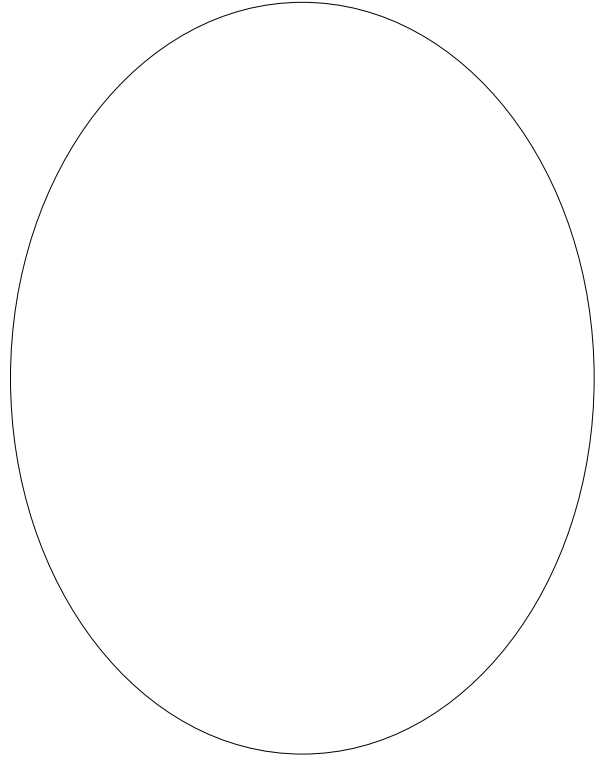
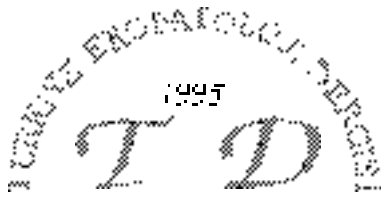


ISSN - 1300 - 7939

Türkiye Ekopatoloji Dergisi

Turkish Journal of Ecopathology

Özel Sayı - *Special Issue*
Prof. Dr. İsmail ULUTAŞ
(19.05.1919 - 5.12.2001)



Cilt 7
Volume 7

Sayı 3-4
Number 3-4

Temmuz-Ekim 2001
July-October 2001

Türkiye Ekopatoloji Dergisi

Özel Sayı - *Special Issue*
Prof. Dr. İsmail ULUTAŞ
(19.05.1919 - 5.12.2001)

Turkish Journal of Ecopathology

Editör- Editor

Prof. Dr. M. Şerefettin Canda

Yardımcı Editörler-Associate Editors

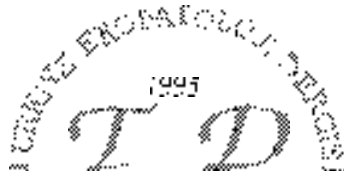
Prof. Dr. Tülay Canda Prof. Dr. H. Uğur Pabuççuoğlu

Yayın kurulu - Editorial board

Prof. Dr. Çiçek Bayındır (İstanbul)
Doç. Dr. Ümit Bayol (İzmir)
Prof. Dr. Tülay Canda (İzmir)
Prof. Dr. Ferhunde Dizdaroğlu (İstanbul)
Prof. Dr. Reyhan Eğilmez (Mersin)
Prof. Dr. Cemil Ekinci (Ankara)
Prof. Dr. Selim Erekul (Ankara)
Prof. Dr. Yıldız Erhan (İzmir)
Prof. Dr. Gülçin Erseven (İstanbul)
Prof. Dr. Fahrettin Göze (Sivas)
Prof. Dr. Cemal Gündoğdu (Erzurum)
Prof. Dr. Özden Günel (İzmir)
Prof. Dr. Ali Rıza Kandiloğlu (İzmir)
Prof. Dr. Gülşen Kandiloğlu (Manisa)
Prof. Dr. Gamze Mocan Kuzey (Ankara)
Prof. Dr. Leyla Memiş (Ankara)
Prof. Dr. Mehmet Özyayın (Diyarbakır)
Prof. Dr. Gülşen Özbay (İstanbul)
Doç. Dr. Erdener Özer (İzmir)
Prof. Dr. İbrahim Öztekin (İstanbul)
Prof. Dr. H. Uğur Pabuççuoğlu (İzmir)
Prof. Dr. Aydın Sav (İstanbul)
Prof. Dr. Lema Tavlı (Konya)
Prof. Dr. Nilüfer Tel (Eskişehir)
Prof. Dr. Gül Yüce (İzmir)
Prof. Dr. Ümit D. Acar (İzmir)
Prof. Dr. Atila Akkoçlu (İzmir)
Prof. Dr. M. Niyazi Alakavuklar (İzmir)
Prof. Dr. Altınay Bilgiç (İzmir)
Prof. Dr. İbrahim Cüreklibatır (İzmir)
Prof. Dr. Oğuz Dicle (İzmir)
Prof. Dr. Oktay Ergene (İzmir)
Prof. Dr. Özcan Gökçe (Afyon)
Prof. Dr. E. Metin Güner (İzmir)
Prof. Dr. Ali Günerli (İzmir)
Prof. Dr. Ataman Güre (İzmir)
Prof. Dr. Ömer Harmancıoğlu (İzmir)
Prof. Dr. M. Tahir Hatiboğlu (Ankara)
Prof. Dr. Hasan Havitçioğlu (İzmir)
Prof. Dr. İsmet Kan (Bursa)
Prof. Dr. Münir Kınay (İzmir)
Prof. Dr. Ziya Kırkalı (İzmir)
Prof. Dr. Neziht Oktar (İzmir)
Prof. Dr. Nur Olgun (İzmir)
Prof. Dr. Emine Osma (İzmir)
Prof. Dr. Banu Önvural (İzmir)
Prof. Dr. Serdar Saydam (İzmir)
Prof. Dr. Gülendame Saygı (Sivas)
Prof. Dr. Esin Emin Üstün (İzmir)
Prof. Dr. Emel Tümbay (İzmir)

Bu sayının danışma kurulu - Advisory board of this issue

Prof. Dr. M. Şerefettin Canda
Prof. Dr. Tülay Canda
Prof. Dr. Derya Erçal
Prof. Dr. Çiçek Bayındır
Prof. Dr. Fethi İdiman
Prof. Dr. Özden Günel
Prof. Dr. Gülşen Kandiloğlu
Prof. Dr. Aydanur Kargı
Prof. Dr. Esin Korman
Doç. Dr. Meral Koyuncuoğlu
Prof. Dr. Galip Köşe
Doç. Dr. Erdener Özer
Prof. Dr. H. Uğur Pabuççuoğlu
Doç. Dr. Özgül Sağol
Prof. Dr. Meral Sakızlı
Doç. Dr. Sülen Sarıoğlu
Prof. Dr. Orhan Terzioğlu
Prof. Dr. Müge Tunçyürek
Prof. Dr. Ayşe Yüce



Cilt 7
Volume 7

Sayı 3-4
Number 3-4

Temmuz-Ekim 2001
July-October 2001

İzmir Onkoloji Hastanesi ve Ekopatoloji Derneği Bilimsel Yayınıdır
Official Publication of the Society of İzmir Ecopathology and Oncology Hospital

Türkiye Ekopatoloji Dergisi - Turkish Journal of Ecopathology
ISSN 1300 - 7939

Sahibi - Owner

İzmir Onkoloji Hastanesi ve Ekopatoloji Derneği - *The Society of İzmir Ecopathology and Oncology Hospital*

Editör- Editor

Prof. Dr. M. Şerefettin Canda

Yardımcı Editörler-Associate Editors

Prof. Dr. Tülay Canda, Prof. Dr. H. Uğur Pabuççuoğlu

İletişim Yeri - Correspondence Address

Ali Çetinkaya Bulvarı, 68/53 35 220 Alsancak - İzmir Tel: (0232) 422 50 07 Fax: (0232) 234 55 34

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, 35 340 İnciraltı - İzmir
Tel: (0232) 259 59 59/3402 - 3403, (0232) 279 22 20, Fax: (0232) 277 72 74, (0232) 259 05 41
e-mail: mscanda@lycos.com, serafettin.canda@deu.edu.tr, tulay.canda@deu.edu.tr

Türkiye Ekopatoloji Dergisi TÜBİTAK Türk Tıp Dizini'ne girmiştir.

META Basım, META Press, Tel: (0232) 342 75 24 35 100 Bornova - İzmir
İzmir - 2001

Yayın yönetmeninden;

1995'den bu yana düzenli olarak yayınlanan *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* (TEPD / TJEP) 7. Cildinin son sayılarını da tamamlamış bulunmaktayız "Tr Ekopatol Derg / Tr J Ecopathol 2001; 7(3-4): 71-152.

Türkiye Ekopatoloji Dergisi'nin bu sayısı; Türkiye'nin tıp eğitimine ve öğretimine çok büyük hizmetleri geçmiş, Anatomi (Morfoloji) alanındaki önemli ve öncü bilim adamlarından biri olan ve yakın zamanda yitirdiğimiz Prof. Dr. İsmail ULUTAŞ Hocamızın anısına ayrılmış ve "Özel Sayı" olarak yayımlanmıştır. Prof. Dr. İsmail ULUTAŞ, özellikle Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi ile Morfoloji (Anatomi, Histoloji, Embriyoloji) Anabilim Dalı'ndaki kurucu ve öncü çalışmalarıyla çağdaş tıbbın Türkiye'de gelişmesine, ilerlemesine önemli katkıda bulunmuştur. Ayrıca çok sayıda bilimadaminin yetişmesini sağlamıştır. Bu çalışmaları ile "Hocaların Hocası" olmuştur. Bu nedenlerle TEPD bu sayısı Prof. Dr. İsmail Ulutaş'a adanmış, Türkiye'de tıp bilimine hizmeti geçenler bölümünde, kısa yaşam öyküsü ve eserleri verilmiş, ayrıca derginin kapağına da resmi basılmıştır.

Türkiye Ekopatoloji Dergisi'nin 7. İzmir Güncel Tıp Günleri çerçevesinde düzenlediği **"1. Türkiye Ekopatoloji Kongresi"** 20-23 Nisan 2001 günlerinde ve **"uluslararası katılımlı"** olarak, Güven 2. Bahar Sağlıklı Yaşam Merkezi, Sığacık-Seferihisar, İzmir'de gerçekleştirilmiştir. İlk kez, "ulusal düzeyde" düzenlenen bu kongrenin ana konusu **"Türkiye'de 2000'li yıllarda güncel ve olası asbestoz ve mezotelyoma sorunu"** dur.

"Tr Ekopatol Derg"nin bu sayısında biri deneysel, toplam 8 araştırma makalesi vardır. Bunların üçü İzmir (DÜTF), ikisi Sivas (ÇÜTF), birer tanesi de Mersin (MÜTF), Diyarbakır (DÜTF) ve Erzurum (ATÜF)'den gelmiştir. Olgu sunumları 7 adet olup, bunların da dördü İzmir (üçü DEÜTF, birisi SSK Hast.), ikisi Eskişehir (OGÜTF), biri de Mersin (MÜTF)'den gelmiştir. Ayrıca, derleme niteliğinde bir makale İzmir (DÜTF)'den gelmiş olup güncel olarak "Prion hastalıkları" konusunu işlemektedir.

"Tr Ekopatol Derg"nin bu sayısının çıkmasında emeği geçen herkese, özellikle bilimsel danışmanlık görevini üstün bir biçimde yapan meslektaşlarımıza, Yardımcı Editörlere, Dizin'i yapan Dr. A. Emre Canda'ya ve basım işlerinde değerli katkılarından dolayı META Basım çalışanlarına ve Olcay Sütüven'e içten teşekkürlerimi sunarım.

2002 yılının Ülkemize ve insanlığa sağlık, huzur ve aydınlık günler getirmesini dilerim. Saygılarımla.

Aralık 2001, İnciraltı-İzmir

Prof. Dr. M. Şerefettin Canda

Derginin bu sayıdaki danışmanları: M. Şerefettin Canda, Tülay Canda, Derya Erçal, Çiçek Bayındır, Fethi İdman, Özden Günel, Gülşen Kandiloğlu, Aydanur Kargı, Esin Korman, Meral Koyuncuoğlu, Galip Köse, Erdener Özer, H. Uğur Pabuççuoğlu, Özgül Sağol, Meral Sakızlı, Sülen Sarioğlu, Orhan Terzioğlu, Müge Tunçyürek, Ayşe Yüce.

İÇİNDEKİLER - CONTENTS

Türkpopül asyonunda adenozeindeaminaz (ADA) enziminin polimorfizmi ve allel sıklığı Adenosine deaminase (ADA) enzyme polymorphism and allele frequency in the Turkish population <i>A. İsmihan Göze, E. Ferda Perçin</i>	71
Malathion'un pa nkreas üzerine etkilerinin deneysel olarak araştırılması Experimental investigation of malathion's effects to the pancreas <i>D. Özyurt, K. Tuğyan, H.A. Bağrıyanık, Ü. Sönmez, B.U. Ergür, Z. Buldan</i>	75
Mersin ili'nde sindirimi dizgesitümörlerinin sıklığı (504 olgu) Frequency of digestive system tumors in Mersin Province (504 cases) <i>Ö. Aydın, D. Düşmez, A. Polat, R. Eğilmez</i>	80
Erzurum yöre sindememelezyonlarının histolojik tür ve yaşa göre dağılımı The distribution of mammary gland lesions according to histologic type and age in Erzurum region <i>N. Gürsan, Z. Erman, F. Erdoğan, C. Gündoğdu</i>	85
Diyarbakır yöresinde malign pleural mezotelyoması sıklığı Prevalence of malignant pleural mesothelioma in Diyarbakır region <i>M. Yaldız, G. Kirbaş, A.K. Uzunlar, Nihal Kılınc, A. Şenyiğit</i>	88
Benign ve malign mezotel proliferasyonu ayrıncı tanı özellikleri ve Sivas bölgesinden 83 mezotelyoma olgusunun sunumu Differential diagnosis of benign and malignant mesothelial proliferation and presentation of 83 mesothelioma cases from Sivas region <i>Ş. Elagöz, F. Kıvanç, F. Göze</i>	93
Tiroid papiller karsinomlarındaki ki-67, bcl-2 ve p53 immün reaktivitelerinin klinikopatolojik prognostik faktörlerle ilişkisi The relationship between ki-67, bcl-2 and p53 immunoreactivity and clinicopathological prognostic factors in papillary thyroid carcinoma <i>E.Ç. Ulukuş, M.Ş. Canda</i>	98
Rastlantısal renal hücrelik karsinomların önemi Significance of incidental renal cell carcinoma <i>A.E. Canda, M.O. Şahin, M.U. Mungan, Z. Kırkalı, M. Sade</i>	105
The asso ciation of the small intestine angiodysplasia, lipoma and pyloric gland metaplasia (A case report) İnce barsakta anjiodisplazi, lipom ve pilorik gland metaplazisi birlikteliği (Olgusunumu) <i>M.F. Açıkalın, Ü. Öner, T. Çağa, S. Işıksoy, S. Yılmaz, E. Vardareli</i>	110
Tiroid medüller karsinomu iğsi hücreli türünün immun dokü kimyasal ve elektron mikroskopik özellikleri Immunohistochemical and electron microscopical findings of the spindle-cell variant of thyroid medullary carcinoma <i>Ş. Altaner, B. Tosun, A. Öz dil, G. Aktaş, F.Ö. Puyan</i>	115
Atipik tubal metaplazigösteren endoservikal polip (Olgusunumu) Endocervical polyp with atypical tubal metaplasia (Case report) <i>L. Cinel, C. Özkayık, R. Eğilmez</i>	120
Proteussen dromlu iki olgu Two cases with Proteus syndrome <i>C. Öztürk, E. Özer, M. Türker, H. Kılıç</i>	124
Roberts-SCF okomelisendromu (Otopsi olgusu) Roberts-SC phocomelia syndrome (Autopsy case) <i>S. Kabukcuoğlu, N. Tel, Özlem Eren, T. Şener</i>	128
Asbesto zismini oluşumu ve tanısı önemi The pathogenesis and diagnostic significance of asbestos body <i>M.Ş. Canda, B. Sis</i>	131
Göz kapağı diffuz nörofibroma: Nörofibromatozis tip 1 birlikteliği olan bir olgusunumu Eyelid diffuse neurofibroma: Report of a case associated with neurofibromatosis type 1 <i>M.Ş. Canda, C. Tuncer, A. Barutçu, C. Demirdöver</i>	135
Prion hastalıkları ve yeni varyant Creutzfeldt-Jakob hastalığı Prion diseases and new variant Creutzfeldt-Jakob disease <i>H. Baskın</i>	137
Türkiye'de tıp eğitim ve öğretimine hizmeti geçenler Prof. Dr. İsmail Ulutaş (19.05.1919-7.12.2001) <i>M.Ş. Canda</i>	145
Dizin	149

Türk popülasyonunda adenzin deaminaz (ADA) enziminin polimorfizmi ve allel sıklığı

Adenosine deaminase (ADA) enzyme polymorphism and allele frequency in the Turkish population

A. İsmihan Göze¹

E. Ferda Perçin²

Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas

¹ Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu

² Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

Özet

Giriş ve amaç: Çalışmada Türk popülasyonunun genetik yapısını belirlemek amaçlandı.

Gereç ve yöntem: 300 sağlıklı bireyde yapılan araştırmada eritrositlerde bulunan Adenzin deaminaz enzim fenotipleri selüloz asetat elektroforez yöntemi ile belirlendi, allel sıklıkları hesaplandı.

Bulgular: Adenzin deaminaz enzimi allel frekansları ADA1: 0.92±0,011, ADA2: 0.08±0,011 olarak belirlendi.

Sonuç: Sonuçlar diğer popülasyonların gen frekansları ile karşılaştırıldı. (X^2 : 0.347, D.F:1).

Anahtar sözcükler: Adenzin deaminaz, polimorfizm, enzim

Summary

Purpose: This study is intended to be a contribution to the determination of genetic structure of the Turkish population.

Material and methods: For this purpose adenosine deaminase enzyme, an erythrocyte enzyme, phenotypes were determined by cellulose acetate electrophoresis; in this way, allele frequencies were calculated. Total 300 healthy individuals were investigated.

Results: It was determined that Adenosine deaminase enzymes allele frequencies ADA1:0.92±0,011, ADA2: 0.08±0,011.

Conclusion: The results are compared with gene frequencies of other populations. (X^2 :0.347, D.F:1)

Key words: Adenosine deaminase, polymorphism, enzyme

Genetik polimorfizm insanların ve popülasyonların birbirinden ayrımlı olmasını sağlayan önemli bir etkidir. Genetik işaretler kişiye özgü özellikleri saptamak için kullanıldığı gibi, toplumlara ait özellikleri belirlemek içinde yaygın olarak kullanılır (1,2). Her topluma özgü değişik genetik işaretler popülasyonlar arasındaki ilişkilerin aydınlatılmasında önemli rol oynarlar (2,3). ABO, Rh ve diğer kan grubu sistemleri ile çeşitli serum proteinleri polimorfik sistemlere örnek oluşturur ve dağılımları topluluklar arasında farklılıklar gösterebilmektedir. İnsan proteinlerinin elektroforetik analizini içeren popülasyon genetik çalışmaları insanların genetik kompozisyonunu

oluşturan genlerin saptanmasında önemli değerlerdir ve tüm dünyada bu amaçla kullanılmaktadır (1,4-15).

Adenzin deaminaz (ADA) nükleik asit metabolizmasında adenzini inozine, deoksiadenozini deoksiinozine çevrilmesini katalizler. Birçok dokuda ADA aktivitesi izlenebilir ancak en yüksek aktivite timus, dalak ve diğer lenfoid dokularda bulunmuştur. Kanda lenfosit ve eritrositlerde de yüksek aktivite gösterdiği izlenmiştir (16). ADA enzimi polimorfik yapıdadır ve 20. kromozomda bulunan yapısal gen lokusunda (20q12-q13.11) kodlanır (17,18) Elektroforez ile ADA'nın kalıtsal farklılık gösteren fenotip-

leri bulunmuştur (4,5,19,20). Bunlar 1-1 (ADA1),1-2 (ADA2) ve 2-2 fenotipleridir.

Dünyada polimerfrik enzimlerin allel sıklığıyla ilgili bir çok çalışma vardır (4-15,19-25). Ancak ulaşabildiğimiz kaynak taramalarında Türk populasyonunda bazı enzim fenotipleri ile ilgili çalışmalar bulunmasına karşın (26-31) ADA enzim fenotiplerine ait bir araştırmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda Türk populasyonu için ADA enzim polimorfizmi ve allel sıklığını bulmak amaçlanmıştır.

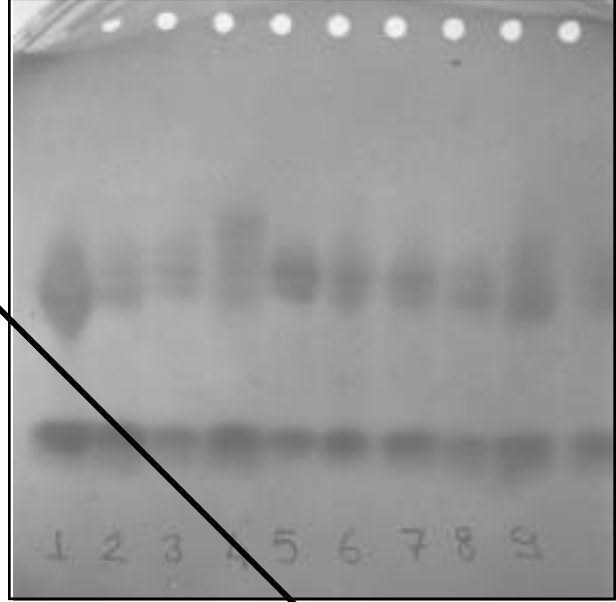
Gereç ve yöntem

Populasyon taraması, aralarında akrabalık ilişkisi olmayan, Türkiye'nin değişik yörelerinden gelen 300 sağlıklı bireyde yapıldı. Örneklerin 30'unun Trakya, 64'ünün doğu anadolu, 27'sinin ege, 70'inin iç anadolu, 22'inin akdeniz, 41'inin karadeniz ve 46 bireyin de güney doğu anadolu bölgesi doğumlu olduğu saptandı. Yaş ortalaması 34 olan kümede, cins ayrımı gözetilmedi. 0.4 ml sodyum sitratlı tüplere 1.6 ml kan alındı. Kanlar 3000 rpm.de 10 dakika santrifüj edilip, supernatani atıldıktan sonra 150 µl saponin ile hemoliz edildi. 20°C'de dondurularak saklandı. Uygulama sırasında 37°C'de şok ısıtma uygulandı. Enzim fenotipleri ise Sonneborn tarafından geliştirilen selüloz asetat elektroforez yöntemi ile belirlendi (23). Tank ve membran tamponu olarak 0.015 M fosfat tamponu (pH=6,25) kullanıldı. Hemolizatlar selüloz asetat membran tankının katod yönüne uygulandı. Oda ısısında 250 V. da 40 dakika yürütüldü. Enzimin aktivite gösterdiği reaksiyon jeli; 15 ml 0.03 M Tris-HCl tamponu içinde 5 mg Metilthiazol tetrazolyum blue (MTT), 5 mg Phenazine methosülfate (PMS), 25 mg Adenozin çözümlere aynı tamponun 20 ml ile kaynatılıp 50°C'ye soğutulan 300 mg agar ile karıştırıldı. Bu karışıma en son 15 µl ksantin oksidaz ve 30 µl nukleosit fosforilaz enzimleri eklendi ve derhal petrilere döküldü. Petrilere ışıktan korumak için alüminyum folyo ile sarıldı. Elektroforezin bitiminde selüloz asetat membran reaksiyon jeli üzerine ters olarak alındı. 50°C'de ısıtılmış etüvde 40 dakika bekletilerek boyandı. ADA fenotiplerinin belirlenmesinde Sonneborn (19) ve Grumbaun (32) tarafından standardize edilen fenotipler temel alındı. Allel sıklıklarının saptanması için $P=2D+H/2N$, $q=1-p$ formülü (ADA1 =p, ADA2=q) kullanıldı. (Formüldeki D homozigot, H heterozigot allel sayısını ve N denek sayısını bildirmektedir).

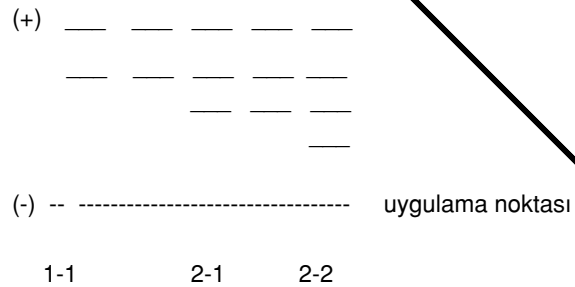
Bulgular

ADA enzim fenotipleri Sonneborn (19) ve Graumbaun (32) fenotipleri referans alınarak değerlendirildi. Birbiri ile

akrabalık ilişkisi olmayan 300 bireyden 252'si (% 84) ADA1 enzim fenotipinin bant örneklerine sahipti. 48 birey (% 16) ise ADA 2 fenotipine ait bantlara sahipti (Şekil 1). Enzimin minör bantlarını görüntülemenin zorluğu nedeni ile bant örnekleri şematize edilerek de gösterildi (Şekil 2). ADA1 enzimi allel sıklığı $0.92+0.011$, ADA2 allel sıklığı ise $0.08+0.011$ olarak hesaplandı. Bulgular Tablo I'de verildi.



Şekil 1. 1 numaralı kuyucukta ADA2 (2-1) fenotipi örneği ve ADA1 (1-1) fenotipi örnekleri



Şekil 2. Selüloz asetat elektroforezde ADA fenotiplerine ait şematize bant örnekleri

Tablo I. ADA enzim fenotipleri ve gen frekansları.

Genotip	Gözlenen birey sayısı	Beklenen birey sayısı	Allel frekansı
ADA 1	252	253.9	$0.92+0,011$
ADA2	48	44.16	$0.08+0,011$
ADA 2-2	0	0	-
	$\chi^2 : 0.347$	D.F:1	

Tablo II. ADA enzimi allel sıklıklarının dünyadaki dağılımı.

