberg M, Burman P, Rehfeld JF. Basal chromogranin A and gastrin concentrations in circulation correlate to endocrine cell proliferation in type-A gastritis. *Scand J Gastroenterology*, 1997; 32: 198-202.

45-Bordi C, Annobole B, Azzoni C, Marignani M, Ferrano G, Antonelli G, D'Adda T, D'Ambra G, Fave GD. Endocrine cell of a histological classification. *Journal of Pathology*, 1997; 82: 339-346.

46-Pietroletti R, Blaauwgeers JLG, Taat CW, Simi M. Intestinal endocrine cells in radiation enteritis. *Surgery Gynecology and obstetrics*, 1989; 169: 127-130.

47-Pietroletti R, Bishop AE, Carlei F, Bonamico M, Lloyd RV, Wilson BS, Ceccamea A, Lezoche E, Speranza V, Polak JM. Gut endocrine cell population in coeliac disease estimated by immunocytochemistry using a monoclonal antibody to chromogranin. *Gut*, 1986; 27: 838-843.

48-Robinson C, Dawson I. Immunohistochemical studies of the endocrine cells of the gastrointestinal tract. *J Clin Path*, 1975; 28: 631-635.

49-Moyana TN, Shukoor S. Gastrointestinal endocrine cell hyperplasia in celiac disease: A selective proliferative process of serotonergic cells. *Modern Pathology*, 1991; 4: 419-423.

50-Bishop AE, Pietroletti R, Taat CW, Brummelkamp WH, Polak JM. Increased populations of endocrine cells in Crohn's ileitis. *Virchows Arch (A)*, 1987; 410: 391-6.

51-Bordi C, D'Adda T, Azzoni C, Pilato FP, Caruana P. Hypergastrinemia and gastric enterochromaffin like cells. *Am J Surg Pathol*, 1995; 19 (suppl 1): S8-S19.

52-Rindi G. Clinicopathologic aspect of gastric neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol*, 1995; 19 (suppl 1) : S20-S29.



53-Bordi C, Ferrari C, D'Adda T, Pilato F, Corfagna G, Bertele A, Missole G. Ultrastructural characterization of fundic endocrine cell hyperplasia associated with atrophic gastritis and hypergastrinaemia. *Virchows Arch (pathol Anat)*, 1986; 409: 335-347.

54-Hakanson R, Böttcher G, Sundler F, Vallgren S. Activation and hyperplasia of gastrin and enterochromaffin-like cells in the stomach. *Digestion*, 1986; 35 (suppl): 23-41.

55-Lechago J. Gastrointestinal neuroendocrine cell proliferations. *Human Pathology*, 1994; 25: 1114-1122.

56-Sjölund K, Alumets J, Berg NO, Hakanson R, Sundler F. Duodenal endocrine cells in adult coeliac disease. *Gut*, 1979; 20: 547-552.

57-Ohmori T, Okada K, Arito N, Tabei R. Multiple ileal carcinoids and appendiceal endocrine carcinoma in association with Meckel's diverticulum. *Arch Pathol Lab Med*, 1994 ; 118 : 283-288.

58-El-Salhy M, Danielsson A, Stenling R, Grimellus L. Colonic endocrine cells in inflammatory bowel disease. *Journal of Internal Medicine*, 1997; 242: 413-419.

59-Walter GF, Ratzenhofer M. Disseminated endocrine cells of the gastrointestinal tract and their possible influence on gastrointestinal disease. *Israel J Med Sci*, 1979; 15: 374-381.

60-Bi-fen C, Hong Y. Pathologic features of neuroendocrine cells in paracarcinomatous mucosa of stomach. *Chinese Medical Journal*, 1992; 105: 591-593.

61-Creutzfeldt W, Lomberts R. Inter-relationship between serum gastrin levels, gastric mucosal histology and gastric endocrine cell growth. *Digestion*, 1992; 51 (suppl 1): 76-81.

62-Solcia E, Fiocca R, Villani L, Luinetti O, Capella C. Hyperplastic, dysplastic, and neoplastic enterochromaffin-like cell proliferations of the gastric mucosa. *Am J Surg pathol*, 1995; 19 (suppl 1): S1- S7.