Populasyon	Birey Sayısı (n)	ADA1	ADA2	2-2	Kaynak No.
ABD (beyazlar)	1005	910 f=0,9507	91 f=0,049	3	
ABD (siyahlar)	726	701 f=0,9820	24 f=0,018	1	4
ABD (meksikalılar)	1346	1284 f=0,983	44 f=0,029	1	
ABD (asyalılar)	1391	1317 f=0,9730	73 f=0,027	1	
ABD. Kalif. (beyaz)	436	389 f=0,9461	47 f=0,0539	-	
ABD. Kalif. (siyah)	999	395 f=0,9949	4 f=0,005	-	21
Kafkasyalılar	3075	2763 f=0,9482	306 f=0,051	5	
Asyalılar	1935	1850 f=0,9780	85 f=0,02	3	22
Siyahlar	2474	2411 f=0,9867	63 f=0,01	-	
G. Kore	86	80 f=0,96	6 f=0,03	-	11
G.Kore	126	114 f=0,952	12 f=0,04	-	
Galicia	1086	980 f=0,9503	104 f=0,04	-	7
İran (Bandari)	117	103 f=0,93	12 f=0,01	2	8
İran (Türk)	63	53 f=0,91	9 f=0,08	1	
Akdeniz (ispanyol)	187	159 f=0,92	28 f=0,079	-	
Akdeniz (Türk)	198	165 f=0,91	33 f=0,08	-	25
İran (Türk)	118	83 f=0,84	33 f=0,15	2	12
İran (Kürt)	101	74 f=0,84	23 f=0,15	4	
İtalya	203	161 f=0,88	38 f=0,14	4	24
Hindistan (Punjab)	170	111 f=0,817	55 f=0,18	4	13

Tartışma

Coğrafi konumu nedeni ile doğu ve batı arasında bir köprü oluşturan Anadolu'nun gen havuzu oldukça zengindir. Tarih boyunca bu topraklarda yaşayan uygarlıkların gen havuzuna ekledikleri özellikler günümüzde de halen etkilidir.

Tablo II'de değişik ülkelerde yapılan ADA enzimi gen sıklığı frekansı sonuçları verilmiştir. Bu veriler incelendiğinde özellikle siyah ırk ile beyazlar arasında büyük frekans farkı izlenmektedir. ABD'de yapılan bir çalışmada siyah ırkta ADA1 fenotipi allel frekansı 0.9949 olarak bulunmuş, beyaz ırkta ise bu değer 0.9461 olarak bildirilmiştir (21). Yine siyah ırkta yapılan bir çalışmada 0.9867 oranı bulunmuş (22), bu sonuçları destekler nitelikte bir diğer çalışmada ise ADA1 frekansı siyah ırkta 0.9820, beyazlarda 0.9507 olarak bulunmuştur (4). Siyah ırkta homozigot fenotip ADA1'in en düşük frekansı 0.98 iken beyaz ırkta bu oran 0.8'e kadar değişiklik göstermektedir (4,21,22). Araştırmalarda bildirilen en düşük ADA1 frekansı Hindistan Punjab eyaletinde yapılan bir çalışmada bulunan ADA1 frekansdır (ADA1: 0.8147) (13) İran Kürtlerinde frekans 0.8465 (12), Malasia popülasyonunda 0.840 (14), Afganistanda 0.866 (15)

olarak bildirilmektedir. Polonya frekansı bir çalışmada 0.9345 (6) diğer bir çalışmada ise 0.9553 (23) olarak bulunmuştur. Güney Kore ise gen sıklığı 0.9551 (11) olarak belirlenmiştir. Bu değerler gen sıklığının güneyden kuzeye gidildikçe arttığını düşündürülebilir. Türk toplumu gen sıklığı ise bu değerlerin arasında yer almaktadır (25, 8).

Araştırmamızda ADA1 gen sıklığı değeri "0,92" olarak bulundu. Bulgular Tablo I'de verildi. Bu değer diğer ülkelerde yapılan araştırmaları içeren Tablo II'de verilen değerlerle karşılaştırıldığında Almanyada yaşayan Türklerle yapılan çalışmada bulunan sonuç ADA1 frekansı: 0.9166 (25) ve İran Türklerinde yapılan çalışmada bulunan sonuç ADA1 frekansı: 0.913 (8) ile çok yakın olduğu görüldü. Aynı şekilde yine Almanya'da yaşayan İspanyolların ADA1 frekansına f=0.9251 (25) yakın olduğu izlendi.

Sonuçta, sınır komşumuz İran ile Akdeniz ülkesi olan İspanya'nın allel frekanslarının bulgularımıza yakınlığı, tarih boyunca yapılan savaş ve göçler ile gen havuzlarına yeni genlerin eklenmiş olmasına bağlanabilir.

Kaynaklar

1. Perçin EF, Sezgin İ, Çolak A, Atalay A, Düzcan F, Çınar Z. PGM1 and Rho (D) Polymorphizm incidence in the Turkish Populasyon. *Tr J Med Sci* 1996; 26: 383-387.
2. Connor JM, Ferguson-Smyth MA. *Essential Medical Genetics, Fourth Edition*. Oxford: Blackwell Scientific Publicatyon, 1993.
3. Gelehrer TD, Collins FS. *Principles of Medical Genetics*. Baltimore: Williams &Wilkins, 1990.
4. Graumbaum BW, Selvin S, Myhre BA, Pace N. Distrubition of gene frequencies and discrimination probablities for 22 human blood genetic systems in four racial groups. *J Forensic Sci* 1980; 25(2): 428-444.
5. Graumbaum BW, Selvin S, Pace N, Black DM. Frequency distirbution and discrimination probablitiy of twelve protein genetic variants in human blood as functions of race, sex and age. *J Foresinc Sci* 1978; 23(3): 577-587.
6. Dobotsz T. Disturubition of cell enzyme polymorphizms in Soutwest Poland. *Hum Hered* 1983; 3: 55-57.
7. Carraredo A, Concherrio L. Enzyme polymorphizms in Galicia (NW Spain). *Hum Hered* 1983; 33: 270-276..
8. Akabari MT, Papiha SS, Roberts DF, Farhud DD. Serogenetic investigations of two populatyon of Iran .*Hum Hered* 1984; 34: 371-377.
9. Beretta M, et all. Populasyon structure of Eastern Sicily. *Hum Hered* 1986; 36: 379-387.
10. Saha N. Blood genetic markers in Bengali muslims of Bengladesh. *Hum Hered* 1987; 37: 86-93.
11. Benkman HG, et all. Red cell enzyme and serum protein polymorphizms in South Korea. *Hum Hered* 1989; 39 :363-370.
12. Amirshahi P, et al. Serum protein and erythrocyte enzymes of populasyon in İran.*Hum Hered* 1989; 39: 75-80.
13. Chahal SMS, Sindhu BK, Mahajan A. Biochemical varyatyon in the sunni muslims of pulwama district, Jamnu and Kashmir. *Hum Hered* 1989; 39: 113-115.
14. Ganesan J, Lie-Injo LE, Beng PO. Varyatyon of several erythrocyte enzymes in the Dayaks of Sarawak. *Hum Hered* 1976; 26: 124-127.
15. Papiha SS, Roberts DF, Rahimi AG. Genetic polymorphizm in Afghanistan. *Annals of Human Biology*, 1977; 4(3): 233-241.
16. Abbas KA, Linchtman AH, Poder JS. *Cellular and Moleculler Immunology*. Philedelphia: WB Saunders Company, 1994.
17. Freeman BC, States JC. An STS in Human ADA gene (Located 20q 12-q13.11) *Nucleic Acids Res* 1991; 19(18): 5084.
18. Chuang LM. Exclusion of ADA gene locus on chromosome 20q1 12-13.1 in familial NIDDM in Taiwanase patients. *Diabetologia* 1995; 38(12): 1490.
19. Sonneborn HH. Comments on the determination of izoenzyme polymorphizm (ADA, AK, 6-PGD, PGM) by cellulose acetate electroforesis. *Hum Hered* 1972; 17: 49-55.
20. Goedde H.W, Czeizel A, Benkmann H.G, Hummel K, Fukshansky N et all. Serum protein and erythrocyte enzyme polymorphizms in the twelve population groups in Hungary. *Anthropol Anz*.1995; 53 (2): 97-124.
21. Mark S, Nelson M.S. A Computer -assisted population frequency study of 14 polymorphic blood grouping systems in North Carolina. *J Foresinc Sci* 1984; 29 (3): 762-773.
22. Gaesslen RE, Bell SC, Lee HC. Distrubitions of genetic markers in United States Populations. II Isoenzyme systems. *J Foresic Sci* 1988; 32 (5):1348-1381.
23. Wolanski N, Nahar RA, Roberts DF. genetic studies in Poland. *Hum Hered* 1983; 33: 160-162.
24. Rickards O.et all. Red- cell enzyme polymorphizms in the reggio Calabria province (Italy). *Hum Hered* 1990; 40: 308-310.
25. Brinkmann B, Reiter J, Krüger O. *Genhaufigkeiten einiger Enzypolymorphismen in mittelmeerlandern*. Berlin: Springer-Verlag, 1973.
26. Atasoy S, Abacı E, Cenani A, Kara M, Öztürk M, Kıymetli Ü. Türkiye'de alyuvar gliksalaz I polimorfizmi. *Adli Tıp Derg* 1990; 6: 65-68.
27. Ateş G, Atasoy S, Cenani A, Abacı E. Türkiye'de alyuvar asid fosfataz I polimorfizmi. *Adli Tıp Derg* 1990; 6: 61-64.
28. Atasoy S, Öztürk M, Abacı E, Cenani A, Kıymetli Ü. Türkiye'de alyuvar esteraz D polimorfizmi. *Adli Tıp Derg* 1990; 6: 57-60.
29. Kalsoğlu EA, Atasoy S. Türk populasyonunda GC ve TF sistemlerinin gen frekanslarının saptanması. *Adli Tıp Derg* 1993; 9: 11-16.
30. Atlioğlu E, Canlı MA, Öztürk M, Kulusayın Ö, Olgun A, Özçelik T. Türk populasyonunda alyuvar antijen sistemlerinin gen frekansları. *Adli Tıp Derg* 1994; 10: 23-28.
31. Perçin F, Göze İ, Çınar Z. İnsüline bağımlı olmayan diabetik bireylerde ABO, Rh kan grupları ve fosfoglukomutaz I enzim fenotipleri. *Tr J of Biology* 1999; 23: 1-7.
32. Graumbaum BW. *Handbook for Foresic Individuilization of Human Blood and Bloodstaines*, Göttingen: Sartorius GmbH, 1981.

Yazışma adresi:

Dr. A. İsmihan Göze

Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu
58140/Sivas

Tel: iş (0346) 219 10 10 / 19 23

ev (0346) 219 13 75

e-posta: Serdaep@Yahoo.com.

Malathion'un pankreas üzerine etkilerinin deneysel olarak araştırılması

Experimental investigation of malathion's effects to the pancreas

Doğan Özyurt

Ülker Sönmez

Kazım Tuğyan

Bekir Uğur Ergür

H. Alper Bağrıyanık

Zişan Buldan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, İnciraltı/İzmir

Özet

Giriş ve amaç: Malathion, dünyada ve ülkemizde en çok kullanılan bir organofosfatdır. Bu yüzden malathion ile oluşan zehirlenme olgularına çok sık rastlanmaktadır. Diğer organ bulgularının tersine, pankreasa olan etkileri çok fazla incelenmemiştir. Bunun nedeni, oluşan akut pankreatitin ağrısız seyretmesi ve diğer gastrointestinal semptomlarla karıştırılmasıdır. Bu nedenle çalışmamızda, malathionun fare pankreası üzerine olan etkilerini histolojik düzeyde incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda 28 adet Balb-c türü fare kullanıldı. 4 gruba ayrılan farelere malathionun LD 50, LD 50/2 ve LD 50/4 dozu verildi. 24 saat sonra pankreasları alınıp ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Bulgular: Malathion verilen farelerin pankreaslarında kontrol grubundan farklı olarak, vasküler konjesyon, mononükleer hücre infiltrasyonları, intertisyel ödem, fibrin tıkaçları, asinuslarda dilatasyon, asiner hücrelerde sitoplazmik vakuolizasyonlar ve artmış sekresyona bağlı yoğunlaşmış sekret yapıları saptandı.

Sonuç: Elde edilen bulgular akut pankreatite zemin hazırlayıcı değişiklikler olarak düşünüldü. Bu nedenle, tüm organofosfat zehirlenmelerinde akut pankreatitin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: Organofosfat zehirlenmesi, malathion, akut pankreatit.

Summary

Introduction and purpose: Malathion is an organophosphate compound which is mostly used all over the world and in our country. That's why malathion intoxications are really in high coincidence. On the contrary to the other organs, malathion's effects on pancreas hasn't deeply investigated yet. This is mostly due the fact that acute pancreatitis which developed as a result of organophosphate poisoning, progresses with no pain and the symptoms resemble those of other gastrointestinal disorders. Because of this, we aimed to observe the histological changes in rats pancreas caused by malathion in our study.

Materials and methods: In our research we use 28 Balb-c rats. Malathion had given LD50, LD50/2, LD50/4 doses to three groups of rats consisting of 7 Balb-c rats, the forth group was a control group. 24 hours later, the pancreas tissues were removed and sampled. The specimens observed under light microscope.

Results: Unlike the control group findings, vascular congestion, mononuclear cell infiltrations, interstitial edema, fibrine plugs, dilatation in asinuses, cytoplasmic vacuolations in asiner cells and dense secret structures due to increased secretion were observed in malathion ingested rats pancreas tissues

Conclusions: We think with the help of the findings, these might lead to acute pancreatitis in pancreas. According to the results, in organophosphate intoxications acute pancreatitis should be considered.

Key words: Organophosphate poisoning, malathion, acute pancreatitis

Malathion organik fosforlu insektisitlerin bir üyesidir. İnsektisitler ise pestisitlerin bir alt grubudur (1).

Pestisit aktif maddesi olarak kullanılan kimyasal madde sayısı bugün 1500'leri bulmuştur. Bu yüzden pestisitler önemli bir çevre kirlenici ve zehirleyici maddeler olmuştur.

Amerika Birleşik Devletleri'nde Zehir Kontrol Merkezi 1996 yılında pestisitlerden 86 914 kişinin etkilendiği açıklanmıştır. Çin'de her yıl rapor edilen akut pestisit zehirlenmesi sayısı 50.000-70.000'dir (2). Birçok Avrupa ülkesinde de pestisit üretimi ve kullanımı bu nedenle denetim altındadır (3).

Organik fosforlu bileşikler (organofosfatlar) en çok kullanılan pestisit grubudur ve kullanılmakta olan pestisitlerin %80'inden çoğunu oluşturmaktadırlar. Dünya Sağlık Örgütü 1974'de organofosfatlarla oluşmuş 50.000 akut zehirlenme olgusu bildirmiştir. 1983'de 2 milyona ulaşan bu sayının günümüzde yıllık 3 milyonu aşmıştır. Bunlardan 220.000'in ölümle sonuçlanmış olması kaygı vericidir (4).

Malathion güvenlik indeksi en yüksek ve toksisitesi en düşük organofosfattır. Bu özelliği onu dünyada ve ülkemizde en yaygın kullanılan organofosfat bileşiği yapmıştır (4-6).

Organofosfat bileşiklerinin absorpsiyonu en hızlı konjonktivadan olmaktadır. Ayrıca sindirim kanalından, solunum yollarından, deri ve müköz membranlardan absorbe olabilmektedir (1, 7, 8).

Organofosfat bileşiklerinin etki mekanizmasının temeli, asetilkolin esteraz enziminin inhibisyonuna bağlıdır (4, 5, 9-13). Ortaya çıkan semptomlar; muskarinik, nikotinik ve merkezi sinir sisteminin aşırı uyarılması şeklindedir (4, 7, 14, 15). Postganglionik kolinerjik sinir uyarılarının M-kolin reseptörlerini uymasına bağlı olarak, gastrointestinal sistem, akciğer, pupilla, ter bezleri, tükürük bezleri, kalp, böbrek, mesane ve kaslarda muskarinik etkiler ortaya çıkar. Adrenal medullasında ve ganglionik sinapslarda da muskarinik etkiler oluşur. Birikmiş olan asetilkolinin sinir hücrelerine ait M-kolin reseptörlerine doğrudan etkisiyle de santral etkiler ortaya çıkar (4, 6, 14, 16).

Zehirlenmenin düzeyine göre klinik belirtiler ortaya çıkar. Hafif ve orta derecedeki zehirlenmelerde tanı güçtür. Myozis ve kas fasikülasyonları OP zehirlenmelerinin en güvenilir klinik belirtisidir (4, 5, 17). En önemli laboratuvar bulgusu ise asetilkolin esteraz düzeyi düşüklüğüdür (8). Sağaltım yapılmamış ağır olgularda zehirlenmeden 24 saat sonra, çoğunlukla pulmoner ödem ve bronkospazm sonrası solunum yetmezliği ve ekzisus gelişir (4,5,8,18).

Diğer organ bulgularının tersine, OP zehirlenmesi sonucu oluşan akut pankreatit olgu sayısı sınırlıdır (19). Çoğu, olgu sunumu şeklinde olmak üzere, parathion, malathion, diazinon, coumaphos, difonate ve dimethoate ile oluşmuş akut pankreatit olguları yayınlanmıştır. Bu olgularda seyrek de olsa ölüme rastlanmıştır (19-25).

Organofosfat zehirlenmelerinden kaynaklanan akut pankreatit olgularının az sayıda yayınlanmış olmasının nedeni, akut pankreatitin bu olgularda ağrısız seyretmesi ve diğer gastrointestinal semptomlarla karışmasıdır. Bu deneysel çalışmanın amacı, OP zehirlenmelerinde pankreasta oluşan histolojik değişiklikleri araştırmaktır.

Gereç ve yöntem

Çalışmamızda, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarında üretilen, 28 adet 35±5 gram ağırlığında, 12 aylık erkek Balb-c türü fare kullanıldı. Deneysel hayvanları 12 saat aydınlık (07:00-19:00), 12 saat karanlık (19:00-07:00) ortamda, 20±2°C de barındırıldılar. Standart pellet yemi ve dinlendirilmiş musluk suyu verilerek beslenmeleri sağlandı. Deneye alınacak fareler 1 gece (12 saat) önceden aç bırakıldı.

28 adet fare 4 eşit gruba ayrıldı:

1. grup kontrol grubu olarak değerlendirildi ve bu gruptaki farelere gastrik sonda ile 0,5 ml serum fizyolojik verildi.
2. grup fareye LD 50 dozu olan 1375 mg/kg malathion gastrik sonda ile verildi.
3. grup fareye LD 50'nin 1/2 dozu aynı şekilde uygulandı.
4. grup fareye LD 50'ni 1/4 dozu gene aynı şekilde verildi.

Malathion verilen farelerde 8-20 dakika sonra zehirlenme belirtileri ortaya çıktı. Bu belirtiler hipersalivasyon, fasikülasyon, tremor, solunum güçlüğü, titrek (straub) kuyruk, diyare gibi semptomlardı. Belirtiler 24 saat süresince devam etti. Semptomların şiddeti verilen malathion dozu ile paralellik gösterdi.

Malathion verilmesinden 24 saat sonra servikal dislokasyon uygulanan farelerin pankreasları çıkarıldı. Kesitler Hematoksilen-Eosin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.

Bulgular

Malathion uygulanan farelerin pankreasları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bazı değişiklikler saptandı. Olguların tümünde en belirgin ortak bulgu, yer yer farklılık gösteren

ren vasküler konjesyon ve mononükleer hücre infiltrasyonlarıdır. Mononükleer hücre infiltrasyonu özellikle duktuslar çevresinde yoğun olarak izlendi (Şekil 1, 2). Vasküler konjesyon bazı olgularda yoğun interlobüler hemorajiler olarak gözlemlendi (Şekil 3). Spesifik olmayan bu bulguya ek olarak asinuslar arasında fibrin tıkaçları da izlendi (Şekil 4). Parankima ve stroma alanları değerlendirilirken bazı bölgelerde interstisyel ödem ile uyumlu bulgular saptandı (Resim 2). Artmış sekresyon üretimi nedeniyle özellikle LD 50 ve LD 50/2 oranında malathion verilen olgularda yoğunlaşmış sekret (corpora amylacea) gözlemlendi (Şekil 5). Bu bulgulara ek olarak asinuslarda luminal dilatasyonlar ve hücrelerde sitoplazmik vakuolizasyonlar görüldü (Şekil 6) (Tablo I).

Tüm bu değişiklikler doza bağlı çok belirgin bir farklılık göstermese de özellikle vasküler değişikliklerin ve luminal dilatasyonların LD 50 ve LD 50/2 dozunda malathion verilen olgularda biraz daha belirgin olduğu söylenebilir.

Vasküler konjesyon, interstisyel ödem, mononükleer hücre infiltrasyonları, artmış sekresyona bağlı yoğunlaşmış sekret ile asinuslardaki dilatasyon ve sitoplazmik vakuolizasyonlar tümüyle pankreasta, akut pankreatitise zemin hazırlayıcı değişiklikler olarak değerlendirildi.

Tartışma

Organofosfat zehirlenmelerinin, akut pankreatitle olan ilişkisini açıklayan yayınlar kısıtlıdır. Dagli ve Shaikh Hindistan'da, oral yolla alınan malathionun neden olduğu hafif derecede OP zehirlenmesi 75 olgu tanımlanmıştır. Bu olgularda serum amilaz değerleri yüksek bulunmuş, olguların 47'sinde bu değerler 5 gün içinde normale dönmüştür (22).

Dresser ve arkadaşları, difonate almış 19 yaşındaki bir hastada, tedaviye yanıt vermeyen bir şok tablosu saptanmışlardır. Anamnezinden OP zehirlenmesi düşünülmeyi için tedavisi gecikmiş olan bu hastada, pankreatik psödokist gelişmiş ve iyileşmesi 2 ay gibi bir süre almıştır (24).

Moore ve James, 32 yaşında bir erkek hastada conmaphos alımı sonrasında bilinç kaybı ve şok olduğunu, tanının sadece artmış amilaz düzeyi ile konduğunu açıklamışlardır (23).

Marsh ve ark.'ları, 24 yaşında bir erkek çiftçi hastada, deri yoluyla bulaşmış dimethoate ile zehirlenmeden bahsederek gelişen akut pankreatit semptomlarını sıradan bir gastrointestinal bozukluk semptomlarına benzediğini belirtmektedirler (25).

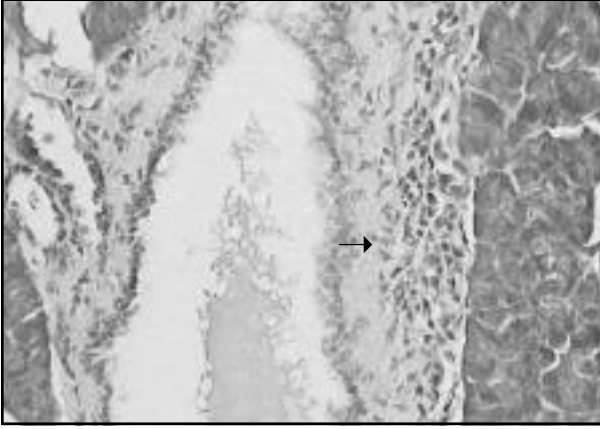
Lankisch ve ark.'ları parathion alımından sonra oluşan ve paralitik ileus tablosunun hakim olduğu, ağrısız akut pankreatitten söz ederler (20).

Çocuklarda da OP zehirlenmesine bağlı akut pankreatit olguları tanımlanmıştır. Weizman ve Sofer OP zehirlenmesi olan 17 olgunun 5'inde akut pankreatit semptomları saptanmıştır. Bunların 2'inde şiddetli abdominal ağrı gözlemlenmiştir (21).

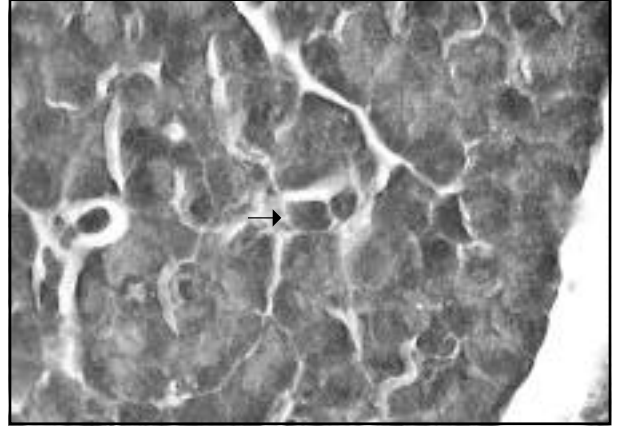
Kimi deneysel hayvan çalışmaları olmasına karşın, pankreasta inektisitlerin kolinesteraz inhibisyonu ile oluşturdukları akut pankreatitin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Köpek modellerinde kolinesteraz inhibisyonu yapan diazinonun pankreatik intraduktal basınçta belirgin artışa neden olduğu, bunun da serum butyrylkolinesterase aktivitesinde bir düşmeye yol açtığı ve pankreatik sekresyonların akışını artırdığı saptanmıştır. Bu hipersekresyon ve duktal obstrüksiyon akut pankreatitinin oluşumuna zemin hazırlayabilir (24, 26, 27).

Tablo I. Malathionun pankreas üzerine olan etkileri (n=fare sayısı).

Doz Bulgular	Vasküler konjesyon	Mononükleer hücre infiltr.	Fibrin tıkaçı	İntertisyel ödem	Asinuslarda dilatasyon	Sitoplazmik vakuolizasyon
LD 50 (n=7)	7	7	5	4	3	2
LD 50/2 (n=7)	6	7	4	3	2	2
LD 50/4 (n=7)	6	7	3	2	2	1
Kontrol (n=7)	-	-	-	-	-	-



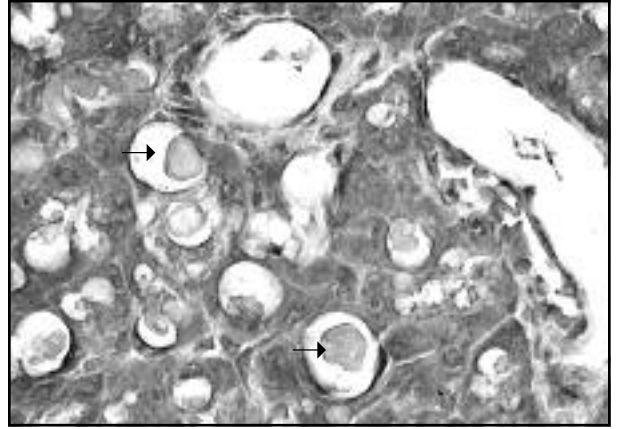
Şekil 1. LD 50/4 grubuna ait pankreas kesiti. (Ý) Periductal alanda mononükleer hücre infiltrasyonu (H-E x200).



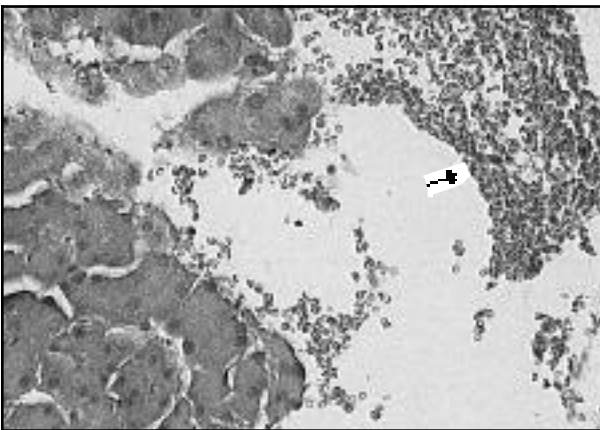
Şekil 4. LD 50/2 grubuna ait pankreas kesiti. (Ý) Asinuslarda fibrin tıkaçı (H-E x400).



Şekil 2. LD 50/2 grubuna ait pankreas kesiti. (Ý) Mononükleer hücre infiltrasyonu, (Ø) İnterstisyel ödem (H-E x200).



Şekil 5. LD 50/2 grubuna ait pankreas kesiti. (Ý) Yoğunlaşmış salgı (corpora amylacea) yapıları (H-E x400).



Şekil 3. LD 50 grubuna ait pankreas kesiti. (Ý) İnterlobuler alanda yoğun hemoraji (H-E x200).



Şekil 6. LD 50/2 grubuna ait pankreas kesiti. (Ý) Asinuslarda luminal dilatasyon, (Ø) asiner hücrelerde sitoplazmik vakuolizasyon (H-E x400).

Yapılan başka bir deneysel çalışmada diazinon verilmesine bağlı olarak pankreasta interstisyel ödem, asiner hücre vakuolizasyonu, hiperamylasemia ve hiperlipasemia olduğu gözlenmiştir. Atropin ile ön tedavi yapıldığında serum enzim değerinin artışının önlendiği ve histopatolojik değişikliklerin önüne geçildiği görülmüştür (24).

Bu çalışmalarda akut pankreatitin asiner hücreler üzerindeki spesifik reseptörler aracılığı ile geliştiği düşünülmektedir (24, 26, 27). Bunlara ek olarak uzamış pankreatik hipoperfüzyonun da pankreatik yıkıma yol açabileceği açıklanmıştır (28, 29).

Sonuç olarak, çalışmamızda malathionun fare pankreası üzerinde yaptığı histolojik değişiklikler kaynak bulguları ile uyumludur. Daha önce de söz edildiği gibi OP'ler ile oluşan akut pankreatit olgularının çok sayıda yayınlanmamış olması, bu tür pankreatitin genellikle ağrısız olması ve diğer gastrointestinal semptomlar ile karıştırılması sonucu gözden kaçmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu durumlarda akut pankreatitin tanısında gecikme ya da ihmal morbidite ve mortalitenin artmasına neden olabilir. Bu nedenle anamnezde olmasa bile, şüpheli gastrointestinal semptomlarda uyanık olunmalıdır. Ayrıca OP zehirlenmelerinde serum pankreatik enzim düzeyleri takip edilmeli, abdominal USG ve CT yapılmalı, erken tanı konmalı ve tedavi edilmelidir.

Kaynaklar

1. Vural N. Toksikoloji. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi, 1984; 206-212.
2. Bancroft JD, Stevens A, Turner DR. Theory and Practise of Histological Technigues. Edinburg: Churchill Livingstone, 1990; 21-80.
3. Karaliedde L. Organophosphorus poisoning and anaesthesia. Anaesthesia 1999; 54, 1073-1088.
4. Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G et al. Ellenhorn's Medical Toxicology; Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997; 1614-1630.
5. Goldfrank LR. Toxicologic Emergencies. Newyork:Appleton and Lange, 1994; 1105-1115.
6. Kayaalp SO. Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Feryal Matbaası, 1993; 2290-2303.
7. Cheng LI, Miller TW, Jiang J. Pulmonary edema due to ingestion of organophosphate insecticide. AJR 1989; 152, 265-266.
8. Tafuri J, Roberts T. Organophosphate poisoning. Ann Emerg Med February 1987; 16: 193-202..
9. Yumashito M, Tanaka J, Ando Y. Human mortality in organophosphate poisonings. Vet Hum Toxicol 1997; 39(2): 84-85.
10. Keçik Y, Yörükoğlu D, Saygın B et al. A case of acute poisoning due to organophosphate insecticide. Anesthesia 1993; 48, 141-143.
11. Schexnayder S, James LP, Kearns GL et al. The pharmacokinetics of continuous infusion pralidoxime in children with organophosphate poisoning. Clin Toxicol 1998; 36(6), 549-555.
12. Bleecker LJ. Tthe intermediate syndrome in organophosphate poisoning: an overview of experimental and clinica observations. Clin Toxicol 1995; 33(6): 683-686.
13. Bensiamma A, Moutaouakkil S, Mjahed K et al. Intermediary sendrome in acute malathion poisoning. Presse Med 1998 27(15): 713-715.
14. Casarett LJ, Doull J. Casarett and Doull's Toxicology. New York: Macmillan Publishing Co, 1980; 357-402.
15. Bleecker LJ, Lison D, Willems J et al. Acute and subacute organophosphate poisoning in the rat. Neurotoxicology 1994; 15(2): 341-348.
16. Kaloyanova F. Toxicology of Pesticides. European Cooperation on Environmental Health Aspects of the Control Chemicals- Interim Document 9, Sofia, Bulgaria 1981; 133-144.
17. Markowitz S. Poisoning of an urban family due to misapplication of household organophosphate and carbamate pesticides. Clin Toxicol 1992; 30(2): 295-303.
18. Dilone L, Hack JB. Organophosphate poisoning: no clea etiological origin. Clin Toxicol 1999; 37(3): 347-348.
19. Cheng-Ting H, Chen-Chang Y, Jou-Fang D, Michael J. Acute pancreatitis following organophosphate intoksication. Clinical Toxicology 1996; 34(3), 343-47.
20. Lankisch PG, Muller CH, Niederstadt H, Brand A. Painless acute pancreatitis subsequent to anticholinesterase insecticide (parathion) intoxication. Am J Gastroenterol 1990; 85: 872-875.
21. Weizman Z, Sofer S. Acute pancreatitis in children with anticholineesterase insecticide intoxication. Pediatrics 1992; 90: 204-206
22. Dagli AJ, Shaikh WA. Pancreatic involvement in malathion-anticholinesterase insecticide intoxication: a study of 75 cases. Br J Clin Pract 1983; 37: 270-272.
23. Moore PG, James OF. Acute pancreatitis induced by acute organophosphate poisoning? Postgrad Med J 1981; 57: 660-662.
24. Dressel TD, Goodale RL, Arneson MN, Borner JW. Pancreatitis as a application of anticholinesterase insecticide intoxication. Ann Surg 1979; 189: 199-204.
25. Marsh WH, Vukov GA, Conradi EC. Acute pancreatitis after cutaneous exposure to an organophosphate insecticide. Am J Gastroenterol 1988; 83: 1158-1160.
26. Dressel TD, Goodale RL, Hunninghake DB, Borner JW. A study of the cholinesterase of the canine pancreatic spincters and the relationship between reduced butyrylcholinesterase activity and pancreatic ductal hypertension. Ann Surg 1980; 192: 614-619.
27. Dressel TD, Goodale RL, Hunninghake DB, Borner JW. Sensitivity of the Canine Pancreatic Intraductal Pressure to Subclinical Reduction in Cholinesterase Activity. Ann Surg 1979; 190: 6-12.
28. Warrshaw AL, O'Hara PJ. Susceptibility of the pancreas to ischemic injury in shock. Ann Surg 1978; 188: 197-201.
29. Waldner H. Vascular mechanisms to induce acute pancreatitis. Eur Surg Res 1992; 24: 62-67.

Yazışma adresi:

Yard. Doç. Dr. Doğan ÖZYURT
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı İnciraltı/İZMİR
Tel: 0(232) 277 77 77 / 4552
E-posta: dogarozyurt@yahoo.com

Mersin İli'nde sindirim dizgesi tümörlerinin sıklığı (504 olgu)

Frequency of digestive system tumors in Mersin Province (504 cases)

Özlem Aydın Duygu Düşmez Ayşe Polat Reyhan Eğilmez

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Mersin

Özet

Giriş ve amaç: Ülkemizde kanser sıklığı ile ilgili yeterli veriler bulunmamaktadır. Benign tümörler için ise yurtiçi ya da yurtdışı istatistiksel veri yoktur. Çalışmanın amacı, bölgemizde görülen sindirim dizgesi tümörleri ile ilgili verilerin derlenmesi ve daha detaylı çalışmaların yapılmasına hız kazandırmaktır.

Gereç ve yöntem: Mersin'de tanı alan sindirim dizgesi tümörlerinin; cins, yaş, yerleşim yeri, histopatolojik tür ve yıllara göre dağılımı değerlendirildi.

Bulgular: 300 tümörün 25' i benign, 275' i maligndir. En sık görülen ilk üç kanser; mide (%50.19), kolorektal (%33.10) ve özefagus (%8.00) kanserleridir. Benign tümörler en sık; kolorektal ve peritoneal bölge yerleşimlidir.

Sonuç: Ülkemizde sindirim dizgesi malign ve benign tümörleri ile ilgili veriler yetersizdir. Bu konuda farklı bölgelerde yapılacak çalışmalar istatistiksel verilere katkıda bulunacaktır.

Anahtar sözcükler: Sindirim dizgesi tümörleri, Mersin

Ülkemizde kanser istatistikleri ile ilgili veriler, Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı, Kanser Savaş Derneği, Ege Üniversitesi Kanser Kayıt ve Araştırma Merkezi, İzmir Kanser İzlem ve Denetim Merkezi (KIDEM) gibi kurumlar ve çeşitli patoloji bölümlerinde yapılan çalışmaların (1-10) sonuçlarından elde edilebilmektedir. Sindirim dizgesi (SD) kanserleri, insan tümörlerinin çoğunluğunu oluşturmaktadır (11).

Mersin ilinde 1989-1999 yılları arasında kanser sıklığı ve dağılımı üzerine yapılan çalışmada 1834 kanser olgusu

Summary

Introduction and purpose: The data of the cancer incidence in our country is not satisfactory. There are also any statistical data for benign tumors. The aim of the study is to collect data of digestive system tumors in Mersin Province and to promote similar studies.

Materials and methods: In 10 years duration, digestive system tumors which were diagnosed in Mersin Province were evaluated by sex, age, location, histopathologic type and distribution in terms of years.

Results: Of 300 tumors, 25 were benign and 275 were malignant. The most common three cancers were gastric (50.19%), colorectal (33.10%) and esophagus (8.00%) cancers. The most common locations of benign tumors were; colorectal region and peritoneum.

Conclusion: In our country, the data of digestive system benign and malignant tumors are unsatisfactory. The similar studies of the different regions will participate to statistical data.

Key words: Digestive system tumors, Mersin

içerisinde, SD kanserlerinin, deri kanserlerinden sonra ikinci sırada (%17.50) yer aldığı, kadınlarda (%17.10) ve erkeklerde (%17.82) ise tüm kanserler arasında üçüncü sırada olduğu belirtilmektedir (1). SD kanserleri, Dünder'in dizisinde genel kanserler içerisinde 1989-1991 yılları arasında dördüncü sırada (%15.23) yer alırken, 1992-1995 yılları arasında ikinci sırada (%17.53) yer almaktadır (2). Erkeklerde SD kanserleri, Sağlık Bakanlığı olgularında %15.7-18.7 arasında, Tuncer'in dizisinde de %12.6-19 arasında değişerek ikinci sırada yer almaktadır (3).

Organ sistemlerine ait benign tümörler için ise yurtiçi ya da yurtdışı istatistiksel veri yoktur (12,13). Bu durumda, SD kanserleri ve benign tümörleri ile ilgili veriler de yeterli değildir.

Bu çalışmanın amacı, Mersin bölgesinde görülen SD'ne ait benign ve malign tümörler ile ilgili verilerin derlenmesi ve bu konuda daha detaylı çalışmaların yapılmasına hız kazandırmaktır.

Gereç ve yöntem

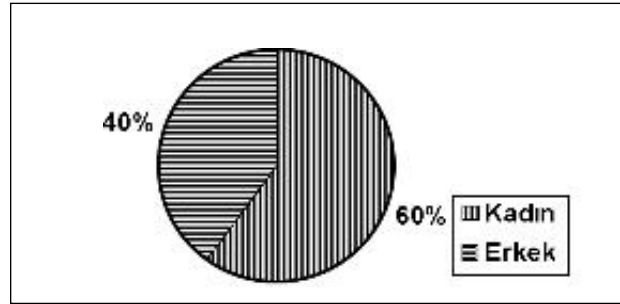
Yaklaşık 10 yıllık (Ocak 1989- Ağustos 1999) dönemde Mersin Devlet ve SSK hastaneleri yanısıra 1999 yılında hizmete giren Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve bir özel patoloji laboratuvarı (Odak Patoloji-Sitoloji Laboratuvarı)'nda tanı alan SD'ne ait 300 benign ve malign tümör gözden geçirildi. Olgularda; cins, yaş, yerleşim yeri, histopatolojik tür ve yıllara göre dağılım retrospektif olarak değerlendirildi. Her iki cinsten, kadında ve erkekte en sık görülen üç SD kanseri kaydedilerek birinci sırada yer alan kanser türünün cinsine göre histopatolojik tür dağılımı belirlendi.

Bulgular

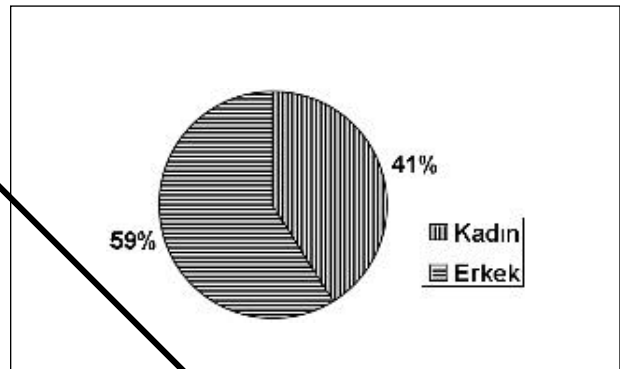
Yaklaşık 10 yıllık (Ocak 1989- Ağustos 1999) dönemde Mersin Devlet ve SSK hastaneleri ile Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kulak-Burun Boğaz, İç Hastalıkları ve Genel Cerrahi Polikliniklerine çeşitli semptomlarla başvurup opere edilen hastaların 300'ünde SD'ne ait tümör saptanmıştır. Olguların 25'i (%8.33) benign, 275'i (%91.70) malign tümör tanısı almıştır.

Ortalama (ort) yaş; tüm olgular için 63.75, benign tümörler için 33.34, malign tümörler için 63.75'tir. Olguların 10'unda (tümü malign) yaş kaydı bulunamamıştır.

Cins dağılımına göre benign olguların 15'i (%60.00) kadın, 10'u (%40.00) erkektir (Şekil 1). Malign olguların 113'ü (%41.00) kadın, 162'si (%59.00) erkektir (Şekil 2).



Şekil 1. Sindirim dizgesi benign tümörlerinin cinsine göre dağılımı.



Şekil 2. Sindirim dizgesi malign tümörlerinin cinsine göre dağılımı.

SD kanserleri arasında görülme sıklığı açısından ilk üç sırayı; mide (138 olgu, %50.19), kolorektal bölge (91 olgu, %33.10) ve özefagus (22 olgu, %8.00) kanserleri almaktadır (Tablo I).

Kadın ve erkekte görülme sıklığına göre ilk üç sırayı alan kanserlerde ort yaş, 47.35-61.37 arasında değişmektedir (Tablo II).

SD kanserleri arasında görülme sıklığına göre her iki cinsten de birinci sırada yer alan mide kanserinde kadın (30 olgu, %30.00) ve erkek (70 olgu, %70.00) te en sık görülen histopatolojik tür, intestinal tür adenokarsinom'dur (Tablo III).

Tablo I. Sindirim dizgesi tümörlerinin yerleşim yerlerine göre dağılımı.

Yerleşim yeri	ICD-O (14)	Benign		Malign		Toplam	
		Sayı (n)	%	Sayı (n)	%	Sayı (n)	%
Özefagus	150	-	0.00	22	8.00	212	7.33
Mide	151	1	4.00	138	50.19	139	46.33
İnce Barsak	152	1	4.00	3	1.10	4	1.33
Apendiks Vermiformis	152	1	4.00	-	0.00	1	0.33
Kolorektal	153,154	20	80.00	91	33.10	111	37.00
Anal kanal	154	-	0.00	1	0.37	1	0.33
Periton	158	2	8.00	20	7.28	22	7.33
Toplam	25	100	275	100	300	100	

Tablo II. Kadın ve erkekte görülme sıklığına göre ilk üç sırayı alan kanserlerde ortalama yaş dağılımı.

	Organ		
	Mide	Kolorektal	Özefagus
Kadın ort yaş	57.84	55.65	47.35
Erkek ort yaş	58.71	59.08	61.37

Tablo III. Mide kanserlerinin cinse göre histopatolojik tür dağılımı.

Histopatolojik tür	Erkek	Kadın	Toplam	%
	sayısı	sayısı		
	(n)	(n)	(n)	
İntestinal tür adenokarsinom	70	30	100	72.47
Diffüz infiltratif karsinom	13	7	20	14.50
Anaplastik karsinom	6	6	12	8.70
Malign lenfoma	1	3	4	2.90
Karsinoid tümör	-	1	1	0.72
Sınıflandırılmayan	1	-	1	0.72
Toplam	91	47	138	100.00

Özefagus: Özefagus yerleşimli tümörler, tüm SD tümörlerinin %7.33'ünü oluşturmakta olup tümü (22 olgu) maligndir. Olguların 13'ü (%59.09) kadın, 9'u (%40.90) erkektir. Özefagus kanserleri histopatolojik olarak sıklık sırasına göre; yassı hücreli karsinom (%86.36) ve adenokarsinom (%13.63)'dur.

Mide: Mide tümörleri, tüm SD tümörlerinin %46.33'ünü oluşturmaktadır. Toplam 139 olgunun biri (%0.71) benign, 138'i (%99.29) maligndir. Malign tümörlerin 91'i (%65.94) erkek, 47'si (%34.06) kadındır. Benign tümör leiomyom olup erkek hastada tanımlanmıştır. Histopatolojik olarak midenin malign tümörlerinin %95.65'ini karsinomlar oluşturmaktadır.

Kolorektal Bölge: Kolorektal bölge yerleşimli tümörler, tüm SD tümörlerinin %37.00'sini oluşturmakta olup 20'si (%18.01) benign, 91'i (%81.98) maligndir (Tablo IV). En sık yerleşim yeri benign tümörler için rektum (%70.00), malign tümörler için rektosigmoid bölge (%65.93)'dir. Cinse göre dağılım; benign tümörler için 8 (%40.00) erkek-12 (%60.00) kadın, malign tümörler için 49 (%53.84) erkek-42 (%46.15) kadın şeklindedir. Adenomların 5'i tübüler, 2'si villöz adenomdur.

Diğer yerleşim yerleri: Periton yerleşimli 22 tümörün 2'si (%9.09) benign (mezensejmal tümör), 20'si (%90.91) malign (adenokarsinom metastazı) dır. İnce barsak yerleşimli 4 tümörün 1'i (%25.00) benign (hamartomatöz polip), 3'ü (%75.00) malign (adenokarsinom)'dir. Tümü ileum yerleşimlidir.

Apendiks (müsinöz kistadenom) ve anal kanal (adenokarsinom) yerleşimli sadece bir tümör kaydı bulunmuştur.

SD organ tümörlerinde ort yaş, 29.85-57.18 arasında değişmektedir (Tablo V).

Tablo IV. Kolorektal bölge yerleşimli benign ve malign tümörlerin histopatolojik olarak sıklık sırasına göre dağılımı.

Benign		Malign	
Histopatolojik tür	Sayı (%)	Histopatolojik tür	Sayı (%)
Juvenil polip	8 (40.00)	Adenokarsinom	87 (95.60)
Retansiyon polipi	3 (15.00)	Malign lenfoma	2 (2.20)
Adenom	8 (40.00)	İndiff malign tümör	2 (2.20)
Leiomyom	1 (5.00)		
Toplam	20 (100)		91 (100)

Tablo V. Organ tümörlerinde ortalama yaş dağılımı.

Yerleşim yeri	Ort yaş	
	Benign tümör	Malign tümör
Özefagus		51.38
Mide	-	53.50
Kolorektal	29.85	57.18
Periton	48.00	54.78
İnce barsak	*	53.00

*İnce barsak yerleşimli tek bir benign tümör kaydı bulunmuştur.

Tartışma

Kanser ile savaşta erken tanı, sağaltım ve izlem çalışmalarının önemi büyüktür. Bunun için de öncelikle düzenli bir veri kayıt sistemi olmalıdır. Kayıt sisteminin tüm ülkede yaygınlaştırılması ve verilerin tek merkezde toplanması; hem ülkedeki kanser olgularının durumunu ortaya koyacak, hem de kanserle savaşta yol gösterici olacaktır.

Ülkemizde zaman zaman bazı araştırmacılar tarafından değerlendirmeler yapılmakta ise de kanser istatistikleri ile ilgili, birbiriyle koordineli ve bölge bazını yansıtan yeterli verilere sahip olunamamaktadır. SD kanserlerinin görülme sıklığı değişik kaynaklarda (1,2,5,7-10,12, 15,16) bildirilmiştir (Tablo VI).

Tablo VI. Sindirim dizgesi kanserlerinin değişik kaynaklarda görülme sıklığı (%).

	Sindirim dizgesi*	Yerleşim yeri			
		Özefagus	Mide	Kolorektal	Periton
Dizimiz		8.00	50.19	33.10	7.28
Mersin (Aydın) (1)	17.5*				
Sivas (Sümer) (4)		0.3*	15.8*	10.3*	
Sivas (Eğilmez) (5)		1.23*	12.97*	11.91*	
Eskişehir (Dündar) (2)	17.39*	1.28	5.52	7.62	9.63*
Eskişehir (Öner) (15)	15.23*				
İzmir (Canda) (9)				13.7*	
İzmir (Kandiloğlu) (8)		52.5*	4.7*	69.5*	
İzmir (Canda) (7)	11*	3	26	35	
Erzurum (Canda) (10)		15.5	58.9	22.7	
Türkiye geneli (12)	18.60*				

*Tüm sistem kanserleri arasındaki görülme sıklığı.

Özefagus: Özefagus kanserinin coğrafi dağılımı büyük değişiklikler gösterir (11,17). Sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu ülkelerde görülme sıklığı en yüksektir ve tümörlerin %95'inden fazlası ise karsinom (%75'i yassı hücreli karsinom)'lardır (18,19). Dizimizde de özefagus tümörlerinin tümü karsinom olup %86.36'sını yassı hücreli karsinom oluşturmaktadır.

Özefagus kanseri 50 yaşın üzerinde ve erkekte sıktır (19). Dizimizde de ort yaş 51.38'dir ancak olguların %59.09'u kadındır. Sümer'in dizisinde ise olguların %0.3'ü erkek, %0.3'ü kadındır (4).

Adenokarsinomları nadir olup, insidansı nedeni bilinmeyen bir şekilde son 20 yılda dramatik olarak artmıştır (18). Dizimizde de özefagus kanserlerinin %13.63'ünü adenokarsinom oluşturmaktadır.

Mide: Mide kanseri, dünyada ikinci en sık görülen malignitedir (11). Dizimizde de tüm SD malignitelerinin %50.19'unu oluşturan mide kanseri; her iki cinste de görülme sıklığı bakımından birinci sırada yer almaktadır. Mide kanseri, ülkeler arasında ve aynı ülkenin değişik bölgelerinde belirgin insidans ayırımı göstermektedir (20). Yurdumuzun değişik bölgelerinde yapılan benzer çalışmalarda da sıklığı değişkenlik göstermektedir (2,4-8).

Sosyoekonomik düzeyi düşük olan toplumlarda daha sık görülmekte (20,21) olan mide karsinomunda, erkek/kadın oranı 2/1'dir (11,21). Erkek-kadın yüzdesi sırasıyla dizimizde %65.94-%34.05, Sümer'in dizisinde (4) %15.8-%15.8, Eğilmez'in dizisinde (5) %7.70-%5.27'dir.

Midenin malign tümörleri içerisinde en sık (%90-95) ve en önemli olanı karsinomlardır (21) ve yaklaşık %95'i adenokarsinomlardır (11,18,19). Dizimizde de mide malign tümörlerinin %95.65'ini karsinomlar oluşturmaktadır ve bunların da %86.98'i adenokarsinomlardır. Eğilmez'in dizisinde de mide kanserlerinin %95.3'ü adenokarsinomdur (5).

Mide karsinom insidansı yaşla birlikte artış gösterir (20) ve 40 yaşın altında nadirdir (18). Dizimizde de ort yaş 53.50'dir.

Midenin benign mezenşimal tümörleri seyrek (19). Dizimizde de midenin tek benign tümörü leiomyomdur.

Kolorektal Bölge: Kolorektal kanserler, dünyada üçüncü en sık kanser olup, tüm kanserlerin %9'unu oluşturur. 1990 yılında tüm dünyada kanser nedeniyle ölümlerde dördüncü sırada yer almıştır (22). ABD'de ise tüm kanserlerin %13'ünü oluşturmaktadır (11). İkinci en sık visceral malignite (18) olup kanser ölümlerinin de ikinci sık nedenidir (23). Dizimizde tüm SD kanserleri arasında ikinci sırada (%33.10) yer almaktadır.

Yüksek riskli ülkelerde kolorektal karsinomların rektosigmoid bölgede geliştiği bildirilmektedir (19,22). Dizimizde de olguların %65.93'ü rektosigmoid bölge yerleşimlidir.