63-Borch K, Renvall H, Liedberg G. Endocrine cell proliferation and carcinoid development: A review of new aspects of hypergastrinaemic atrophic gastritis. *Digestion*, 1986; 35 (suppl 1): 106-115.

64-D'Adda T, Pilato FP, Sivelli R, Azzoni C, Sianesi M, Bordi C. Gastric carcinoid tumor and its precursor lesions. *Arch Pathol Lab Med*, 1994; 118: 658-663.

65-Rode J, Dhillon AP, Papadaki L, Stockbrügger R, Thompson RS, Cotton PB. Pernicious anaemia and mucosal endocrine cell proliferation of the non-antral stomach. *Gut*, 1986; 27: 789-798.

66-Kishimoto S, Kabayashi H, Shimuza S, Kajiyama G, Miyoshi A, Sakurai K. Further study of experimental gastritis in rats: Endocrine and neurocrine profile. *J Clin Gastroenterology*, 1993; 17 (suppl 1): S53-S57.

67-Belaiche J, Delwaide J, Vivario M, Gast P, Louis E, Boniver J. Fundic argyrophil cell hyperplasia in atrophic gastritis: a search for a sensitive diagnostic method. *Acta Gastro Enterologica*, 1993; 56: 11-174.

68-Moyles K, Owen DA, Scudamore CH, Bogoch A. Hypergastrinemia, gastric endocrine cell hyperplasia, and intractable diarrhea. *J Clin Gastroenterology*, 1990; 12: 675-680.

69-Borch K, Renvall H, Liedberg G, Anderson BN. Relations between circulating gastrin and endocrine cell proliferation in the atrophic gastric fundic mucosa. *Scand. J Gastroenterology*, 1986; 21: 357-358.

70-Mingazzini P, Carlei F, Albedi FM, Lezoche E, Covatta A, Speranze V, Polak JM. Endocrine cells in intestinal metaplasia of the stomach. *Journal of Pathology*, 1984; 144: 171-178.

71-Bordi C, Ravazzola M. Endocrine cells in the intestinal metaplasia of gastric mucosa. *Am J Pathol*, 1979; 96: 391-8.

72-Mendelsohn G, Monte SDL, Dunn JL, Yardley JH. Gastric carcinoid tumors, endocrine cell hyperplasia, and associated intestinal metaplasia. *Cancer*, 1987; 60: 1022-1031.

73-Tsutsumi Y, Nagura H, Watanabe K, Yanaihara N. A novel subtyping of intestinal metaplasia of the stomach, with special reference to the histochemical characterizations of endocrine cells. *Virchows Arch (Pathol Anat)*, 1983; 401: 73-88.

74-Ito H, Yokozaki H, Ito M, Tahara E. Papillary adenoma of the stomach. *Arch Pathol Lab med*, 1989; 113: 1030-1034.

75-Carfagna G, Pilato FP, Bordi C. Solitary polypoid hamartoma of the oxyntic mucosa of the stomach. *Pathol Res Practi*, 1987; 182: 326-330.

76-Hara M, Tsutsumi Y, Watanabe K, Suzuki S, Tani N, Miwa T. Solitary gastric polyps in the fundic gland area. *Acta Pathologica Japonica*, 1985; 35: 831-840.

77-Buchan AMJ, Grant S, Brown JC, Freeman HJ. A Quantitative study of enteric endocrine cells in celiac sprue. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1984; 3: 665-71.

78-Greenberg GR, Buchan AMJ, Mcleod RS, Preston P. Gut hormone responses after reconstructive surgery for ulcerative colitis. *Gut*, 1989; 30: 1721-1730.

**Jüri Başkanı**  
**UYGUNDUR**  
Adı soyadı (İmza)

**Jüri Üyesi**  
**UYGUNDUR**  
Adı soyadı (İmza)

**Jüri Üyesi**  
**UYGUNDUR**  
Adı soyadı (İmza)



**Jüri Üyesi**  
**UYGUNDUR**  
Adı soyadı (İmza)

**Jüri Üyesi**  
**UYGUNDUR**  
Adı soyadı (İmza)