Dizimizde kanser olguları için ort yaş 57.18 olup literatür ile uyumludur (11,19,22).

Kanserlerin major histolojik tipi, dizimizde de olduğu gibi adenokarsinomdur ve tüm kalın barsak tümörlerinin %90-95'ini oluşturur (11).

Juvenil retansiyon polipleri, nonneoplastik olmalarına rağmen karsinom gelişen olgular bildirildiğinden (18) çalışmada diziye alınmıştır.

Birçok veri, kolorektal karsinomaların benign poliplerden geliştiğini düşündürmektedir (11,19,22). Dolayısıyla intestinal adenomlar, premalign lezyonlar olduğundan klinik olarak önemlidir ve kolonda sıklıkları (18). Tübüler adenomda karsinom riski düşük (%1-3) olsa da bu poliplerin popülasyondaki sıklığı nedeniyle en önemli prekanseröz kolonik lezyonları olduğu düşünülmektedir. Villöz adenomda malign transformasyon insidansı yüksektir (19,22). Dizimizde kolorektal benign tümörlerin %40.00'ünü oluşturan adenomların 5'i tübüler, 2'si villöz adenomdur.

Gerek yabancı kaynaklarda ve gerekse yurdumuzda daha önce yayınlanmış olan ve ulaşabildiğimiz bölgesel kanser sıklığı çalışmalarında sistemlere ait ayrıntılı dökümlere rastlanmamıştır. Benign tümörlerin sıklığı ile ilgili ise ulaşabildiğimiz bir çalışma yoktur. Dolayısıyla SD'nin benign ve malign tüm tümörlerinin sıklığı konulu bu çalışmada, elde edilen sonuçların tartışılmasında zorluk yaşanmıştır. SD tümörleri ile ilgili veriler daha çok yabancı kaynaklardan alınmış olup bu verilerin, ülkemizde görülen SD tümörlerini ne ölçüde yansıttığı belirsizdir.

Sonuç olarak; Mersin bölgesinde en sık görülen SD kanserlerinin sırasıyla mide, kolorektal ve özefagus yerleşimli olduğu dikkati çekmektedir. En sık görülen benign SD tümörlerinin ise sırasıyla; kolorektal bölge ve periton yerleşimli olduğu görülmektedir.

Teşekkür: Patoloji arşivlerini kullanmamızda bize büyük katkıları olan Devlet Hastanesi ve SSK Hastanesi patoloji uzmanları Uzm. Dr. Alpoğan AYTİMUR, Uzm. Dr. Çetin KOÇAK, Uzm. Dr. Sibel ATAMAN, Uzm. Dr. Mesut YURDAL'a ve katkılarından dolayı Arş. Gör. Dr. Tuba Karabacak'a teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Aydın Ö, Polat A, Düşmez D, Eğilmez R. Mersin İli'nde Kanser Sıklığı ve Dağılımı Üzerine Bir Çalışma. *Tr Patol Derg*, 2000; 16 (1-2): 48-53.
2. Dündar E, Öner Ü, Işıksoy S, Tel N ve ark. Eskişehir ilinde 1992-1995 yılları arasında görülen kanser olgularının istatistiksel değerlendirilmesi. *Tr Ekopatol Derg* 1998; 4: 101-106.
3. Tuncer İ, Burgut R, Bozdemir N, Coşar EF. Türkiye'de Kanser Sıklığı, Çukurova Üniversitesi Basımevi, Adana, 1994.
4. Sümer H, Özdemir L, Koçoğlu G, Polat HH. Sivas ili kanser kayıt merkezi verilerinin değerlendirilmesi. *Tr Neopl Derg* 1999; 7 (1):29-32.
5. Eğilmez R, Düzcan E. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda kanser sıklığı üzerine bir çalışma. *Tr Neopl Derg* 1992; 1 (2); 37-42.
6. Fırat D. Türkiye'de Kanser İstatistikleri. Türk Kanser Araştırma Savaş Kurumu, Ankara, 1982.
7. Canda T, Canda MŞ, Küpeliolu A, Gökden N. Dokuz Eylül Tıp Fakültesi'nde kanser sıklığı üzerine bir çalışma. VIII. Ulusal Patoloji Kongresi Kongre Kitabı. Ed. Prof Dr. Behsan Önel, Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi, 1989; 286-290.

8. Kandiloğlu A, Postacı H. SSK Buca Eğitim Hastanesi Patoloji Bölümü'nde incelenen materyal içerisinde kanser sıklığı ve dağılımı, *Ank Patol Bült* 1995; 12 (2): 74-78.
9. Canda Ş, Kurt S, Kurt Ö. İzmir bölgesinde kanser sıklığı üzerine bir çalışma (885 olgu). *Tr Neopl Derg* 1992; 1 (2): 43-48.
10. Canda T, Canda MŞ. Erzurum bölgesinde gastrointestina sistem kanserleri. *Patol Bült. (Ank)* 1976; 3 (1-2): 130-138.
11. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancers of the Gastrointestinal Tract. In: Cancer Principals and Practice of Oncology*. Eds. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. 5th ed. Chapter 32, Philadelphia; Lippincott-Raven 1997; 1021-1054.
12. *Kanser İhbarlarının Değerlendirilmesi* (1990), Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı, yayın no: 544, Ankara, 1991.
13. *National Cancer Control Programmes*, 1st ed. England: World Health Organisation 1995; 5-13.
14. Percy C, Holten VV, Muir C. *ICD-O International Classification of Diseases for Oncology. UHS-O Uluslararası Hastalık Sınıflandırması: Onkoloji (Çeviri: Canda MŞ). EÜ Kanserle Savaş Uygulama ve Araştırma Merkezi Yayını No:1, Bornova, EÜ Basımevi, 1992.*
15. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer of the Head and Neck. In: Cancer Principals and Practice of Oncology*. Eds. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. 5th ed. Chapter 29, Philadelphia; Lippincott-Raven, 1997; 735-849.
16. Öner Ü, Işıksoy S, Kasapoğlu E. Eskişehir İli'nde kanser görülme sıklığı üzerine bir çalışma ve Türkiye'deki kanser istatistikleri sorununa bakış. *Acta Oncol Turcica* 1992; 25: 60-66.
17. Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, et al. *The Neoplastic Esophagus. In: Gastrointestinal Pathology An Atlas And Text*. Eds. Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, et al. 2nd ed. Chapter 4, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999; 93-133.
18. Sternberg SS. *Alimentary Canal and Associated Organs. In: Diagnostic Surgical Pathology*. Ed. Sternberg SS. Vol 2, 3rd edition, Chapter 32, Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins 1999; 1283-1685.
19. Chandrasoma P, Taylor CR. *The Gastrointestinal System In: Concise Pathology*. Eds. Chandrasoma P, Taylor CR. 3rd edition. Section IX. London: Prentice Hall International Limited, 1998; 557-629.
20. Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, et al. *The Nonneoplastic Stomach. In: Gastrointestinal Pathology An Atlas And Text*. Eds. Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, et al. 2nd ed. Chapter 7, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999; 237-275.
21. Crawford JM. *The Gastrointestinal Tract. In: Pathologic Basis of Disease*, Eds. Cotran RS, Kumar V, Collins T. 6th ed, Chapter 18, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999; 775-845.
22. Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, et al. *Carcinomas and other Epithelial and Neuroendocrine Tumors of the Large Intestine. In: Gastrointestinal Pathology An Atlas And Text*. Eds. Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, et al. 2nd ed. Chapter 20, Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999; 909-1069.
23. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Screening. In: Cancer Principals and Practice of Oncology*. Eds. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. 5th ed. Chapter 25, Philadelphia; Lippincott-Raven, 1997; 619-633.

Yazışma adresi:

Yard. Doç. Dr. Özlem AYDIN
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji ABD. Eski Otogar Yanı
33070- MERSİN
Tel: 0324 3374333
Fax: 0324 3374305
e.mail: ozlemaydin66@hotmail.com

Erzurum yöresinde meme lezyonlarının histolojik tür ve yaşa göre dağılımı

The distribution of mammary gland lesions according to histologic type and age in Erzurum region

Nesrin Gürsan¹ M.Şevki Gürsan² Zekai Erman¹ Cemal Gündoğdu¹

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erzurum

¹ Patoloji Anabilim Dalı

² Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Özet

Giriş ve amaç: Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndan (son 6 yıldaki (1 Ocak 1995 ile 30 Ekim 2000) 450 meme lezyonu incelendi. Histolojik tür, yaş ve yerleşim yerine göre olguların dağılımı değerlendirildi.

Gereç ve yöntem: Olguların 255'i benign (%56,7), 195'i malign (%43,3) idi. Benign lezyonlar arasında en sık fibroadenomlar (%22), malign lezyonlarda ise en sık invaziv duktal karsinomlar (%32,9) idi. Benign olguların %40'ı 20-30 yaşları arasında olup, bunların %46,3'ü sol, %41,2'si sağ, %12,5'i ise bilateral yerleşimli olduğu görüldü. Malign olguların ise %33'ü 40-50 yaşları arasında olup %48,7'si sol, %46,2'si sağ ve %5,1'inin bilateral yerleşimli idi.

Sonuç: Sonuçlarımız ilgili kaynaklar ile karşılaştırıldığında bölgemizde malign lezyonların daha sık ve daha genç yaşlarda ortaya çıktığı gözlemlendi.

Anahtar sözcükler: Meme kanseri, epidemioloji

Meme kanserleri kadınlarda en sık görülen ve kanserden ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alan malign tümörlerdir (1-2). Görülme sıklığında giderek artış gözlenmekte ve ABD'de 69/100000 iken, son yıllarda 107/100000'e ulaşmıştır. Birleşik devletlerde kadınlardaki kanserlerin %31'ini oluşturur (2). Avustralya'da da nonmelanositik tümörlerden sonra ikinci sıklıkta izlenmekte olup ve 1992 yılında 75 yaş altında 27.000 kadın meme kanserinden ölmüştür (3). Genellikle benign meme lezyonlarına gölge düşürmesine karşın, memenin

Summary

Introduction and purpose: In this study, we reviewed 450 consecutive breast specimens obtained from pathology department of medical school of Atatürk University between dates of January 1st 1995 and July 31st 2000. The distribution of the cases according to histopathological pattern, age, localization evaluated.

Results: Out of cases 255 were benign, and 195 were malignant. Among tumour in benign and malign lesions the most common tumours were fibroadenoma (22,2%) and invasive intraductal carcinoma (32,9%) respectively. Forty percent of benign cases were between 20 and 30 years age. The percentages of benign lesions occurred on left, on right and both sides were 46,3%, 41,2%, 12,5% respectively. On the other hand, 33% of malign lesions were between 40 and 50 years age. The percentages of malign lesions occurred on left, right and both sides were 48,7%, 46,2% and 5,1% respectively.

Conclusion: Our results showed that in our region malignant tumours occurs at a higher incidence and at lower ages as compared to the literature.

Key words : Breast carcinoma, epidemiology

kanser olmayan lezyonları daha siktir (4). Araştırmalara göre memedeki proliferatif benign lezyonlardan malignite gelişme riskinin yüksektir (5,6). Bunun için memenin tüm lezyonlarını dikkatli değerlendirmeli, hangi sıklıkta görüldüğü ve yaş dağılımı bilinmelidir.

Bu çalışmanın amacı son 6 yıllık (1995-2000) bir süre içindeki meme lezyonlarını retrospektif olarak inceleyerek, Erzurum yöresinde histolojik türlerin görülme oranını ve benign ile malign olguların yaşa göre dağılımını değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem

Bu çalışmada Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında, son 6 yılda (1 ocak 1995 ile 30 ekim 2000) tanı alan 450 biyopsi ve operasyon materyali yeniden incelendi. Olgulara ait bilgiler patoloji raporlarından elde edildi. Bu hastalarda değişik histolojik türün sıklığı ve on yıllık yaş aralıklarında dağılımı ve yerleşim yeri incelendi.

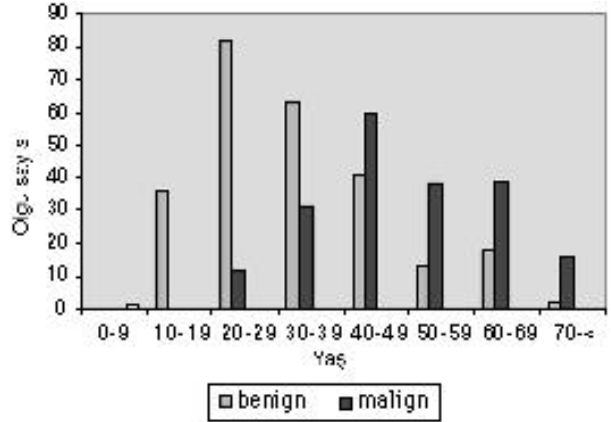
Bulgular

Çalışmamıza alınan 450 olgudan en küçüğü 14, en büyüğü 73 yaşında olup, olguların çoğu reproduktif dönemdeki kadınlardı. Ortalama yaş 40.1 idi. Meme tümörleri için çok sayıda sınıflama yapılmıştır. Dizideki olguları Dünya sağlık örgütü (DSÖ)'ne (7) göre sınıflandırdığımızda, 450 olgunun %56.7 (255 olgu)'si benign, %43,3 (195 olgu)'ü malign idi. Benign olgulardan %46,3 (118 olgu)'ü sol, %41.2 (105 olgu)'si sağ, %12.5 (32 olgu)'si ise bilateral, malign olguların ise %48.7 (95)'si sol, %46.2 (90)'si sağ ve %5.1 (10)'i bilateral lokalize olduğu izlendi.

Meme neoplazmları yaş dekadlarına göre dağılımında benign lezyonlar en yüksek oranda 20-30 yaşları arasında, % 73 (82 olgu). İkinci sıklıkla 30 ile 40 yaşlarında görüldü. Daha ileri yaşlarda benign lezyonların sıklığında azalma izlendi. Malign olguların ise en çok 40-50 yaşlar arasında olduğu, tüm meme lezyonlarının %55.5'ini (60 olgu), malign olguların ise %33'ünü oluşturduğu görüldü. İlerleyen yaşla birlikte benign lezyonlara göre sayıca artış izlendi. Fibroadenomlar en sık rastlanan benign meme neoplazmı olup bütün benign lezyonların %39,2'sini oluşturuyor. 14 tubuler ve 10 olgu laktasyon adenomu olmak üzere üçüncü sırada adenomlar izlendi. 8 atipik intraduktal hiperplazi olgusu, ayrıca 1 müsinöz ve 1 meduller karsinom vardı. Tümör dışında 4 lipom, 2 kavernoöz hemanjom ve 1 kist hidatik olgusu izlendi (Tablo I).

Tablo I. Dizideki 450 olgunun histopatolojik dağılımı.

Histopatolojik tanı	Olgu sayısı (n)	%
Benign meme lezyonları	255	56.7
Fibroadenom	100	39.2
Fibrokistik hastalık	84	32.9
Adenomlar	24	9.4
Duktal ektazi	22	8.6
Adenozisler	10	3.9
Malign meme lezyonları	195	43.3
İnvaziv duktal karsinom	148	75.9
Lobüler karsinom	26	13.3
İntraduktal karsinom	13	6.7
Miks (duktal +lobüler karsinom)	6	3.1
Toplam	450	100.0



Şekil 2. Dizideki 255 benign ve 195 malign olgunun yaş dağılımı.

Tartışma

Meme lezyonlarının morfolojisi çok değişiklik gösterir. Lezyonları değerlendirirken en yaygın olanını ve yaş dağılımını bilmek gerekir (4). Benign lezyonları oldukça sık görülmekte olup, bunlardan fibrokistik hastalıklar en sık görülenidir. Tüm meme hastalıklarının yaklaşık %40'ını oluşturur (8). Kendi olgularımızın ise yalnız %18.7'sini fibrokistik hastalıklar oluşturdu. Fibroadenomlar kadın memesinin en yaygın benign tümörüdür. Kaynaklarda %59.5 ile %16.5 oranında görüldüğü bildirilmektedir. Nijeryada benign lezyonların %33'ü tüm meme hastalıklarının %23'ünü oluşturmaktadır (9). Kendi değerlerimiz de (%22.2) kaynaklarla uyumlu bulundu. (8,10,11). Adenomlar epitel ve myoepitel hücrelerin proliferasyonu ile belirli sınırları belirgin malign tümörlerdir. En sık görüleni tubuler ve laktasyon adenomudur ve herikisinde üreme döneminde görülür (2). Çalışmamızda adenom tanılı 24 olgumuzun 10'u laktasyon ve 8'i tubuler adenom olup tümü üreme döneminde idi.

Genellikle meme kanserleri lobüler terminal duktusları döşeyen epitel hücrelerinden kaynaklanır. Yirmi yaşından önce seyrek olup sıklığı 25-50 yaş arası dönemde artar bundan sonrada daha yavaş hızla artmaya devam eder (3). Olgularımızın da %33'ü dördüncü dekada idi. Çalışmalarda tüm meme lezyonlarının %10'unu kanserler oluşturmaktadır (4). Criscuola ve ark'ının 5188 dizisinde % 37.5 (1943 olgu), Khanna ve ark'ının ise 1351 olgusunun % 39.7 (537 olgu)'si malign idi (10,12). Kendi dizimizdeki olguların %43,3'ünü malign lezyonlar oluşturdu. Genellikle duktal ve lobüler karsinom olarak sınıflandırılır. Duktal karsinom en yaygın formudur. İnvaziv duktal karsinomlar tüm meme kanserlerinin %47 ile 75'ini oluşturur (4,13). Canda'nın 1966-1975 yıllarını içeren ve Erzurum

ve yöresinde yaptığı çalışmada 348 meme lezyonun %48.5'ini meme kanserleri oluşturmakta idi (14). Gündoğdu ve ark.'nın yaptığı çalışmada 1990-1995 yılları arasında 68 olgu içinde en sık görülen meme kanseri invaziv duktal karsinom idi (15). Bu çalışmada ise %75.9'unu (148 olgu) oluşturmaktadır. İnvaziv lobüler karsinomlar memenin ikinci sırada görülen en sık malignitedir. İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %8'ini oluşturur (16). Çalışmamızda ise tüm lezyonların %5.8'ini oluşturup, malign lezyonlar içinde duktal karsinomdan sonra ikinci sıklıkta izlenmektedir.

İlk defa 1949 da Moore ve Foot tarafından tanımlanmış olan meduller karsinomlar daha genç yaşlarda görülür ve tüm meme kanserlerinin %1 ile 5'ini oluşturur. Özellikle Japon kadınlarda yaygındır (8,17). İnvaziv duktal ve lobüler karsinoma göre prognozu daha iyidir (17). Çalışmamızda yalnız iki olgu vardı. Kolloidal, jelatinöz ve mukoid karsinom olarak bilinen müsinöz karsinomlar genellikle postmenapozal dönemde görülür (2). Tüm meme kanserlerinin %1 ile 6'sını oluşturur (8). Bu türde de iki olgumuz vardı ve her ikisinde postmenapozal dönemde idi.

Non invaziv meme kanserleri mamografi olmadan önce bütün kanserlerin %5'ini oluşturmaktadır. Mamografinin tarama programı olarak yerini alması ve menapozda hormon replasman sağaltımına geçilmeden önce mamografinin yapılması, bu tümörlerin görülme sıklığını artırmıştır. Mamografiden sonra %15-30'unu oluşturmaktadır. Onbeş ile yetmişsekiz yaş arasında en çok 50 yaş civarında izlenir (5,8). Kendi dizimizde %6.7'lik değerimiz çok düşük olup, hastaların geç dönemde geldiğini göstermektedir.

Benign meme lezyonları malignlere göre daha genç yaşlarda görülür. Meme karsinomları ise ikinci dekada görülmeye başlar ve yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar. 25 yaşın altında genellikle aile öyküsü olanlarda görülmektedir. Tanı yaşı ortalama 64 dır (8,10,11). 50 yaşından sonra görülme sıklığı artmasına karşın Afrikalı kadınlarda 45 yaş altında daha sıktır. Khanna ve Siddiqui araştırmalarında Hindistanda Batıya göre daha genç yaşta, Usmani ise Pakistanda meme kanserlerinin tepe olduğu yaş dönemini 30-39 olarak bulmuştur (7,18,19). Kendi dizimizde de genç yaşlarda yüksek olup kanser olgularının çoğu (%55.5) 40-50 yaş arası idi.

Sonuç olarak Erzurum yöresinde malign olgular kaynaklara göre daha genç yaşta olmakta ve daha invaziv dönemde tanı konabilmekte. Dolayısıyla erken tanı için halkın aydınlatılması gerektiği kanısındayız.

Kaynaklar

1. Tavassoli AF. Pathology of the Breast. Stamford Connecticut:Appleton and Lange;1999; 58-74.
2. Canda T. Meme Kanselerinde prognostik faktörler. Tr Ekopatol Derg 1995;1:13-23.
3. Breast cancer in Australian women 1921-1994. URL:http://www.nbcc.org.au/pages/info/resource/nbccpubs/intro.htm.
4. Damjanov I, Linder J. Anderson's Pathology 10th. Ed. St Louis: A Times Mirror Company. 1996; 2354-2385.
5. Connolly JL, Schnitt SJ. Benign breast disease. Cancer 1991; 1187-1188.
6. McDivitt RW, Stevens JA, Lee NC, Wingo PA et al. Histologic types of benign disease and the risk for breast cancer. The Cancer and steroid hormone study group. Cancer 1992; 69: 1408-1414.
7. Azzopardi JG, Chepik OF, Hartmann WH, et al. The World Health Organization Histological Typing of Breast Tumors. Am J Clin Pathol 1982; 78:806-816.
8. Cortan RS, Kumar V, Collins T. Robbins Pathologic Basis of Disease. 6th edition, Adivisionof Harcourt Brace&Company 1999; 1093-1119.
9. Anyanwu SN. Fibro-adenoma of the breast in Nigerian. S Afr Med J 2000; 12: 1223-1226.
10. Khanna R, Khanna S, Chaturvedi S, Arya NC. Spectrum of breast disease in young females: a retrospective study of 1315 patients. Indian J Pathol Microbiol 1998; 41: 397-401.
11. Adeniji KA, Adelusola KA, Odesanmi WO. Benign disease of the breast in Ile-Ife: A 10 year experience and literature review. Cent Afr J Med 1997; 43:140-143.
12. Criscuolo M, Migaldi M, Trentini GP. Bulletin of breast disease: results of the 1990-1994 quinquennium. Pathologica 1996; 88:500-505.
13. Ellis IO, Galea M, Broughton N, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. Histopathology 1992; 20:479-89.
14. Canda T. Erzurum bölgesinde meme kanserleri. III. Ulusal Patoloji Kongresi (19-21 Eylül 1977, İzmir) Kongre Kitabı Bornova: Bilgehan Basımevi, 1978; 370-377.
15. Gündoğdu C, Erim A, Çelebi F, Çiftçiöglü A et al. Meme kanserlerinde prognostik faktörler ile östrojen ve progesteron reseptör ilişkisi. XII. Ulusal Patoloji Kongresi (12-15 Ekim 1996, Ankara) 1996; 100.
16. Yılmaz E, Balcı P, Canda T Yeniçeri Ö. İnvaziv lobüler meme karsinomlarında değişik mamografik yansımalar. Tr Ekopatol Derg 1999; 5(3-4): 113-116 .
17. Çakaloğlu F, Altınay S, Küllü S. Memenin atipik medüller karsinomu. Tr Ekopatol Derg 1998; 4: 123-125.
18. Siddiqui MS, Kayani N, Sulaiman S, Hussain AS et al. Breast carcinoma in Pakistani females: A morphological study of 572 breast specimens. J Pak Med Assoc (JPMA) 2000; 50(6): 174.
19. Usmani K, Khanum A, Afzal H et al. Breast carcinoma in Pakistani women. J Environ Pathol Toxicol Oncol 1996; 15: 251-253.

Yazışma adresi:

Yrd. Doç. Dr. Nesrin GÜRSAN
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Erzurum
e-posta: Nesgur@hotmail.com
Tel: 0442 236 00 78
Fax: 0442 218 67 82

Diyarbakır yöresinde malign plevral mezotelyoma sıklığı

Prevalence of malignant pleural mesothelioma in Diyarbakır region

Mehmet Yıldız¹ Gökhan Kırbaş² Ali Kemal Uzunlar¹ Nihal Kılıncı¹
Abdurahman Şenyiğit²

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır

¹ Patoloji Anabilim Dalı

² Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Özet

Giriş ve amaç: Asbest, hidrolize olmuş bir çok silikat mineralleri için kullanılan genel bir terimdir. Malign mezotelyoma oldukça az görülen ve vücut boşluklarındaki mezotel hücrelerinden kaynaklanan bir tümördür. Çevresel malign plevral mezotelyomanın (MPM) yöremizde çok yaygın olduğu rapor edilmektedir. Bu çalışmada, MPM tanısı alan 125 olguyu retrospektif olarak araştırmak ve olası yeni asbestli bölgelere dikkat çekmeyi amaçladık.

Hastalar ve yöntem: Ocak 1990 ve Mart 2001 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında MPM olarak tanı alan 125 olgunun dosyaları incelendi. Ayrıca olgularımızda histolojik alttürü belirlemek için 65 olgunun preparatları yeniden incelendi ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırması temel alınarak epitelial, mikst (bifazik), sarkomatoid olarak alt türlere ayrıldı.

Bulgular: Hastaların 52 (%41.69)'si kadın, 73 (%58.4)'ü erkekti. Dizide E/K oranı 1.4/1'dir. Olguların %57.6'sı asbestle ilişkili, %42.4'ü asbestle ilişkisiz yörelerden gelmekteydi. Ergani ilçesi tüm olgular içinde %22.4, asbestle ilişkili yörelerimiz içinde ise %38.8 ile ilk sırayı almaktadır. Histopatolojik olarak inceleyebildiğimiz 65 olgunun %64.6 (42 olgu)'sı epitelial, %21.5 (14 olgu)'i mikst ve %13.8 (9 olgu)'i sarkomatöz türde malign plevral mezotelyomaydı.

Sonuç: Malign plevral mezotelyoma insidansı gittikçe artmaktadır. Asbestli toprakların bulunduğu Ergani ilçesinden gelen olgu sayısında artış vardır. Daha önce asbestli toprağın saptanmadığı yörelerden gelen olgu sayısında da bir artış olduğu için bu yöreler asbest açısından araştırılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Asbestoz, malign plevral mezotelyoma, yeni asbestli bölgeler.

Summary

Introduction/purpose: Asbest is a term used for a number of hydrolised silicate minerals. Malignant mesothelioma is a rare tumour which arise from mesothelial cells in the body cavity. Malignant pleural mesothelioma (MPM) is reported to be common in the our region as a result of enviromenta asbest exposure. The aim of this study was to investigate of the cases with MPM as retrospectively and to attract attention to probably new asbest-related regions.

Patients and methods : Files of 125 cases diagnosed as MPM at Dicle University, Medical Faculty, Pathology and Chest Diseases Departments between January 1990 and March 2001 was studied. According to WHO classification, 65 of all cases was evaluated histopathologically.

Results: Of 125 patients, 73 (58.40%) were male and 52 (41.69%) were female. In this series, M/F was 1.4/1. It was identified that 57.6% of these cases were coming from the regions where contact with asbestos was established and 42.4% from the regions where such a contact was not established. Also those cases coming from Ergani town were determined to make up 22.4% of all cases and 38.8% of those coming from regions where contact with asbestos was established. Of 65 cases, 42 (64.6%), 14 (21.5%), 9 (13.8%) were evaluated as epithelial, mixed and sarcomatoid type, respectively.

Conclusions: MPM incidence is increasing more and more. There is an increase in the rate of cases coming from Ergani town. Since there is an increase in the rate of cases coming from the regions where contact with asbestos has not been established by far, these regions need to be further studied from the point of view of contact with asbestos.

Key words: Asbestos, malignant pleural mesothelioma, new asbestos-related regions.

Asbest, magnezyum hidroksi-silikat yapısında ve genellikle kristal yapıda olan fibröz silikatların adıdır (1). Serpantin (krizotil) ve amfibol (krokidolit, amosite, antofilit, tremolit ve aktinolit) olmak üzere başlıca iki kümeye ayrılır (2). Yüksek ısıya dayanabilme yeteneği yanında asite rezistans ve flexible olması nedeniyle 3000'den çok sanayi dalında kullanılır (3,4). Gelişmiş ülkelerde asbest kullanımı gittikçe azalırken, gelişmekte olan ülkelerde ise ekonomik nedenlerle artmaktadır (4). Solunan asbest tozunun konsantrasyonu ile fiziksel ve kimyasal özellikleri, solunma süresi, kişinin immünitesi hastalığın oluşumunda rol oynayan önemli etkenlerdir (1).

Malign mezotelyoma oldukça az görülen ve vücut boşluklarındaki mezotelyal hücrelerden kaynaklanan bir tümördür (5). En sık plevradan kaynaklandığı gibi, periton, perikart ve testisin tunica vaginalisinden de köken alabilir. Seyrek görülen bir tümör olup sıklığı yılda milyonda 1.2-2 arasındadır. Asbest tozlarının solunması ile malign mezotelyoma gelişimi arasında sıkı ilişki vardır (6).

Malign mezotelyoma Türkiye içinde önemli sağlık sorunlarından biridir (7). Ülkemizde Karain (Ürgüp-Nevşehir) (1), Halkapınar (Konya) (8), Kıraman, Berendi (Ayrancı-Karaman) (9) ve Gediz bölgesi ve Çukurören köyü (10) asbestoz açısından tanınmıştır. Diyarbakır'da ise hastalık "Çermik hastalığı" olarak bilinmektedir. Yöremizde 1960'lı yıllardan bu yana konu ile ilgili çalışan Yazıcıoğlu ve ark. (11) ilk kez Çermik ve çevresinde araştırmalar yapmış ve toprak analizlerinde krizotil ve tremolit türde asbestin bulunduğunu göstermişlerdir.

Bu çalışmada, Diyarbakır ve çevresinde malign plevral mezotelyoma (MPM) sorununu irdelemek, MPM'li hastaların asbest lifleri ile karşılaşma ilişkisi, yaş ve cins dağılım özellikleri ile olguların yöresel dağılımını incelemek ve olası yeni asbestli bölgelere dikkat çekmek amacıyla çalışmayı sunmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem

Son 11 yılda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı alan 65 olgu ile bu olguların dışında Göğüs Hastalıkları Kliniğinde kaydı olan 60 olgu olmak üzere toplam 125 olgu retrospektif olarak incelendi. Diyarbakır (Çermik, Çüngüş, Ergani), Elazığ (Maden) ve Şanlıurfa (Siverek) illerindeki daha önce yapılan çalışmalarda asbest ilişkisi saptanan ilçelerde uzun süredir oturanlar ile önceden oturmuş olanlar asbest ilişkisi olumlu (+), buna karşın bu bölgelerin dışından gelenler ise asbest ilişkisi olumsuz (-) kabul edildiler (11). Bu hastalardan Patoloji Anabilim Dalında tanı alan 65 olgunun preparatları yeniden incelendi. Tanıda mikro-

skopik olarak rutin hematoksilen-eosin preparatlarına ek olarak gerektiğinde dokukimyasal (Van Gieson, D-PAS, trikrom, Alcian mavisi) ve immundokimyasal yöntemler (vimentin, dezmin, S100, leuM1, EMA, CEA ve sitokeratin) kullanıldı. Histopatolojik olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (12), sınıflandırması temel alınarak; epithelyal, mikst (bifazik) ve sarkomatoid olarak alt türlere ayrıldı.

Bulgular

Dizideki 125 olgunun 52 (%41.6)'si kadın, 73 (%58.4)'ü erkekti ve E/K oranı 1.4/1 dir. Genel yaş ortalaması 53.5 olup, kadınlarda 48.7, erkeklerde 55.3 idi. En küçük yaş 27, en büyük yaş 83'dü. Önceden asbestle ilişkinin saptandığı bölgelerden gelen 72 (%57.6) olgu (bölgeleri belli olan 125 MPM'li olgu içinde) dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir. Asbestle ilişkinin saptanmadığı bölgelerden gelen 53 (%42.4) olgunun dağılımı Tablo II'de gösterilmiştir.

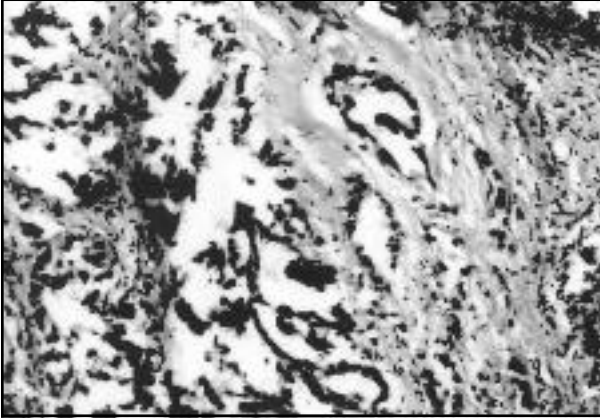
Histopatolojik olarak ineleyebildiğimiz 65 olgunun % 64.6 (42 olgu)'sı epitelyal, % 21.5 (14 olgu)'i mikst ve % 13.8 (9 olgu)'i sarkomatöz türde malign mezotelyomaydı.

Tablo I. Asbestle ilişkinin önceden tespit edildiği yörelerden gelen malign plevral mezotelyomalı olguların dağılımı.

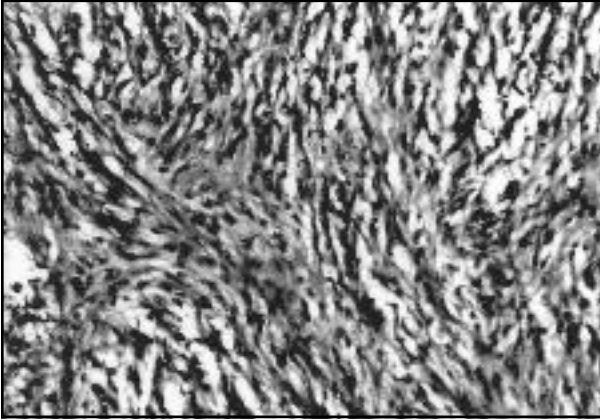
Yerleşim yeri (iller)	Olgu sayısı (n)	%
Ergani (Diyarbakır'a bağlı)	28	22.4
Çermik (Diyarbakır'a bağlı)	15	12
Çüngüş (Diyarbakır'a bağlı)	5	4
Maden (Elazığ'a bağlı)	8	8.4
Siverek (Şanlıurfa'ya bağlı)	16	12.8
Toplam	72	57.6

Tablo II. Asbestle ilişkinin saptanmadığı yörelerden gelen olguların dağılımı.

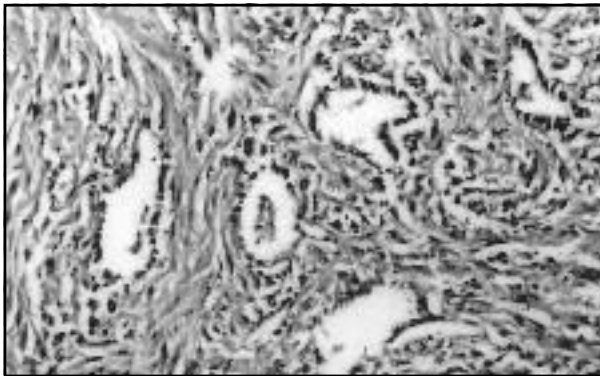
Yerleşim yeri (iller)	Olgu sayısı (n)	%
Mardin	10	8
Şanlıurfa	7	5.6
Batman	7	5.6
Diyarbakır-Merkez	6	4.8
Dicle (Diyarbakır'a bağlı)	4	3.2
Silvan (Diyarbakır'a bağlı)	3	2.4
Elazığ	5	4
Bingöl	4	3.2
Siirt	3	2.4
Adıyaman	2	1.6
Şırnak	2	1.6
Toplam	53	42.4



Şekil 1. Epitelyal tür: Hiperkromatik nüveli, geniş sitoplazmalı ve pleomorfik görünümde tümör hücrelerinin glanduler, pseudotubuler yapı oluşturması (H+E x100).



Şekil 2. Sarkomatöz tür: Fuziform, pleomorfik ve yer yer atipik mitoz içeren hücrelerin oluşturduğu lifler ve demetler (H+E x100).



Şekil 3. Mikst Tür: Sarkomatöz görünümdeki stromada yer yer epitelyal görünümde atipik hücrelerin oluşturduğu tubuler yapılar (H+E x100).

Epitelyal türler: Genellikle geniş sitoplazmalı, hiperkromatik ve sitoplazmanın bir kenarına yerleşmiş nukleusa sahip, nukleolusu belirgin, pleomorfik ve atipik mitoz içeren hücrelerin benign fibroz stroma içinde adenoid, tubuler, pseudotubuler, tubulopapiller, trabeküler adalar yada diffüz infiltratif yapılar oluşturduğu görüldü (Şekil 1). Epitelyal tümörlerden ayırımında gerektiğinde dokukimyasal olarak D-PAS, Alcian mavisi, Mayer'in Musinkarmen boyaları, immun dokukimyasal olarak ise sitokeratin, EMA, CEA ve Leu-M1 belirleyicileri kullanıldı. Sarkomatöz türler: İğsi, pleomorfik, yer yer atipik mitoz içeren hücrelerin fibrosarkom benzeri storiform bir yapı oluşturdukları görüldü (Şekil 2). Benzer histopatolojik görüntüsü olan tümörlerden ayırım için gerektiğinde dokukimyasal olarak van Gieson ve trikrom, immundokukimyasal olarak vimentin, dezmin, S100 ve GFAP kullanıldı. Mikst türler: değişik yönlerde demetler oluşturan sarkomatöz alanlar içinde epitelyal yapıdaki hücrelerin tubuler, kordonlar ve yer yer adacıklar oluşturduğu görüldü (Şekil 3).

Tartışma

Visseral ve parietal plevral dokularda gelişen, malign plevral mezotelyoma (MPM) az rastlanan, kötü prognozu olan bir tümördür (13-15). Malign mezotelyomada sıklık 1.2/100000 dır. Asbest sanayinde çalışanlarda bu oran %3'dür. Kadın/erkek oranı da 3/5 dir. Çocuklarda'da görülmele birlikte (16), 30 yaş altında görülme çok azdır. En sık 41-50 yaş arasında görülür (17,18). Malign mezotelyoma sıklığı son yıllarda artmakta olup 2010- 2020 yılları arasında pik yapması beklenmektedir. Bu sıklık artışının özellikle asbestin yoğun olarak kullanıldığı kimi sanayi çalışanları arasında gerçekleşeceği sanılmaktadır (19, 20).

Bölgemizde ise ilk olarak Yazıcıoğlu ve ark. (3,21) tarafından 1960'lı yıllarda başlatılan ve sonraki yıllarda sürdürülen araştırmalarda değişik asbest lifleri ve bir miktarda talk içeren beyaz toprağın bulunduğu, çıkarıldığı ve satıldığı ve sıva badana işlerinde kullanıldığı saptanmıştır. Aksıva denen bu toprağın kimyasal analizleri Yazıcıoğlu ve ark (21) tarafından yapılmış ve MPM etiyojisinde rol oynayan aktinolit, tremolit türde asbestin ve talkın bulunduğu saptanmıştır.

Asbestli toprak Çermik ilçesine bağlı Yukarı Şeyhler köyünün Maden ilçesine bakan dağlar tarafında çıkarılmaktadır. Toprak yataklarından erkekler tarafından çıkarılarak köylere getirilen beyaz toprak, kadınlar tarafından döğülüp elendikten sonra, su ile çamur haline sokulmakta, bu şekilde satışından sonra tekrar döğülerek damların

üzlerini örtmek, iç ve dış duvarları boyalama ve badanalama işlerinde kullanılmaktadır (22). Kendi çalışmamızda malign mezotelyom görülme oranı E/K 1.4/1'dir. Yapılan bir çok çalışmada bu oranın yaklaşık 2-3 kat olduğu bildirilmektedir (23,24). Toprağın işlenişinde ve daha sonraki evrelerde kadınların daha çok karşılaşması bu oranın açıklayıcı bir nedeni olabilir. Çünkü asbestli toprağın topaç biçimine getirilmesi, badana yapılması ve sonra bölge koşullarından dolayı evde daha uzun süre kalmalarına bağlı olarak kadınlar daha uzun süreli karşılaşmaktadırlar. Yine erkek popülasyonunun daha yüksek oranda bildirildiği çalışmalarda mesleki asbestosis sözkonusudur (24).

Yukarıda tanımlanan biçimde asbestli ak toprak Diyarbakır iline bağlı Çermik, Çüngüş, Ergani, Şanlıurfa iline bağlı Siverek ve Elazığ iline bağlı Maden ilçelerinde kullanılmaktadır.

Yakın zamanda Şenyiğit ve ark. (25) yukarıdaki yerleşim yerleri dışında Tablo II'de adı geçen yerlerde serpentin (krizotil) ve amfibol (tremolit) türde asbestli toprağın çıkarıldığını ve kullanıldığını saptamıştır.

Bu bulgular eşliğinde olgularımızın yaşadıkları yerlere göre dökümantasyonları yapılmıştır. Asbestli toprağın kullanıldığı bölgeler göz önüne alındığında Ergani ilçesi 28 (%22.4) olgu ile ilk sırada gelmektedir. Ergani ilçesi asbestli toprağın kullanıldığı yerler tek başına kriter olarak alındığında bu bölgedeki olguların % 38.8'ini oluşturduğu görülmektedir. Buna karşın önceki çalışmalarda asbestle ilişki açısından ilk sırada sözü geçen ve esas olarak asbestli toprağın çıkarıldığı ve dağıtıldığı Çermik ilçesi 3. sıraya düşmüştür.

Asbest'le karşılaşma ile tümör gelişimi arasındaki süre 20 yıldan daha uzun olup ortalama 30-40 yıl arasında değişmektedir (1,17,26). Bu nedenle özellikle Ergani ilçesi asbest ve asbestiform mineraller açısından araştırılması gerekmektedir. Ergani ilçesinde güncel olarak asbestli toprak topaçlar biçiminde satılmaktadır. Bu ilçeye bağlı Armutova, Yakacık, Dallıdağ, Boncuklu ve Hilar köyleri ile Adıyaman iline bağlı Akpınar köyünden getirilen toprağın incelenmesi ile asbest lifleri (Maden Teknik Arama tarafından) saptanmıştır. Bu toprak günümüzde dahi özellikle Ergani ilçesinin birçok köyünde başta evlerin sıva-badana işleri olmak üzere çok değişik amaçlarla çok yaygın kullanılmaktadır.

Malign plevral mezotelyoma'lı olgularımızın %42.4'ünün şu ana kadar asbestle direk ilişkisinin saptanamadığı bölgelerden gelmiştir. Bu bölgeleri özellikle Mardin, Şanlıurfa (Siverek ilçesi hariç), Batman ve Elazığ (Maden ilçesi hariç) illeri oluşturmaktadır. Balcı ve ark. (27) daha önceki 16 olguluk bir dizide olguların %75 (12 olgu)'ünün daha önce asbestle ilişkili bölgelerden geldiğini ancak bunlardan yalnızca 2 olgunun Ergani ilçesinden (tüm olguların %12.5, asbestle ilişkisinin tesbit edildiği yerler içerisinde %16.6'sını oluşturmaktadır) geldiğini bildirmişlerdir. Yine Yazıcıoğlu ve ark. (3) 9 yıllık bir dönem kapsayan çalışmalarında 44 olguluk bir dizi bildirmişler. Bu olguların %54.5 (24 olgu)'ünün asbestle ilişkisinin saptandığı bölgelerden geldiğini bildirmişlerdir. Tüm olgular içinde Ergani'den gelen olguların %18'ni oluşturduğunu bildirmişlerdir. Dizimizde ise Ergani ilçesi daha önce asbestle ilişkisinin saptandığı yerler içerisinde % 38.8, tüm olgularımız içinde %22.4'lük kısmını oluşturmaktadır. Görüldüğü gibi tüm olgular içerisinde Erganiden gelen olguların sayısında %100'lük bir artış vardır.

Tüm bu bölgelerin jeografik dağılımına bakıldığı zaman, çoğu birbirleri ile komşu yerlerdir. Bu bölgelerde asbestli toprak çıkmakta ve yöre halkı tarafından evlerin sıva-badanası için kullanılmaktadır. Buna karşın son 20 yıldır bu bölgelerde asbestli toprağın evlerin badanasında git-tikçe azalarak kullanılmaktadır. Çermik ilçesinde malign mezotelyoma olgularındaki azalma, olasılıkla Prof. Dr. Selahattin Yazıcıoğlu ve ark. 1960'lı yıllardan başlayarak yaptığı eğitici çalışmalarının bir sonucudur. Bu bölgelerde, MPM oluşumu için gerekli olan "latent dönem" göz önüne alındığı zaman hastalığın görülme sıklığı önümüzdeki 20-30 yıllık dönemde artarak ya da en azından iyimser bir olasılıkla aynı kalarak devam edeceği söylenebilir. Fakat özellikle Diyarbakır'a bağlı Eğil ve Dicle ilçelerine bağlı bir çok köyde, Bingöl'ün Genç ilçesi, Elazığ'ın Arıcak ilçesine bağlı köylerde ve Adıyaman, Batman, Mardin iline bağlı bir çok köyde asbestli toprak kullanılmaktadır. Bu olgularda asbestle ilişki olabileceği gibi, MPM etiolojisinde suçlanan diğer etkenler (asbestiform minareller, kaya minarelleri vs) rol oynuyor olabilir.

Sonuç olarak, bölgemizde asbestle ilişkili malign plevral mezotelyoma riski devam etmektedir. Yöre halkına asbestli toprağın zararları konusunda eğitim verilmesi ve mümkünse asbestli toprağın kullanımının yasaklanması, çevrenin yeşillendirilmesi önümüzdeki yıllarda MPM sıklığını azaltacak en önemli etken olacaktır.

Kaynaklar

1. Barış Y. Asbestos and Erionite Related Chest Diseases. 1st ed. Ankara. Semih Ofset Mat 1987; 1-67.
2. Canda MŞ. Mezotelyomaların Patolojisi. İzmir Devlet Hastahanesi Mecmuası, 1986; 3: 681-686.
3. Yazıcıoğlu S, İlcayto R, Balci K, Özdemir N ve ark. Güneydoğu Anadolu çevresel asbestosise bağlı endemik olarak plevra kalsifikasyonu ve mezotelyoma olguları. Cerrahpaşa Tıp Derg 1980; 11: 354-61.
4. Weill H, Jones RN. Occupational pulmonary diseases. In: Fishman AP, ed. Pulmonary Disease and Disorders. Newyork: Mc Graw-Hill Book 1988: 819-61.
5. Adam VI, Unnik KK, Muhm JR et al. Diffuse malignant mesothelioma of pleura. Diagnosis and survival in 92 cases. Cancer 1986; 58: 1540-51.
6. Hillerdal G. Malignant Mesothelioma 1982: Review of 470 published cases. Br J Dis Chest 1983; 77: 321,
7. Selçuk ZT, Çöplü I, Emri S, Kalyoncu AF ve ark. Malignant pleural mesothelioma due to enviromental mineral fiber exposure in Turkey: Analysis of 135 cases. Chest 1992; 102: 790-796.
8. Canda MŞ, Bican A, Akın MM, Kabadayı T, Kurt S. Aktinolit asbeste bağlı yeni bir asbestos bölgesi, a) İvriz-Zanapa Vadisi. EÜTF Derg 1988; 27(4): 1291-1298.
9. Canda MŞ. Aktinolit asbeste bağlı yeni bir asbestos bölgesi. b) Ayrancı (Kıraman, Berendi). EÜTF Derg 1989; 28: 193-97.
10. Canda MŞ, Canda AE. Gediz bölgesi ve Çukurören Köyü'nde asbestos sorunu. Tr Ekopatol Derg 1998; 4(3-4): 157-162.
11. Yazıcıoğlu S, İlcayto R, Balci K, Soyli BS ve ark. Pleural calcification, pleural mesothelioma and broncial cancers caused by tremolite dust. Thorax 1980; 35: 564-9.
12. The Word Health Organisation histological typing of lung tumors. Am J Clin Pathol 1982; 77: 123-36.
13. Öztekin İ. Plevral mezotelyoma patolojisi ve değerlendirilmesinde yeni yaklaşımlar. Tr Ekopatol Derg. 1997; 3: 128-143.
14. Liu CC, Hsu WH, Li WY, Haung MH. Treatment results of 17 patients with diffuse pleural mesothelioma. Ann Thorac Cardiovasc Surg 1998; 4: 233-9.
15. Benard F, Serman D, Smith RJ, Kaiser LR et al. Prognostic value of FDG. PET imaging in malignant pleural mesothelioma. J Nucl Med 1999; 40: 1241-5.
16. Grundy GW, miller RW. Malignant mesothelioma in childhood, Report of 13 cases. Cancer 1972; 30: 1216-18.
17. Carter D, Eggleston TC. Atlas of Tumor Pathology, Tumors of the Lower Respiratory Tract. 2nd series (F17), Washington, DC: AFIP 1980; 328-49.
18. Nuhcharek M, Muscat J. Metastases in diffuse pleural mesothelioma. Effect of histologic type. Thorax 1987; 42: 897-98.
19. Boutin C, Schlessler M, Frenay C, Astoul P. Malignant Pleural Mesothelioma. Eur Respir J 1998; 12: 972-81.
20. Bountin C, Rey F, Gouvernet J, Viallot RJ, Leodoray Y. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: A prospective study of 188 consecutive patients. Cancer 1993; 72: 394-404.
21. Yazıcıoğlu S. Pleural calcification associated with exposure to chrysotile asbestos in southeast Turkey. Chest 1976; 70: 43-7.
22. Coşkunsel M, Işık R. Asbest bölgesi olan Çermik-Çüngüşte mikrofilm taraması. İst Tıp Fak Göğüs Hast Klin. Çevre ve Sağlık Sempozyumunda sunulmuştur. 1991.
23. Baker EL, Greene R. Incrimental value of oblique chest radiograph in the diagnosis of asbestos induced pleural disease. Ann J Int Med 1982; 3: 17-22.
24. Bianchi C, Brollo A, Romani L et al. Asbestos exposure in malignant mesothelioma of the pleura: a survey of 557 cases Ind Health 2001; 39(2): 161-7.
25. Şenyiğit A, Babayiğit C, Gökırmak M, Topcu F et al. Incidence of Malignant Pleural Mesothelioma due to Enviromental Asbestos fiber Exposure in the Southeast of Turkey. Respiration 2000; 67: 610-614.
26. Suzuki Y. Pathology of human malignant mesothelioma-preliminary analysis of 1517 mesothelioma cases. Ind Health 2001; 39(2): 183-5.
27. Balci K, Coşkunsel M, Seyfettin S. Bir sene içinde teşhis edilen onaltı malign mezotelyomalı vakanın değerlendirilmesi. Dicle Üniv Tıp Fak Derg 1984; 12: 134-37.

Yazışma adresi:

Dr. Mehmet YALDIZ
 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
 Patoloji Anabilim Dalı 21280-Diyarbakır
 Tel: 0412 248 80 01 - 42 20
 Faks: 0412 248 85 20
 e-posta: myaldiz@dicle.edu.tr

Benign ve malign mezotel proliferasyonu ayırıcı tanı özellikleri ve Sivas bölgesinden 83 mezotelyoma olgusunun sunumu

Differential diagnosis of benign and malignant mesothelial proliferation and presentation of 83 mesothelioma cases from the Sivas region

Şahande Elagöz

Fügen Kıvanç

Fahrettin Göze

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Sivas

Özet

Giriş ve amaç: Gerek metastatik adenokarsinomlardan, gerekse benign mezotel hücre proliferasyonlarından ayırıcı tanısında problemler yaşanan malign mezotelyomalar patolojinin esas konularından biridir. Bu çalışmada 83 malign mezotelyoma olgusunu yaş, cins ve histopatolojik özellikleri yönünden incelemeyi ve rutin hematoksilen-eozin kesitlerde malign mezotelyoma tanısında yaşanan güçlükleri vurgulamayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Ocak 1992- Mart 2001 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD da malign mezotelyoma tanısı alan 83 olguya yaş, cins, histopatolojik özellikleri yönünden değerlendirdik.

Bulgular: Hastaların 48'i erkek (%58), 35'i kadın (%42) olup genel yaş ortalaması 52.33 idi. Olguların 56'sında invazyon (derin fibröz doku, yağ ve kas dokusu) 14'ünde nekroz, 4'ünde atipik mitoz, 14'ünde solid mezotel hücre proliferasyonu, 39'unda tübüler ve tübülöpapiller yapılar mevcuttu.

Sonuç: Sıklığı son yıllarda artmakta olan malign mezotelyoma olgularının histopatolojik tanı kriterlerinin belirlenmesi ve insidansın yüksek olduğu yörelerde sağlık taramaları ile olguların erken evrede yakalanması gerektiği sonucuna vardık.

Anahtar sözcükler : Malign mezotelyoma, akciğer adenokarsinomu, benign mezotel reaksiyonları.

Summary

Introduction (purpose) : The separation of benign from malignant mesothelial proliferation and of malignant mesothelioma from lung adenocarcinoma has emerged as a major problem in the pathology of the serosal membranes. In this study, our goal is to investigate the age, gender of the 83 cases and the problems in diagnosis of malignant mesothelioma.

Materials and methods : 83 malignant mesotheliomas diagnosed at Cumhuriyet University, Medical Faculty Pathology Department between January 1992 and March 2001 were evaluated with regard to age, gender and histopathological features.

Results: Of 83 cases, 48 (58%) were male and 35 (42%) were female. Median age was 52.33. In 56 cases was invasion (deep fibrous tissue, fat, muscle), in 14 cases was necrosis, in 4 cases was atypical mitoses. There were solid mesothelial cells proliferation in 14 cases and tubulopapillae and branching glands in 39 cases.

Conclusion: In conclusion, it is importantly that the histopathologic diagnostic criteries of malignant mesothelioma cases which has been increasing in recent years should be made more clear and the cases should be detected in early stages by regular health screenings in the areas where the incidence of malignant mesothelioma is high.

Key words : Malignant mesothelioma, lung adenocarcinoma, benign mesothelial reactions.

Başta plevra olmak üzere periton, perikard ve tunika vaginalis gibi seröz zarları döşeyen mezotel hücrelerinin tümörleri olan mezotelyomalar, biyolojik olarak benign ya da malign davranışlı, seyrek görülen tümörlerdir. Genel popülasyonda hastalığın insidansı milyonda 1-1.2 iken, sanayileşmiş ülkelerde özellikle erkeklerde insidansının yüksek oluşu mesleki açıdan asbest ilişkisinin daha çok olmasıyla açıklanabilir (1).

Sanayileşmenin dışında Finlandiya, Avusturya, Bulgaristan, Yunanistan ve Türkiye'yi içine alan bir alanda, duvar kaplamasında, boyamasında ve çatı izolasyonunda kullanılmasına bağlı olarak çevresel asbestoz ilişkisi sonucu plevra ve akciğer hastalıkları bildirilmiştir (2). Türkiye de bilinen büyük asbest yatakları Diyarbakır, Sivas, Erzincan, Elazığ, Tokat, Yozgat, Çankırı, Çorum ve Karamandıdır (3-6).

Son otuz yıl boyunca plevra ve peritonun diğer metastatik tümörlerinden malign mezotelyomaların (MM) ayırımı için ölçütlerin belirlenmeye çalışılması kadar; malign mezotel proliferasyonundan (MMP), benign mezotel proliferasyonunu (BMP) ayırmak için de olağanüstü çaba harcanmaktadır. Bu ayırım için immün dokukimyasal (İDK) ve dokukimyasal (DK) boya panellerinin ve boyanma özelliklerinin belirlenmesi için çalışılmaktadır. Anabilim dalımızda 1992-1998 tarihleri arasında reaktif mezotel hiperplazisi (RMH), malign mezotelyoma (MM) ve adenokarsinom metastazı (MA) tanısı alan 80 olguda ayırıcı tanıda immün dokukimyasal (CEA) ve dokukimyasal (Muscarin, Alcien Blue, D-PAS) ve AgNOR metodunun önemini araştırıldığı çalışmada CEA antikorunun tek başına yeterli olmadığı, fakat AgNOR metodunun özellikle yeterli sayıda hücre içeren plevra biyopsilerinde hücre tiplendirilmesi ve malignitenin belirlenmesi aşamasında ekonomik ve rutinde kolay uygulanabilir bir yöntem olduğu sonucuna varıldı (7). İmmün dokukimyasal yöntem gerek maliyetinin yüksek oluşu ve zaman alıcı olması, gerekse ülkemiz koşullarında her sağlık kuruluşunda uygulanamaması nedeniyle MM tanısında her zaman kullanılamamaktadır. Bu nedenle rutin patoloji laboratuvarlarında çoğu kez MM tanısı tek başına rutin Hematoksilen- Eozin (HE) kesitler ile konulmaktadır. Ancak bu konuda kuşku olguların konsülte edildiği patologlar arasındaki uyumsuzluk değişik kaynaklara göre %22 ile 30 arasındadır (8, 9).

Bu çalışmanın amacı, bölgesel olarak asbestin yaygın bulunduğu Sivas ve çevresinde MM insidansını belirlemek ve rutin HE kesitlerde MM tanısında yaşanan tanı güçlüklerini vurgulamaktır.

Gereç ve yöntem

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na Ocak 1992- Mart 2001 günleri arasında incelenen 365 plevra biyopsisi ve torakotomi materyalinden 224'ü fibrinöz plörit, 58'i reaktif mezotel hiperplazisi (RMH) ve 83'ü MM tanısı almıştır. Bu olgulardan MM tanısı almış olanların rutin HE kesitleri patolojik özellikler (invazyon, sitolojik atipi, nekroz, mitoz) yönünden yeniden değerlendirilmiş, klinik bilgileri ise patoloji ve klinik gönderme raporlarından sağlanmıştır.

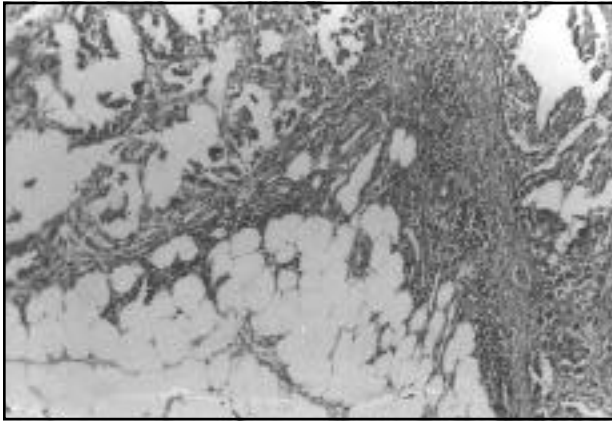
Bulgular

Çalışma kapsamına alınan 83 adet MM olsunun 7'si torakotomi, 76'sı transtorasik biyopsi materyalidir. MM olgularını 35'i kadın, 48'i erkek olup K/E oranı 1/1.3 idi. Olguların en genci 25, en yaşlısı 83 yaşında olup yaş ortalaması 52.33 ± 0.03 iken 17 olgunun yaşı kayıtlarda belirtilmemiştir.

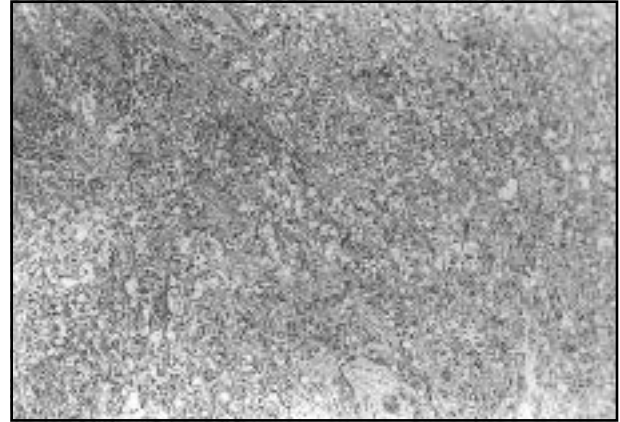
Tablo I. Malign mezotelyoma olgularında histopatolojik özellikler.

Yapısal özellikler	Olgu sayısı	Sitolojik özellikler	Olgu sayısı
İnvazyon	56		
Nekroz	14		
Mitoz	4		
Tubulopapiller	39		
Solidproliferasyon	14	Nükleol belirginliği	16
		İntrasitoplazmik vakuol	15
		İntrnükleer vakuol	5
		Hiperkromazi	35

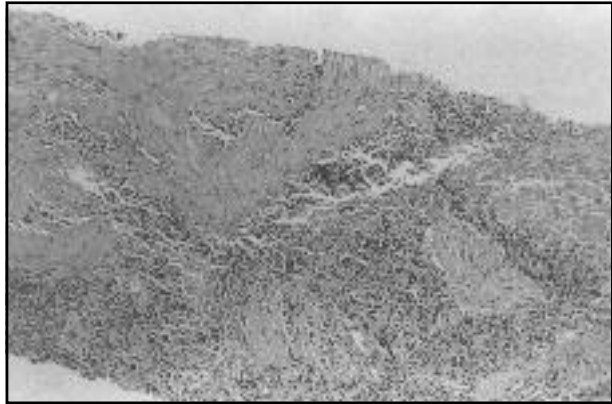
Olgulara ait HE kesitler retrospektif olarak incelendiğinde invazyon (derin fibröz doku, yağ ve kas dokusu), sitolojik atipi, nekroz, mitoz gibi ölçütler uygulandığında bunlardan 10 olgunun RMH si, 4 olgunun adenokarsinom metastazı (AKM) olabileceği ve 13 olguya ait materyalin de tanı vermek için yetersiz olduğu sonucuna varıldı. MM tanısı alan olguların 56'sında invazyon (8'i yağ dokusu (Şekil 1), 4'ü kas dokusu, 44'ünün derin fibröz doku (Şekil 2)), 14'ünde nekroz, 4'ünde mitoz (özellikle sarkomatöz mezotelyomalarda) vardı. Sitolojik atipi ve yapısal patern genelde birbirine benzemekle birlikte 5'inde nükleer vakuol, 16'sında nükleol belirginliği, 35'inde hiperkromazi ve 15'inde intrasitoplazmik vakuol saptandı. Olguların 14'ü solid mezotel hücre proliferasyonu, 39'u dallanan tubuler ve tubulopapiller yapı gösteriyordu. Olguların 3'ü damar tümörünü düşündürecek biçimde solid proliferasyon gösteren geniş sitoplazmik



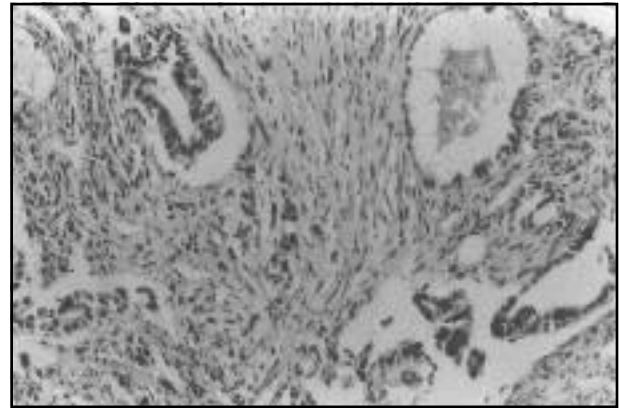
Şekil 1. Malign mezotelyoma olgusunda mezotel hücrelerinin yağ dokusu içine invazyonu (HE; x50).



Şekil 3. Damar tümörüne benzeyen malign mezotelyoma olgusunda intrasitoplazmik luminalar (HE; x25).



Şekil 2. Malign mezotelyoma olgusunda derin fibröz doku penetrasyonu gösteren solid mezotel hücre proliferasyonu ve nekroz odağı.(HE; x25).



Şekil 4. Malign mezotelyomaya olgusunda adenoid yapıları döşeyen epitelde nükleer vakuoller (HE; x100).

lümına ve kenarda yassılaşımiş nukleus içeren hücrelerden oluşuyordu (Şekil 3). Bu olgulara uygulanan CD 34 ve Fk VIII immün dokukimyasal boyaları ile negatif sonuç alındı. Nükleer inklüzyon içeren olgulara ise AKM olabileceği düşünülerek CEA, CD 15 ve B-72.3 İDK boyaları uygulandı ve olumsuz sonuç alındı (Şekil 4). Olgulara ait histopatolojik özellikler Tablo l'de görülmektedir. Torakotomi materyallerinden birisinde MM'ya komşu odakta yüzeyi fibrin ve yangısal hücrelerle kaplı bunun altında ise stromal invazyon izlenimi veren dallanmayan, yarıklar biçimindeki alanları döşeyen mezotel hücreleri görüldü ve bu alanlardan yapılacak transtorasik biyopsilerin yanıltıcı olabileceği düşünöldü. Transtorasik biyopsi materyallerinde diğier odaklarda değışik komponentler olabileceği düşünölererek MM lara mikroskopik tür ayırımı yapılmadı, ancak 7 torakotomi olgusunun 4'ü sarkomatöz, 1'i epitelyal, 2'si ise bifazik MM idi.

Tartışma

Serozal membranlarda, özellikle küçük biyopsilerde MMP' larından BMP' larını ayırmak patolojinin temel sorunlarından birisidir. MMP' larını ayırt etmekte en önemli bulgu gerçek stromal invazyondur. Fakat özellikle küçük ve yapısal bütönlüğü olmayan biyopsi materyallerinde bunu saptamak her zaman olanaklı değıildir. Genellikle MMP' larında tümöral hücreler plevral yüzeyden yağ dokusuna dek diffüz dağılım gösterirler, fakat azda olsa tümöral hücreler yalnızca derinlerde yağ dokusunda bulunurlar ki bu dağılımda MMP lehinedir. Organize efüzyonlarda plevral yüzeye komşu alanlarda stroma içinde yer yer tek tek, yer yer ise düzenli, dallanma göstermeyen tübüler yapıların varlığı stromal invazyon sanılarak yanlışlıkla malignite bulgusu olarak değıerlendirilmemelidir (9). Çalışmamızda bir torakotomi materyalinde MM'ya komşu

alandan benzer morfoloji görüldü ve buradan yapılacak transtorasik biyopsilerin yanlış pozitif ya da negatif tanılarına neden olabileceği düşünülerek, yeniden biyopsi istendi. Bu tür olgularda mezotelyal sellüleritenin dokunun derinlerine gidildikçe azalması, mezotel hücrelerinin fibröz stroma içinde lineer dizilimi, stromada ki damarların plevral yüzeye dik olması ve hücrelerin fibrinöz eksuda ve yangı ile içiçe olması BMP'u lehine bulgudur (10).

Plevral ve peritoneal yüzeye sınırlı tabakalar biçimindeki mezotelyal proliferasyonlarda adenoid benzeri alanlar, hücrelerde intrasitoplazmik lumenler ve sitolojik atipi olabilir ki bunların hiçbirisi malignite bulgusu değildir. Daha tartışmalı konu ise, plevral yüzeyde büyük, hiperkromatik nükleuslu mezotel hücrelerinin çit tarzında dizilimidir. Whitaker ve ark. bu dizilimi "in-situ mezotelyoma" olarak kabul etmiş, ancak bu olgularda aynı zamanda derinde invazyonun varlığı durumunda bu tanımlamanın kullanılmasının daha doğru olacağını belirtmişlerdir (11). Kimi araştırmacılar ise, derinde invazyonu bulunmayan bu tür olguların "atipik mezotelial hücre hiperplazisi" olarak belirtilmesi ve klinikte MM kuşkusu var ise yeniden biyopsi önerilmesini savunmaktadır (10).

Gerek benign, gerekse malign mezotel hücre proliferasyonları, olgunun mezotel orijinli olduğunu belirleyen çok değişik sitolojik paternler gösterirler. Bunlardan hücresele düzeyde kısmen monoton görünümlü yassılaştırmış küboidal hücrelerle dōşeli yarıklar, dallanma gösteren tübüler yapılar ve diffüz proliferasyonlar mezotel hücre proliferasyonları için tipik olmasına karşın, daha yüksek kolumnar hücrelerle dōşeli glandüler yapılar ve "gland içinde gland" görünümü ve belirgin hücresele atipinin varlığı AKM lehinedir. Epitelyal MM'ların çoğunun hücresele olarak sakin görünümlü ve monoton olması, hücresele atipinin karsinomlarda daha belirgin ve kuvvetli olarak görülmesi, RMH'lerinde hücrelerin daha büyük çaplı, belirgin nükleollü ve intrasitoplazmik lumenli olabilmeleri nedeni ile sitolojik atipi hücre proliferasyonlarında malignite bulgusu değildir, ancak çok sayıda ki atipik mitozların varlığı maligniteyi destekler (10). Bütün bu klasik bilgilere karşın, özellikle epitelyal MM'ların tübülopapiller, asiner, poligonal, berrak hücreli, küçük hücreli, mikrokistik, desidual ve lenfoepitelyal gibi subtiplerinin bulunması ayırıcı tanıda güçlükler nedeni olur. Bu subtiplerden başka özellikle plevrada izlenen epitelooid özellikte olan tümörlerde (AKM, epitelooid hemanjiöendotelyoma, hemanjioperisitoma, sekonder melanoma, timoma ve epitelooid monofazik sarkom) MM'ların ayırıcı tanısında da benzer sorunlar yaşanır (12).

Bütün bunlardan sonra plevra biyopsilerinde ki hücresele bir proliferasyonun varlığında patoloğ şu sorulara yanıt aramalıdır:

- Hücresele proliferasyon benign mi, malign mi?
- Malign epitelyal proliferasyon ise MM mı, AKM mı?
- İğsi hücre proliferasyonu varlığında, fibröz plörezi mi, sarkomatöz ya da desmoplastik mezotelyoma mı?

Rutin patoloji laboratuvarı koşullarında, bu soruların yanıtını ararken öncelikle dokunun tanı için yeterli olup olmadığına karar verilmeli, doku bütünlüğü kaybolmuş fakat çizgili kas lifleri ve yağ dokusu içinde mezotel hücreleri var ise malignite lehine yorumlanmalıdır. Yetersiz materyallerde klinisyen patoloğa, plevrada birden çok tümöral nodüllerin, düzensiz kalınlaşmaların ya da göğüs duvarı yumuşak dokusunun ve kemik invazyonunun varlığını bildiriyor ise yine MMP düşünülmalıdır (10).

Mezotelyoma tanısı için son 15 yıldan uzun süredir değişik tanısal belirleyiciler kullanılmakla birlikte, pekçok çalışmada uygulanan panellerin özgünlüğü (spesivitesi) ve duyarlılığı (sensitivitesi) ile ilgili olarak değişik sonuçlar bulunmuştur (8, 12, 13). Bazı tartışmalı sonuçların fiksasyon süresi ve kalitesine, boya yöntemine ve poliklonal antikorların çapraz reaksiyon vermesine ya da özellikle plevra gibi küçük biyopsilerde tanımlayıcı alanların artefakt şeklinde boyanmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Pahalı, zaman alıcı ve nonstabil bir yöntem olan İDK yönteminin MM tanısındaki rolü hala tartışmalıdır (12, 13, 14). Bütün bunlara karşın bu konu ile ilgili olarak yapılan son çalışmalarda MM ile AKM'nin ayırımında tek bir özgün (spesifik) belirleyicinin olmadığı, bu ayırım için panel kullanılması gerektiği ve özellikle AKM (CEA, CD 15, B-72.3, MOC 31, Ber-EP 4, HMFG-2 v.b) ve MM (Thrombomodülin, Calretinin, CKs 5/6, High Molecular Weight Cytokeratine) için spesifik belirleyicilerden en az üçer tanesini içeren panellerden kendi grubundaki iki belirleyicinin pozitifliğinin anlamlı olabileceği söylenmektedir (8, 12, 15). Soler ve ark. akciğer AKM ile MM ayırıcı tanısında E-Cadherin ve N-Cadherin'in rolünü araştırmışlar, AKM olgularında E-Cadherin'in ekprese edilmesine karşın N-Cadherin'in ekprese edilmediği, MM olgularında ise özellikle N-Cadherin'in ve Catenin'in (Cadherin ile birlikte bulunan protein) birlikte ekspresyonunun anlamlı olduğu ve bunların invazivliğinin belirleyicisi olarak olası prognozu belirlemede yararlı olabileceğini bildirmişlerdir (15). NCAM'ın (Neural cell adhesion molecules) MM ayırıcı tanısında önemli olabileceği iddia edilen bir çalışmada, bu belirleyicinin bütün MM olgularında (epitelyal, sarkomatöz, bifazik) pozitif boyanma gösterdiği, ancak parafin kesitlerde duyar-

İlişiminin düşük olduğu ve ayırıcı tanıda calretinin, CKs 5/6 ve thrombomodülin'in sağladığı pratik değerine henüz ulaşmadığını belirtmişlerdir (16).

Bölgemizin özellikle bazı yörelerinde (Yıldızeli) yoğun çevresel asbest maruziyeti nedeni ile ABD da ayırıcı tanısında sorunlar yaşadığımız MM olgularını oldukça sık olarak görmekteyiz .Bu çalışmada plevra biyopsilerinin tümünü rutin HE kesitleri ile değerlendirdik. Hasta prognozu ve sağaltımı yönünden malign ve benign proliferasyonları ayırt etmenin direkt MM tanısı koymaktan çok daha önemli olduğunu ve bunun için de klinik ve radyolojik izlemi yapılabilen daha geniş dizilerde MMP'lar için daha net kriterlerin belirlenmesi gerektiği, İDK'sal yöntemlerin ise uygulanabildiği koşullarda sadece destekleyici olabileceği sonucuna vardık.

Kaynaklar

1. Donald JC, Mc Donald AD. Mesotheliomas is there a background? Eur Resp 1993; 3: 71-3.
2. Keyif İA, Kıtaroğlu E, Erdoğan Y ve ark. Çevresel asbestozisin etken olduğu yeni bir yöre: Gediz. Sol Hast Dergi 1994; 5: 301-7.
3. Baloğlu H, Özbek İ, Mısırlı Z. Malign mezotelyomaların etyolojisinde asbest ve diğer fibrillerin rolü. Göğüs Kalp Damar Cerr Dergi 1994; 2: 128-31.
4. Barış İ. Asbestos and erionite related chest disease. 1987; 8-34; Ankara.
5. Canda MŞ, Bircan A, Akın MM ve ark. Atinolit asbeste bağlı yeni bir bölge a) İvriz- Zanapa Vadisi. Ege Üniv Tıp Fak Dergi 1988; 27: 1291-8.
6. Canda MŞ, Bircan A, Akın MM ve ark. Atinolit asbeste bağlı yeni bir bölge b) Ayrancı, Kıvamcı, Berendi, Ege Üniv Tıp Fak Dergi 1989; 28 (1): 193-7.
7. Elagöz Ş, Eğilmez R, Aker H. Plevra biyopsilerinde; reaktif mezotel hiperplazisi, malign mezoteşlyoma ve adenokarsinom metastazının ayırıcı tanısında immün dokukimya (CEA) ve AgNOR metodunun değeri. Ank Pat Bült 1999; 16 (1): 8-12.
8. Carella R, Deleonardi G, D'Ericco A et all. İmmunohistochemical panels for differentiating epithelial malignant mesothelioma from lung adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 1991; 4: 342-53.
9. Mc Coughy WTE, Colby TV, Bathiofora H et all. Diagnosis of diffuse malignant mesothelioma: Experience of US/ Canadian Mesotheliomas panels: Mod Pathol 2001; 25 (1) 43-50.
10. Churg A, Roggliu V, Colby T. The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. Am J Surg Pathol 2000; 24 (9): 1183-200.
11. Whitaker D, Handerson DW, Shilken KB. The concept of mesothelioma in-situ: İmplications for diagnosis and histogenesis. Semin Diagn Pathol 1992; 9: 151-61.
12. Hasleton PS, King JE. Malignant pleural mesothelioma: Pathology and differential diagnosis. Eur J Pathol 1999; 5: 991-05.
13. Comin CE, Novelli LE, Boddi V, Piglierani M et all. Calretinin, Thrombomodulin, CEA and CD 15: A useful combination of immunohistochemical markers for differentiating pleural epithelial mesothelioma from peripheral pulmonary adenocarcinoma. Hum Pathol 2001; 32: 529-36.
14. Carello R, Deleonardi G, D'Ericco A; Salerno A et all. İmmunohistochemical panels for differentiating epithelial malignant mesothelioma from lung adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 2001; 25 (1): 43-50.
15. Soler P, Knudsen A, Jaurand MC, Johnson R et all. The differential expression of N-Cadherin and E-Cadherin distinguishes pleural mesotheliomas from lung adenocarcinomas. Hum Pathol 1995; 26: 1363-9.
16. Lantuejoul S, Laverrieve MF, Sturn N, Moro D. NCAM (Neural Cell Adhesion Molecules) expression in malignant mesotheliomas. Hum Pathol 2000; 31: 415-21.

Yazışma adresi:

Dr. Şahande ELAĞÖZ
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı
58140 Sivas
Tel: 0346 219 10 10/ 2257

Tiroid papiller karsinomlarında ki-67, bcl-2 ve p53 immun reaktivitelerinin klinikopatolojik prognostik faktörlerle ilişkisi*

*The relationship between ki-67, bcl-2 and p53 immunoreactivity and clinicopathological prognostic factors in papillary thyroid carcinoma**

E. Çağnur Ulukuş M.Şerefettin Canda

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İnciraltı-İzmir

Özet

Giriş ve amaç: Tiroid malignitelerinin en sık görülen türü tiroid papiller karsinomudur (TPK). Tiroid papiller karsinomlarında prognoza etki eden çok sayıda klinikopatolojik prognostik faktör tanımlanmıştır. Bu çalışmanın amacı, ki-67 proliferatif indeksi, bcl-2 ve p53 protein ekspresyonları ile klinikopatolojik prognostik faktörlerin ilişkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada 73 TPK olgusunda ki-67, bcl-2 ve p53 proteinleri için immun dokükimyasal (İDK) boyama yapıldı. İmmun dokükimyasal sonuçlar, yaş, cins, tümör varyantı, tümör evresi, lenf düğümü evresi, multisentrisite, kan ve lenf damarı invazyonlarını içeren klinikopatolojik prognostik faktörlerle karşılaştırıldı.

Bulgular ve tartışma: Ki-67 proliferatif indeksi ve p53 ekspresyonu ile tümör evresi, tümör varyantı, multisentrisite, kan ve lenf damarı invazyonları ve lenf düğümü metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bcl-2 ile tümör evresi, tümör varyantı, multisentrisite, lenf damarı invazyonu ve lenf düğümü metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bcl-2 ile kan damarı invazyonu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki ($p=0.034$) saptanmıştır.

Bu çalışmada, TPK olguların klinik izlemleri sağlanamamış olmasına karşın, klinik-patolojik prognostik faktörler açısından Bcl-2, p53 ve ki-67'nin prognostik faktör olmadıkları sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar sözcükler: TPK, ki-67, bcl-2, p53, klinikopatolojik prognostik faktörler

* Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fon Saymanlığı'nca desteklenmiştir.

Summary

Introduction and purpose: Papillary carcinoma is the most common type of thyroid malignancies. Many prognostic factors are described in papillary thyroid carcinoma (PTC). The aim of this study is assesment of the relation between ki-67 proliferative index, bcl-2 and p53 protein expressions and clinicopathological prognostic factors in papillary thyroid carcinoma.

Materials and methods: In this study, immunostaining was performed for Bcl-2, p53 and Ki-67 proteins in 73 PTC patients. Immunohistochemical results were correlated with clinicopathological prognostic factors such as tumor variant, tumor stage, lymph node stage, multicentricity, blood and lymph vessel invasion.

Results and conclusions: There was no significant relationship between the p53 expression and Ki-67 proliferative index and the tumor variant, tumor stage, multicentricity, blood and lymph vessel invasion and lymph node metastasis. There was no significant relationship between the Bcl-2 expression and tumor variant, multicentricity, lymph vessel invasion and lymph node metastasis. There was significant relationship between Bcl-2 expression and blood vessel invasion. Although the final outcome could not be included in this research, considering clinicopathological prognostic factors, bcl-2, p53 and Ki-67 expressions are not likely to be prognostic factors.

Key words : PTC, Ki-67, bcl-2, p53 clinicopathological prognostic factors

* This research was supported by Research Foundation of Dokuz Eylül University.

Tiroid papiller karsinomlarında (TPK) prognoza etkisi olduğu bildirilen faktörler yaş, cins, tümör boyutu, ekstrasitoid yayılım, tümörün kapsül ve cerrahi sınır özellikleri, lenf düğümü metastazları, uzak metastazlar, multisentrisme ve bir kısım histolojik özelliklerdir (1,2).

Ki-67 antijeni G0 ve erken G1 fazı dışında, hücre siklusunun tüm fazlarında eksprese edilen, yüksek molekül ağırlıklı bir proteindir (3). Ki-67 indeksi lenfoma ve meme karsinomlarında prognozla ilişkili önemli bilgiler vermektedir (4, 5). Hall ve ark. (5) düşük dereceli lenfomalarda yüksek ki-67 pozitifliğinin azalmış yaşam süresiyle ilişkili bulunmuştur. Meme karsinomlu hastalarda yüksek ki-67 indeksi yüksek nükleer ve histolojik derece ile ilişkilidir (6). Lelle ve ark (7) ise lenf düğümü pozitif ve histolojik derecesi yüksek olan meme karsinomlarında daha yüksek ki-67 pozitifliği saptamışlardır. Gastrik karsinomlarda da benzer özellikler izlenmiştir (8). Kolorektal karsinomlarda ise bilinen prognostik faktörlerle ki-67 skoru arasında korelasyon bulunmamıştır (9).

Bcl-2 çeşitli uyarılarla indüklenen apoptozisi bloke eden proteini kodlayan bir protoonkogendir (10). İmmun dokü kimyasal (İDK) olarak Bcl-2 proteini tiroidi de içeren çeşitli dokularda saptanır (11-13). Bcl-2 ekspresyonu ilk kez B hücreli lenfomalarda saptanmış olup apoptozisin regülasyonunda rolü vardır. Apoptozisi bloke etmesinin yanısıra, bcl-2'nin artmış ekspresyonu hücre proliferasyonu ile de sonuçlanır (12-14). Lenfomaların yanısıra bcl-2 birikimi ovaryum, prostat, akciğer, gastrointestinal karsinomlar ile mesanenin transisyonel hücreli karsinomları, vb çeşitli karsinomlarda da saptanmıştır (15-19). Tiroide bcl-2 ekspresyonu özellikle iyi ve az diferansiye karsinomlarda saptanmasına karşın, andiferansiye karsinomlarda saptanmamıştır (11,13, 20).

Bir tümör supressör geni olan p53 geni, kromozom 17'nin kısa kolunda lokalize olup, DNA'ya bağlanarak, transkripsiyon faktörü olarak fonksiyon gören 53kDa'luk bir nükleer fosfoproteini kodlar ve hücre siklusunu G1-S fazı arasında bloke ederek, hücre bölünmesini negatif yönde regüle eder (21-23). Mutasyona uğramış ya da inaktive edilmiş p53, hücrede İDK'sal olarak saptanabilir düzeyde birikmesine karşın "wild-tip" normalde birikmez. Bu nedenle p53 İDK'sı, neoplastik transformasyon olayına girildiğini yansıtabilir. Akciğer, kolon, karaciğer, vb pek çok tümörde p53 mutasyonu görülür (24-28). P53 birikimi nodüller ve gastrik lenfomalar, özefagus karsinomları, ovaryum karsinomları ve meme kanserlerinde kötü prognozla ilişkilidir (29-34).

Bu çalışmanın amacı, TPK'larında, ki-67 proliferatif indeksi ve bcl-2, p53 ekspresyonları ile tümör varyantı, tümör evresi, lenf düğümü evresi, multisentrisme, kan ve lenf damarı invazyonlarını içeren klinikopatolojik prognostik faktörlerin ilişkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem

Bu çalışmada, son 11 yılda (1989-1999) Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış, parafin bloklarına ulaşılabilen ve İDK boyama için yeterli tümör dokusu içeren 73 TPK olgusu yer almaktadır.

Tüm olgulara ait H+E boyalı arşiv preparatları yeniden gözden geçirilmiştir ve primer TPK olguları TNM patolojik evrelelendirmesine göre evrelendirilmiştir. Hastaların yaşı, cinsi, tümör boyutu ve multisentrismesi patoloji raporundan; tümörün histolojik varyantı, kan ve lenf damarı invazyonu, tiroid kapsülü dışına yayılımı ve lenf düğümü metastazına ilişkin bilgiler de H+E boyalı preparatların yeniden incelenmesiyle sağlanmıştır.

Çalışmadaki 73 olgudan 61'inde primer tümör dokusunda, 12'sinde ise metastatik lenf düğümünde İDK'sal boyama yapıldı. %10'luk formalinde fikse, parafine gömülü bloklardan alınan 5 µm kalınlıktaki kesitler, poli-L-lizir kaplı lamlara alınarak oda ısısında en az 24 saat bekletildi. Bcl-2 (1:100, Neomarker), p53 (1:100, Neomarker) ve proliferatif aktiviteyi değerlendirmek için Ki-67 (1:100, Neomarker) proteinlerine karşı geliştirilmiş primer monoklonal antikorlar kullanılarak, avidin-biotin-peroksidaz yöntemiyle İDK'sal boyama yapıldı. Pozitif kontrol dokusu olarak, Bcl-2 ve Ki-67 antikorları için tonsil ve p53 antikor için de testis tümörü kullanıldı.

İmmun dokü kimyasal skorlama için demonstratif alanlar randomize seçilerek değerlendirildi. Hücresel proliferatif aktivitenin değerlendirilmesi için X400 büyütmede kahverengi nükleer boyanma gösteren en az 10 değişik alanda 500 hücre sayıldı. Olgular ki-67 boyanma yüzdesine göre 3 kümeye ayrıldı. Birinci küme (düşük proliferatif aktivite) %10'un altında boyanan, ikinci küme (orta dereceli proliferatif aktivite) %10-40 arasında boyanan, üçüncü küme (yüksek dereceli proliferatif aktivite) ise %40'ın üstünde boyanan olguları içermektedir (35). Bcl-2 proteini için pozitif boyanmanın düzeyi, boyanma yoğunluğu (Y) ve dağılımı için (D) 1'den 4'e dek derece verilerek saptandı. YxD formülüne göre 4 ya da altında skoru olanlar zayıf pozitif, 4'ün üstündekiler ise kuvvetli pozitif olarak değerlendirildi (36). P53 proteini için ise

nükleer boyanmanın yüzdesine göre %5 ve altındakiler negatif, %5'in üstündeki olgular da pozitif olarak değerlendirildi (37). İstatistiksel işlemler, SPSS (Scientific Package for Social Sciences) software programı ile IBM uyumlu bilgisayarda yapıldı. İmmun dokükimyasal sonuçlar χ^2 testi ve "Fisher's exact" testi ile karşılaştırıldı. Bunun sonuçlarına göre 0.05'e eşit ve küçük olasılık katsayıları (p değeri) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmadaki 73 olgunun %82.2 (60 olgu)'si kadın, %17.8 (13 olgu)'i erkektir. Genel yaş ortalaması 44.6 (13-76) yıldır. Kırkbeş yaş ve altındaki hasta oranı %57.5 (42 olgu)'i, 45 yaş üstü %42.5 (31 olgu)'dür. Tümör evresi bilinen 61 olgudan %27.9 (17 olgu)' evre 1,

%37.7 (23 olgu)'si evre 2, %34.4 (21 olgu)'ü evre 4'dür. Evre 3 tümürlü olgu yoktur. Primer tümörü olan 61 olgudan %45.9 (28 olgu)'u klasik tür, %18.8 (11 olgu)'i foliküler varyant, %27.9 (17 olgu)'u mikrokarsinom, %6.6 (4 olgu)'sı okkült sklerozan varyant, %1.2 (1 olgu)'si tall cell varyanttır. Olguların %70.5 (43 olgu)'inde tümör tek, %29.5 (18 olgu)'inde multisentriktrik. Değerlendirilebilen 61 olgunun %14.8 (9 olgu)'inde kan damarı invazyonu vardır, %85.2 (52 olgu)'sinde yoktur. Lenf damarı invazyonu değerlendirilen 61 olgunun %49.2 (30 olgu)'sinde lenf damarı invazyonu vardır, %50.8 (31 olgu)'inde ise yoktur. Tüm olguların %61.6 (45 olgu)'sında lenf düğümü metastazı yoktur, lenf düğümü evresine göre olguların %34.2 (25 olgu)'si N1a, %4.1 (3 olgu)'i olgu N1b'dir. Lenf düğümü metastazı çalışılan 12 olgunun tümör evresi, tümör varyantı ve multisentrisitesi ile kan ve lenf damarı invazyonu bilgilerine ulaşılamadı (Tablo I).

Tablo I. Olguların patoloji numarası, yaşı, cinsiyeti, tümör varyantı, multisentrisite, kan ve lenf damarı invazyonları, lenf düğümü metastazı, ki-67 proliferatif indeksi, bcl-2 ve p53 ekspresyonları sonuçları

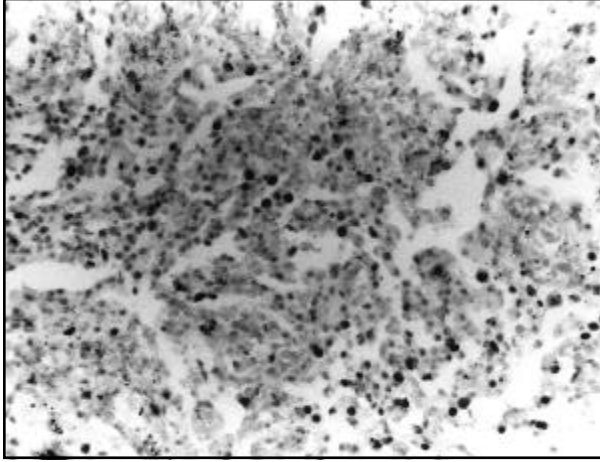
Pat.No	Y	C	V	TE	M	KD	LD	LDM	Ki-67	Bcl-2	p53
2775/89	25	K	F	4	+	-	-	1b	1	++	-
6952/92	34	K	F	2	+	-	-	1a	1	+	-
5351/93	42	K	OS	1	-	-	-	-	1	-	-
6341/93	32	K	M	1	-	-	-	-	3	+	+
6587/93	56	K	OS	1	-	-	+	-	1	++	-
9075/93	41	K	K	4	-	-	-	1a	1	++	-
12022/93	32	K	F	4	+	-	+	-	2	+	-
90/94	66	K						1b	1	++	-
128/94	66	K						1a	2	+	+
2132/94	46	K	F	4	-	+	+	-	1	++	-
3544/94	67	E	K	4	-	-	+	-	1	++	-
5763/94	35	K	F	2	+	-	+	-	1	+	-
7660/94	60	K	K	2	+	-	-	-	1	+	-
8217/94	56	K	M	1	-	-	+	-	1	++	+
9271/94	39	K	M	1	-	-	-	-	1	-	-
10241/94	28	K	K	2	+	-	-	-	1	-	-
10571/94	50	K	K	2	-	-	-	-	1	+	+
10913/94	77	K						1a	2	-	-
13733/94	58	K	K	4	-	-	+	-	1	-	-
150/95	49	E	K	2	+	-	+	-	2	++	-
458/95	70	E	K	2	-	-	-	-	1	++	-
3837/95	42	K						1a	1	-	-
3955/95	61	K						1a	1	-	-
4171/95	55	K	M	4	+	-	+	1a	1	-	+
6347/95	67	K						1a	1	++	-
9319/95	19	K	F	4	-	-	+	-	1	+	-
9493/95	35	K	OS	1	-	-	-	-	1	-	-
9658/95	36	E						1a	2	-	-
9867/95	39	K	K	2	+	-	+	1a	1	++	-
14363/95	45	E	K	4	-	-	+	-	1	+	+

Tablo I'in devamı:

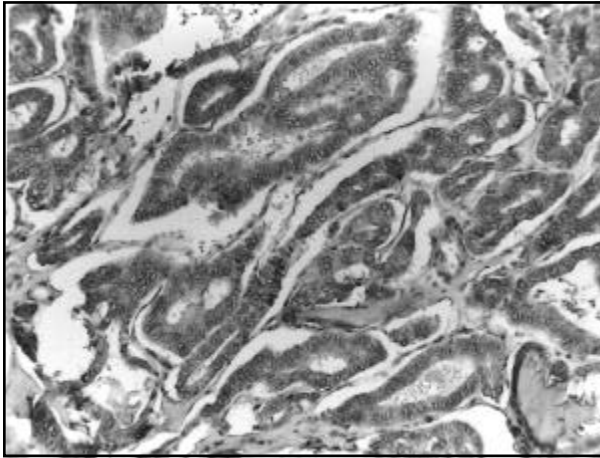
Pat.No	Y	C	V	TE	M	KD	LD	LDM	Ki-67	Bcl-2	p53
14661/95	35	K	M	1	+	-	+	1a	1	+	-
2640/96	28	K	F	2	-	-	-	1a	1	+	-
3130/96	60	K	M	4	-	-	-	-	1	+	+
5446/96	36	K	K	2	-	+	+	-	1	++	+
8091/96	60	K	K	2	-	-	-	-	1	-	-
8752/96	73	E	K	2	+	-	+	-	1	+	+
11177/96	26	K	K	2	-	-	-	-	2	++	+
11353/96	51	K	OS	1	+	-	-	-	1	+	-
11726/96	64	K	M	4	+	-	-	-	1	+	+
13975/96	32	K	K	4	+	+	+	-	2	++	+
1112/97	20	K	K	4	-	-	+	-	1	-	-
1349/97	19	K	K	2	+	-	+	1a	1	-	-
1944/97	45	K						1b	1	-	+
2584/97	32	K	F	4	-	+	+	-	1	++	-
7497/97	62	K	K	4	-	-	+	1a	3	-	+
10667/97	30	K	M	1	-	-	+	-	1	+	-
12667/97	47	K	K	2	-	+	+	-	1	+	+
13847/97	26	K	TC	4	-	-	+	-	1	-	+
15525/97	55	E	K	2	-	-	-	-	1	+	-
15615/97	76	E						1a	1	+	+
214/98	43	E						1a	1	-	-
1566/98	38	K	K	2	+	+	+	1a	1	+	+
2839/98	40	K	M	1	-	-	-	-	1	-	-
3707/98	24	K	M	1	-	-	-	-	1	+	-
4381/98	30	K	F	2	-	-	+	1a	1	+	-
6739/98	47	K	M	1	-	-	-	-	2	-	-
7343/98	53	K	K	2	-	-	+	-	1	+	-
9352/98	39	K	F	4	-	-	+	-	2	-	-
13670/98	45	K	K	2	-	-	-	-	2	+	-
15653/98	55	K	F	2	+	-	-	-	3	-	-
260/99	52	K	K	4	-	-	-	1a	2	-	+
1507/99	38	E						1a	1	-	-
2207/99	46	K	K	2	-	-	-	1a	1	++	-
2493/99	43	E						1a	2	+	-
3002/99	18	E	K	4	-	+	+	1a	1	++	+
3029/99	41	K	M	1	-	-	-	-	1	-	+
8155/99	31	K	M	1	-	-	-	-	1	+	-
10259/99	45	K	K	4	-	-	-	-	1	+	-
10698/99	71	K	M	1	-	-	-	-	2	++	+
11053/99	41	K	K	2	-	-	+	-	2	-	-
12294/99	13	K	M	4	+	+	+	1a	1	+	-
13399/99	33	K	M	1	-	+	-	1a	2	+	-
13916/99	46	E	M	1	-	-	-	-	1	-	-

Y: Hasta yaşı, C: Cinsi, V: Tümör varyantı, TE: Tümör evresi, M: Multisentrisite, KD: Kan damarı invazyonu, LD: Lenf damarı invazyonu, LDM: Lenf düğümü metastazi.

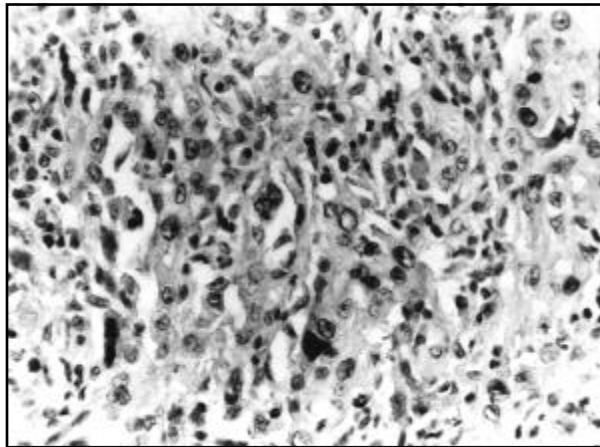
Tümör varyantı için; K: klasik varyant, F: foliküler varyant, M: mikrokarsinom, OS: okkült sklerozan varyant, TC: tall cell varyant
Ki-67 proliferatif indeksi için; düşük (1), orta (2), yüksek (3) olarak belirtilmiştir. Bcl-2 için olumsuz boyanma(-), zayıf pozitiflik (+), kuvvetli pozitiflik (++) olarak belirtilmiştir. P53 için olumsuz boyanma (-), olumlu boyanma (+) olarak belirtilmiştir.



Resim 1. Tümör hücrelerinde Ki-67 antikoruna olumlu nükleer boyanma (7497/97 Ki-67 X100).



Resim 2. Tümör hücrelerinde Bcl-2 antikoruna olumlu sitoplazmik boyanma (2132/94 Bcl-2 X100).



Resim 3. Tümör hücrelerinde p53 antikoruna olumlu nükleer boyanma (7497/97 p53 X200).

Ki-67 antikoruna ile olguların %75.3 (55 olgu)'ü düşük, %20.5 (15 olgu)'i orta, %4.1 (3 olgu)'i de yüksek proliferatif aktivite göstermiştir (Resim 1). Ki-67 ile tümör evresi, tümör varyantı, multisentrisite, kan ve lenf damarı invazyonu ve lenf düğümü metastazı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Bcl-2 antikoruna ile pozitif boyanan toplam 47 tümörün %39.72 (29 olgu)'sinde zayıf, %24.65 (18 olgu)'inde ise kuvvetli boyanma izlenmiştir (Resim 2). Kalan 26 (%35.61) olguda ise boyanma saptanmamıştır. Bcl-2 ile tümör evresi, tümör varyantı, multisentrisite, lenf damarı invazyonu ve lenf düğümü metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bcl-2 ile kan damarı invazyonu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki ($p=0.034$) saptanmıştır.

P53 antikoruna ile, dizideki olguların %30.13 (22 olgu)'ünde pozitif boyanma, %69.86 (51 olgu)'sında negatif boyanma saptanmıştır (Resim 3). P53 ile tümör evresi, tümör varyantı, multisentrisitesi, kan ve lenf damarı invazyonu, lenf düğümü metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tartışma

Tiroid papiller karsinomlarında yaş, cins, tümör büyüklüğü, tümör varyantı, ekstratiroidal yayılım, kapsül ve sınır özellikleri, lenf düğümü metastazları, uzak metastazlar, multisentrisite ve az diferansiye, anaplastik ya da skuamöz odak bulunması gibi prognozla ilişkili çeşitli faktörler tanımlanmıştır (1,2).

Tiroidin benign lezyonlarının malign lezyonlarından ayırımında ki-67 proliferatif indeksinin yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (38-40). Buna karşın TPK'ları üzerinde yapılmış çeşitli çalışmalarda hasta yaşı, cinsi, histolojik tür, pTNM patolojik evrelendirme şeması, solid patern, kapsül invazyonu, ekstratiroidal yayılım, vasküler invazyon, uzak metastaz varlığı gibi prognoza etki ettiği bilinen klinikopatolojik faktörlerle ki-67 proliferatif indeksi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (41-45). Bu çalışmada olguların %75.3'ünde %10'un altında, %20.5'inde %10-40 arası, %4.1'inde ise %40'ın üzerinde boyanma saptanması TPK'larının genel olarak proliferatif aktivitesi düşük tümörler olduğunu göstermektedir. Ki-67 ile tümör evresi, tümör varyantı, multisentrisite, kan ve lenf damarı invazyonları ve lenf düğümü metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmaması bu tümörlerin genel olarak proliferatif aktivitelerinin düşük olmasıyla açıklanabilir.

Çeşitli çalışmalarda tiroid dokusunda bcl-2 ekspresyonunun iyi ya da az diferansiye karsinomlarda bulunduğu, andiferansiye karsinomlarda ise bulunmadığı saptanmıştır (11,13,20). Bir çalışmada tiroidin medüller karsinomlarındaki bcl-2 ekspresyonunun tümörün tek ya da sporadik olması, tümör büyüklüğü ve evresi ile korele olmadığı saptanmış, ancak bcl-2 ekspresyonunun saptanmadığı olgularda ekspresyonun saptandığı olgulara oranla daha kısa yaşam süresi olduğu gözlenmiştir (46). Bir diğer çalışmada, oksifil adenom ve karsinomlarda bcl-2 negatifliğinin benzer oranlarda olduğu ve bu durumun da bcl-2 negatifliğinin tümör progresyonu ya da malign transformasyondan çok tümörün başlangıç evrelerini yansıttığı ileri sürülmüştür (47). Bu çalışmada TPK'larında bcl-2 ekspresyonu ile tümör varyantları, tümör evresi, multisentrisite, lenf damarı invazyonu veya lenf düğümü metastazı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bcl-2 ekspresyonu ile kan damarı invazyonu arasında saptanan ilişkinin rastlantısal olduğu düşünülmüştür.

Tiroid karsinomlarında p53 akümüasyonunun histolojik alttülle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Örneğin, diferansiye foliküler ve papiller karsinomların %10-18'inde reaktivite saptanırken, az diferansiye ve andiferansiye karsinomlarda bu oranlar %40-80 arasındadır. Ayrıca, tiroid karsinomlarında p53 onkogenezisile değil de tümörün progresyon ve agresivitesi ile ilişkilidir (11,48,49). Yine bir çalışmada da p53 ekspresyonunun yüksek dereceli tiroid tümörleriyle ilişkili bulunmuştur (50). Bir diğer çalışmada p53'ün tiroidin onkositik neoplazmlarında non-onkositik olanlara oranla daha yüksek oranda pozitif olduğu saptanmıştır (47). Kendi çalışmamızda papiller karsinomlarda saptanan p53 pozitiflik yüzdesi diğer çalışmalardan hafif düzeyde yüksek orandadır. Ayrıca TPK varyantları arasında p53 ekspresyonu yönünden bir ayırım saptanmıştır. Benzer şekilde, bu çalışmada çeşitli tümör evreleri arasında ya da lenf düğümü metastazının olup olmaması durumunda, p53 ekspresyonunda farklılık bulunmamıştır. Bu sonuçlar, TPK'larında klinikopatolojik prognostik faktörler ile p53 ekspresyonu arasında ilişki olmadığını göstermektedir. Bu durum, TPK'larının genel olarak agresif davranışlı olmamasıyla açıklanabilir.

Sonuç olarak, bu araştırmada TPK'larında, ki-67 proliferatif indeksi ve bcl-2, p53 ekspresyonları ile tümör varyantı, tümör evresi, lenf düğümü evresi, multisentrisite, kan ve lenf damarı invazyonlarını içeren klinikopatolojik prognostik faktörlerin ilişkisi araştırılmıştır. P53 ekspresyonu ve ki-67 proliferatif indeksi ile klinikopatolojik prognostik faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki

saptanmamıştır. Çalışmamızda, olguların klinik izlemleri elde edilememiş olmasına karşın, klinikopatolojik prognostik faktörler değerlendirildiğinde bcl-2, p53 ve ki-67'nin prognostik faktör olmadıkları düşünülmüştür.

Teşekkür

DEÜTF Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Dr Alp Ergör'e istatistiksel işlemlerdeki katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Rosai J. Thyroid Gland in: Rosai J, Ed. Ackerman's Surgical Pathology. Vol 1. St Louis: Mosby. 1995; 493-567.
2. Li Volsi VA, Montone K, Sack M. Thyroid Disease, in: Sternberg SS, Ed. Diagnostic Surgical Pathology. Vol 1. Philadelphia: Lippincott. 1999; 529-87.
3. Hall PA, Levison DA. Review: Assessment of cell proliferation in histological material. J Clin Pathol 1990; 43: 184-92.
4. Hall PA, Richards MA, Gregory WM. The prognostic value of Ki-67 immunostaining in non-Hodgkins lymphoma. J Pathol 1988; 154: 223-35.
5. Weiss IM, Strickler JG, Medeiros IJ. Proliferative rates of non-Hodgkin lymphoma as assessed by Ki-67 antibody Hum Pathol 1987; 18: 1155-59.
6. McGurrian JF, Doria MI, Dawson PJ. Assessment of tumor cell kinetics by immunohistochemistry in carcinoma of the breast. Cancer 1987; 59: 1744-50.
7. Lelle RJ, Heidenreich W, Stauch G. The correlation of growth fractions with histologic grading and lymph node status in human mammary carcinoma. Cancer 1987; 59: 83-8.
8. Yonemura Y, Ooyama S, Sugiyama K. Growth fractions in gastric carcinomas determined with monoklonal antibody Ki-67. Cancer 1990; 65: 1130-34.
9. Shepherd NA, Richman PI, England J. Ki-67 derived proliferative activity in colorectal adenocarcinoma with prognostic correlations. J Pathol 1988; 155: 213-19.
10. Korsmeyer SJ: Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: Regulators of cell death. Blood 1992; 80: 879-886
11. Pilotti S, Collini P, del Bo R, et al. A novel panel of antibodies that segregates immunocytochemically poorly differentiated carcinoma from undifferentiated carcinoma of the thyroid gland. Am J Surg Pathol 1994; 18: 1054-1064
12. Hockenberry DM, Zutter M, Hickey W, et al. Bcl-2 is topographically restricted in tissues characterized by apoptotic cell death. Proc Nat Acad Sci USA 1991; 88: 6961-65
13. Pilotti S, Collini P, Rilke F, et al. Bcl-2 oncoprotein expression in carcinomas originating from the follicular epithelium of the thyroid gland. J Pathol 1994; 172: 337-342
14. Lu Q, Abel P, Foster CS, Lalani E. bcl-2: role in epithelial differentiation and oncogenesis. Hum Pathol 1996; 27: 102-110
15. Pezzella F, Turley H, Kuzu I, et al. Bcl-2 protein in nonsmall cell lung carcinoma. N Engl J Med 1993; 329: 690-694

16. Saegusa M, Takano Y, Okayasu I: Bcl-2 expression and its association with cell kinetics in human gastric carcinomas and intestinal metaplasia. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995; 121: 357-363
17. Diebold J, Barrett G, Felchner M, et al: Bcl-2 expression, p53 accumulation, and apoptosis in ovarian carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 341-349
18. Barrett GB, Diebold J, Christoforis G, et al. Apoptosis and immunohistochemical bcl-2 expression in colorectal adenomas and carcinomas. *Cancer* 1996; 77: 255-64
19. Nakapoulou L, Vourlakou CR, Zervas A, et al. The prevalence of bcl-2, p53 and Ki-67 immunoreactivity in transitional cell bladder carcinomas and their clinicopathologic correlates. *Hum Pathol* 1998; 29: 146-154
20. Manetto V, Lorenzini R, Cordon-Cardo C, et al: Bcl-2 and bax expression in thyroid tumours: An immunohistochemical and Western Blot analysis. *Virchows Arch* 1997; 430: 125-130
21. Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM, et al: Chromosome 17 deletion and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science* 1989; 224: 217-221
22. Vogelstein B, Kinzler KW: p53 function dysfunction. *Cell* 1992; 70: 523-526
23. Jensen RA, Pade DL: p53: The promising story continues to unfold *Hum Pathol* 1993; 24: 455-456
24. Bartek J, Bartkova J, Vojtesek B, et al: Aberrant expression of the p53 gene occur in diverse human tumor types. *Nature* 1989; 342: 705-708
25. Batsakis JG, El-Naggar AK: p53: 15 years after discovery: *Adv Anat Pathol* 1995; 2: 71-88
26. Nigro JM, Baker SJ, Preisinger AC, et al: Mutation in the p53 gene occur in diverse human tumor types. *Nature* 1989; 342: 705-708
27. Porter PL, Gown AM, Kramp SG, et al: Widespread p53 overexpression in human malignant tumors: An immunohistochemical study using methacarn-fixed, embedded tissue. *Am J Pathol* 1992; 14: 145-153
28. Crawford LW, Pim DC, Lamb P: The cellular protein p53 in human tumours. *Mol Biol Med* 1984; 2: 261-272
29. Piris MA, Pezzella F, Martinez-Montero JC, et al: p53 and bcl-2 expression in high grade B-cell lymphomas: Correlation with survival time. *Br J Cancer* 1994; 69: 337-341
30. Shimaya K, Shiozaki E, Inoue M, et al: Significance of p53 expression as a prognostic factor in oesophageal squamous cell carcinoma. *Virchows Arc (A)* 1993; 422: 271-276
31. Bosari S, Viale G, Radaelli U, et al. p53 accumulation in ovarian carcinoma and its prognostic implications. *Hum Pathol* 1993; 24: 1175-1179
32. Kohler MF, Kerns BJ, Humphrey PA, et al. Mutation and overexpression of p53 in early stage epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 643-650
33. Allred DC, Clar GM, Elledge R, et al. Association of p53 protein expression with tumor cell proliferation rate and clinical outcome in node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 205-206
34. Quinlain DC, Davidson AG, Summer CL et al. Accumulation of p53 protein correlates with a poor prognosis in human lung cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 4828-4831
35. De Manzoni G, Verlato G, Tomezzoli A. Study on Ki-67 immunoreactivity as a prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1998; 28: 534-537
36. Gilcrease MZ, Truong L, Brown RW. Correlation of very late activation of integrin and CD44 expression with extrarenal invasion and metastasis of renal cell carcinomas. *Hum Pathol* 1996; 27(12): 1355-60
37. Friedrich MG, Riethdorf S, Erbersdobler A, et al. Relevance of p53 gene alterations for tumor recurrence in patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2001; 39: 159-166
38. Erickson LA, Jin L, Goellner JR. Pathological features, proliferative activity, and cyclin D1 expression in Hurthle cell neoplasms of the thyroid. *Mod Pathol* 2000; 13(2): 186-92.
39. Horii A, Yoshida J-I, Sakai M. Ki-67 positive fractions in benign and malignant thyroid tumours: Application of flow cytometry. *Acta Otolaryngol* 1999; 119: 617-20.
40. Wallin G, Backdahl M, Christensson B. Nuclear protein content and Ki-67 immunoreactivity in nonneoplastic and neoplastic thyroid cells. *Anal Quant Cytol Histol* 1992; 14 (4): 296-303.
41. Rigaud C, Bogomoletz WV. Apparent lack of usefulness of monoclonal antibody Ki-67 in thyroid tumour pathology. Relation to histological typing and classification. *Path Res Pract* 1991; 187: 198-200.
42. Katoh R, Bray CE, Suzuki K. Growth activity in hyperplastic and neoplastic human thyroid determined by an immunohistochemical staining procedure using monoclonal antibody MIB-1. *Hum Pathol* 1995; 26(2): 139-46.
43. Yoshida A, Nakamura Y, Imada T. Apoptosis and proliferative activity in thyroid tumors. *Jpn J Surg* 1999; 29: 204-8.
44. Tallini G, Garcia-Rostan G, Herrero A. Downregulation of p27 kip1 and Ki-67/mib1 labeling index support the classification of thyroid carcinoma into prognostically relevant categories. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(6): 678-85.
45. Leite KRM, de Araujo VC, Meirelles MIR. No relationship between proliferative activity and the MACIS prognostic scoring system in papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 1999; 21: 602-5.
46. Viale G, Roncalli M, Grimelius L, et al: Prognostic value of Bcl-2 immunoreactivity in medullary thyroid carcinoma. *Hum Pathol* 1995; 26: 945-950
47. Müller-Höcker J. Immunoreactivity of p53, Ki-67, and Bcl-2 in oncocyctic adenomas and the carcinomas of the thyroid gland. *Hum Pathol* 1999; 30: 926-933
48. Dobashi Y, Sakamoto A, Sugimura H, et al. Overexpression of p53 as a possible prognostic factor in human thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 375-381
49. Soares P, Cameselle-Teijeiro J, Sobrinho-simoes M: Immunohistochemical detection of p53 in differentiated, poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the thyroid. *Histopathology* 1994; 24: 205-210
50. Moore D, Ohene-Fianko D, Garcia B: Apoptosis in thyroid neoplasms: relationship with p53 and bcl-2 expression. *Histopathology* 1998; 32: 35-42.

Yazışma adresi:

Dr. E. Çağnur Ulukuş

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İnciraltı-İzmir

Tel: 0232 7 259 59 59 / 34 0

Faks: 0232 / 277 72 74

E posta: serafettin.canda@deu.edu.tr

Rastlantısal renal hücreli karsinomların önemi

Significance of incidental renal cell carcinoma

A. Erdem Canda

M. Oğuz Şahin
Ziya Kırkalı

Emre Tüzel
Murat Sade

M. Uğur Mungan

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Inciraltı - İzmir

Özet

Giriş: Günümüzde abdominal ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi radyolojik görüntüleme yöntemlerinin sıklıkla kullanılması ile rastlantısal renal hücreli karsinomların (RHK) tanısı giderek artmaktadır. Bunların evresi ve boyutu semptomatik tümörlere göre daha düşüktür. Bu çalışmada rastlantısal olarak saptadığımız olgular değerlendirilmiştir.

Gereç ve yöntem: Kliniğimizde Haziran 1989 ile Kasım 2001 günleri arasında patolojik olarak kanıtlanmış 111 RHK olgusu çalışmaya alınmıştır. Bu olguların 22'si (%19.8) rastlantısaldır. 89 (%80.2)'u ise tümör ve metastazlarına bağlı yakınmalar ile başvurmuşlardır.

Bulgular: Rastlantısal saptanan 22 tümör olgusunun ortalama çapı 5.8 cm ve hastaların ortalama yaşı 57.1±9 idi. Diğer 89 semptomatik olgunun tümör çapı ortalama 7.7 cm ve ortalama hasta yaşı 57.2±10 idi. Tümör çapı, hasta yaşı ve cinsi açısından iki grup arasında fark yoktu. Rastlantısal RHK olgularının patolojik evreleri semptomatiklere göre daha düşük iken ($p=0.03$), aynı ilişki tümör derecesi için saptanmadı. Ancak Derece III olguların semptomatik grupta daha çok olduğu görüldü. Rastlantısal olgularda T3a evresinde 3 olgu (%13.6) bulunmasına karşın, T3b, T3c ve T4 evresinde olgu izlenmemiştir. Semptomatik grupta ise 17 olgunun (%19.0) T3a, üçünün (%3.4) T3b, üçünün (%3.4) T3c ve onüçünün de (%14.6) T4 evresinde olduğu görülmüştür. Rastlantısal olguların toplam sağkalımı 95±13 ay, 5 yıllık kümülatif sağkalımı ise %77.2 idi. semptomatik olguların toplam sağkalımı 78±7 ay, 5 yıllık kümülatif sağkalımı ise %56.3 idi. İki grup arasında toplam sağkalım ve 5 yıllık kümülatif sağkalım açısından fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.11$ ve $p=0.09$).

Sonuç: Rastlantısal RHK'ların çoğu düşük evreli tümörlerdir. Çalışmamızda tümör boyutu, toplam sağkalım ve 5 yıllık kümülatif sağkalım açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış olmasına karşın, rastlantısal RHK'ların daha iyi prognoz gösterdikleri bildirilmektedir. Bu nedenle, böbrek tümörlerinin erken tanısı önemlidir.

Anahtar sözcükler: Renal hücreli karsinom, rastlantısal, semptomatik

Summary

Objectives: The incidental renal cell carcinoma (RCC), has increased in recent years due to the widespread use of abdominal ultrasound (USG) and computerized tomography (CT). Compared to symptomatic RCC, incidental tumors are smaller in size and of lower pathological stage at presentation. In this study we evaluated incidentally detected RCCs.

Material and methods: A total of 111 patients with the pathologic diagnosis of RCC between June 1989 and November 2001 were included in the study. Twenty two (19.8%) patients were incidentally detected. Eighty nine (80.2%) patients were detected due to the symptoms of tumor or metastases.

Results: The mean age and tumor size of the 22 patients with incidental RCC were 60 years and 5.8 cm, respectively. The mean age and tumor size of the 89 patients with symptomatic RCC were 55 years and 7.7 cm, respectively. No significant difference was found between the two groups concerning tumor size, age and sex. The pathological stage of the patients with incidental RCC was lower ($p=0.03$), however no significant difference was observed concerning the tumor grade. The number of patients with grade III tumor were more in the symptomatic group. Only 3 (13.6%) patients with T3a disease were detected in the incidental group while there were no patient with T3b, T3c and T4 disease. Seventeen (19.0%) patients with T3a, 3 (3.4%) patients with T3b, 3 (3.4%) patients with T3c and 13 (14.6%) patients with T4 disease were detected in the symptomatic group. The overall survival and 5-year cumulative survival of the patients with incidental RCC were 95±13 months and %77.2, respectively. The overall survival and 5-year cumulative survival of the patients with symptomatic RCC were 78±7 months and %56.3, respectively. No significant difference was found between the two groups concerning overall survival and 5-year cumulative survival ($p=0.11$ and $p=0.09$, respectively).

Conclusion: Most incidentally detected RCCs are at lower pathological stage at presentation. Although no significant difference was detected between the two groups concerning tumor size, overall survival and 5-year cumulative survival, it is reported that incidentally detected RCCs may have better prognosis. So, early diagnosis in RCC is important.

Key words: Renal cell carcinoma, incidental, symptomatic

Renal hücreli karsinom (RHK) genitoüriner sistem tümörleri içinde 3. sıklıkta görülmekte ve Amerika Birleşik Devletlerinde de tüm malign tümörlerin %2'sinden çoğunu oluşturmaktadır (1). Böbrek tümörlerinin %80'den çoğu parankimden, geri kalanı ise renal pelvisden köken almaktadır (1). Böbrek parankiminden köken alan malign tümörler çoğunlukla RHK'dur. Klasik semptom üçlüsü olan yan ağrısı, hematuri ve kitle ile gelen olgularda yapılan araştırmalar sonunda RHK tanısına ulaşılmakla birlikte, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MRG) gibi görüntüleme yöntemlerinin son yıllarda gelişmesi ve bunların giderek artan kullanımı ile asemptomatik ve küçük boyutlu RHK'ların tanısı da giderek artmaktadır (2-9). Bu gözlemleri ABD ve diğer ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar desteklemektedir (1,10). Bu durum, RHK'ların güncel olarak daha erken evre ve boyutta saptanması nedeniyle, tedavisini de olumlu yönde etkilemektedir.

RHK'un en etkin tedavisi radikal nefrektomidir (11). Bu olguların %30'u ilk başvurdukları dönemde metastatiktir ve prognoz oldukça kötüdür (11-14). Metastatik hastalıkta immünokemoterapinin etkisi sınırlı olduğu için, erken tanı önem taşımaktadır (11). Çalışmalarda, rastlantısal RHK'ların daha küçük boyutta ve düşük patolojik evrede oldukları bildirilmiştir (6,15). Bu da RHK olgularının, semptomatik olgulara göre daha iyi prognoz gösterdiğini düşündürmekte ve sağlık kontrolleri sırasında genel popülasyona rutin USG yapılmasını gündeme getirmektedir (16). Ayrıca rastlantısal RHK'ların daha düşük derece ve evre göstermesi bu olgularda nefron koruyucu cerrahinin (NKC) uygulanmasını gündeme getirmektedir (17).

Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde saptadığımız rastlantısal RHK olgularını değerlendirmek ve bunları klinik bulgular, tümör çapı, evresi ve derecesi açısından semptomatik RHK'lu olgular ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve yöntem

Kliniğimizde Haziran 1989 ile Kasım 2001 günleri arasında patolojik olarak kanıtlanmış 111 RHK olgusu (79 erkek, 32 kadın) çalışmaya alınmıştır. Renal hücreli karsinoma ya da metastazlarına bağlı semptomlar olmadan başka nedenler ile yapılan tanısal incelemeler ile saptanan olguları, rastlantısal olarak kabul edilmiştir. Olguların başvuru yakınmaları kaydedilmiştir. Klasik semptom üçlüsüne bağlı yan ağrısı, hematüri, kitle ile başvuran ya da sistemik hastalığın bulgularından kilo yitimi,

ateş, paraneoplastik sendromlar ile başvuran olgular semptomatik olarak kabul edilmiştir.

Saptanan toplam 111 RHK olgusunun ortanca yaşı 57.1 (26-78) idi. Olguların ortanca izlem süresi 69 ay (min: 3-mak: 142) idi. Tümörler klinik olarak 1997 TNM sisteminde göre evrelenmiş ve histopatolojik olarak Dünya Sağlık Örgütü sistemine göre derecelendirilmiştir (18,19). Pre-operatif klinik evreleme fizik inceleme, biyokimyasal testler, abdominal USG, iki yönlü akciğer grafisi, intravenöz ürografi, tüm batın BT ve MRG kullanılarak yapılmıştır. Olgular post-operatif olarak laboratuvar bulguları, radyolojik bulgular, fizik inceleme, metastaz ve rekürrens açısından izlenmiştir.

Sağkalım, tanıdan ölüme ya da son izlem gününe kadar geçen süre (ay) olarak tanımlandı.

Olgular ilk yıl 3 ayda bir, 2. ve 3. yıllarda 4 ayda bir, 4. ve 5. yıl 6 ayda bir ve 5. yıldan sonra yılda bir hemogram, eritrosit sedimentasyonu, kan biyokimyası, idrar analizi, iki yönlü akciğer grafisi ve abdominopelvik USG ile izlenmiştir. Yıllık kontrollerde abdominopelvik BT yapılmıştır.

İstatistiksel analiz Scientific Package for Social Sciences (SPSS) programı kullanılarak yapıldı ve p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi kullanılmıştır.

Bulgular

Toplam 111 RHK olgusunun 22 (%19.8)'si rastlantısal olarak, 89 (%80.2)'u ise tümöre ya da metastazlarına bağlı çeşitli semptomlar ile başvurmaları sonucu saptanarak cerrahi girişim yapılmıştır. Rastlantısal ve semptomatik RHK olguları içeren iki grup arasında tümör çapı, hasta yaşı ve cins açısından fark yoktu (Tablo I).

Rastlantısal RHK'lu olgular çeşitli hastalıklar nedeniyle yapılan tüm batın USG ve/veya BT ya da genel sağlık kontrolü amacı ile başvurup da USG yapılması sırasında saptanmıştır (Tablo II).

Rastlantısal RHK'lu olguların patolojik evre ve derecelerine göre dağılımı incelendiğinde, semptomatik tümörlerde daha çok ileri evreli tümörün olduğu izlenmiştir (Tablo III) (p=0.03).

Histopatolojik derece olarak ise iki grup arasında bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak derece 3 olguların semptomatik grupta daha çok olduğu görülmüştür.

Rastlantısal olguların toplam sağkalımı 95 ± 13 ay, 5 yıllık kümülatif sağkalım oranı ise %77.2 idi. Semptomatik olguların ise toplam sağkalımı 78 ± 7 ay, 5 yıllık kümülatif sağkalım oranı ise %56.3 idi. Rastlantısal ve semptomatik olgular arasında toplam sağkalım ve 5 yıllık kümülatif sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.11$ ve $p=0.09$) (Şekil 1).

Tablo I. Rastlantısal ve semptomatik RHK olgularının yaş, tümör boyutu ve cinsiyet dağılımı

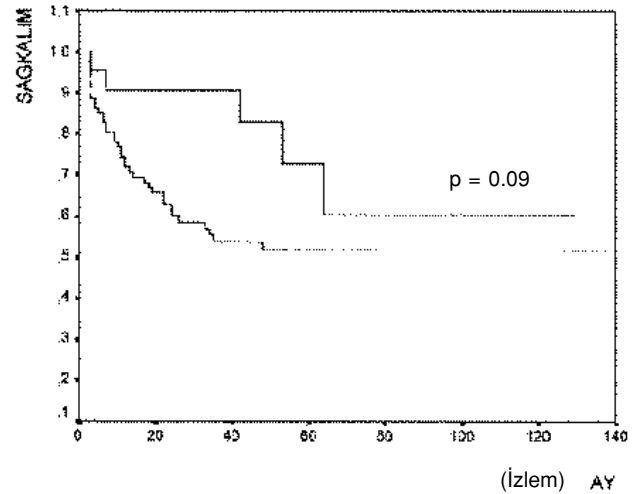
	Rastlantısal RHK	Semptomatik RHK	P
Ortalama tümör çapı (cm)	5.8	7.7	>0.05
Ortalama hasta yaşı	57.1±9	57.2±10	>0.05
Cinsiyet (E/K)	15/7	64/25	>0.05

Tablo II. Rastlantısal RHK saptanmasına yol açan araştırma nedenleri

Yakınmalar	n	(%)
Hipertansiyon	7	(31.8)
Genel sağlık kontrolü	4	(18.2)
Koroner arter hastalığı	4	(18.2)
Gastrointestinal hastalıklar	3	(13.6)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	1	(4.5)
İnfravezikal obstrüksiyon	1	(4.5)
Artrit	1	(4.5)
Diabetes mellitus	1	(4.5)
Toplam	22	(100)

Tablo III. Rastlantısal ve semptomatik tümörlerin patolojik evre ve derecelere göre dağılımı

Patoloji	Rastlantısal n (%)	Semptomatik n (%)	p
Evre (T) T1	13 (59.1)	29 (32.6)	0.03
T2	6 (27.3)	24 (27.0)	
T3a	3 (13.6)	17 (19.0)	
T3b	-	3 (3.4)	
T3c	-	3 (3.4)	
T4	-	13 (14.6)	
Derece (G) G1	8 (36.4)	21 (23.6)	
G2	12 (54.6)	33 (38.2)	
G3	2 (9.0)	33 (38.2)	



Şekil 1. Rastlantısal ve semptomatik olguların sağkalımları.

Tartışma

Son yıllarda USG ve BT'nin giderek yaygınlaşan kullanımı ile asemptomatik olgularda rastlantısal olarak saptanan RHK'ların sayısı giderek artmaktadır (2-4). Özellikle USG'nin noninvaziv olması ve oldukça kolay yapılabilmesi rastlantısal RHK'ların saptanmasında önemli bir basamak oluşturmaktadır. Çalışmamızda da rastlantısal RHK'ların çoğu hipertansiyon, kalp hastalıkları, gastrointestinal hastalıklar ve genel sağlık kontrolü sırasında yapılan rutin abdominal USG ile saptanmıştır. Benzer şekilde, 1980 ile 1985 yılları arasında yapılan bir çalışmada, 50 rastlantısal RHK'nun 40'ını abdominal USG ile saptandığı bildirilmiştir (20). Bu gözlemlerden rastlantısal RHK'ların artması USG'nun giderek yaygınlaşan kullanımına bağlanabilir. USG'nin düşük evre, asemptomatik RHK'ları saptamada çok yararlı ve ekonomik bir yöntem olduğunu belirtilmiştir (16).

Ürolojik hastalıkların tanı ve izleminde radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yeri tartışılmazdır. Belki de buna en güzel örnek, rastlantısal RHK'ların dünyada giderek artan oranlarda saptanmasıdır. Bu nedenle USG'nun bu alanda kullanımı artırılmalı ve yaygınlaştırılmalıdır. Klinik seyri nin geç dönemlerine dek semptom vermemesi nedeniyle, rastlantısal olarak saptanan RHK olgularının daha küçük tümör boyutuna ve daha düşük patolojik evrede olması şaşırtıcı değildir (5).

Skinner ve ark. 1935 ile 1965 yılları arasında 309 olguluk RHK dizisinde %7 oranında rastlantısal RHK oldu-

ğunu bildirmişlerdir (13). Başka bir çalışmada ise BT'nin 1976'da kullanıma girmesi ile rastlantısal RHK'un %13'den %48'e çıktığını belirtilmiştir (15). Yine bir başka çalışmada ise %60'a varan oranda RHK'un asemptomatik olarak saptanabileceği bildirilmiştir (21).

Kendi çalışmamızda ise 22 olgu (%19.8) rastlantısal olarak saptanmıştır. Rastlantısal RHK saptama oranımızın bu diziler kadar yüksek olmamasının nedeni hasta sayısının az oluşu ve semptomatik olguların %40.4'ünün T3-4 hastalık, %27.0'sinin T2 hastalık ve %32.6 olgunun T1 hastalık olarak saptanması olabilir. Hastalığın evresi arttıkça metastatik potansiyelinin artacağı düşünülürse, daha çok sayıda olgu primer hastalık ve metastazlarına bağlı yakınmalar ile saptanacaktır. Bunun nedeni de hastaların bir sağlık merkezine geç dönemde, yakınmaları artınca başvurmaları; ekonomik koşullardan ya da eğitim eksikliğinden ötürü sağlık kontrollerini ertelemeleri ya da yeterince bilgilendirilmemeleri olabilir.

Son zamanlarda küçük boyuttaki RHK'ların cerrahi tedavisinde NKC tartışılmaktadır. Küçük ve periferik yerleşimli tümörlerde radikal nefrektomiye alternatif olarak konservatif cerrahi önerilmektedir (22). Böbrekte iyi sınırlı, tek, lokalize tümörlerde NKC yapılabileceği bildirilmiştir (23,24). Çalışmamızda da 111 olgudan 96 olguya radikal nefrektomi (RN), 9'una ise NKC yapılmıştır. Tüm bunlar rastlantısal RHK'ların erken tanısının önemini NKC yapılabilmesi açısından ortaya koymaktadır. Çalışmamızda semptomatik ve rastlantısal RHK'lu olguların tümör boyutları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu da tanıda geç kalındığını göstermektedir. Gelecekte daha çok sayıda rastlantısal RHK olgusu daha erken dönemlerde saptandıkça NKC yapabilmek için uygun olgu sayısının artması ile birlikte NKC oranımızın daha da artacağı beklenebilir.

Çeşitli çalışmalarda rastlantısal RHK'ların prognozunun semptomatiklere göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (8,15,25). Bunun nedeni olarak, rastlantısal RHK'ların daha küçük tümör boyutunda ve daha düşük evrede olmaları olarak gösterilmektedir (6,25-29). Kendi çalışmamızda iki grup arasında tümör boyutu açısından bir farklılık saptanmamış ise de, rastlantısal RHK olgularının patolojik evreleri semptomatiklere göre anlamlı olarak daha düşük idi. Buna karşın iki grup arasında toplam sağkalım ve 5 yıllık kümülatif sağkalım açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Şekil 1). Bunun nedeni rastlantısal olarak saptanan olgularımızın sayısının az olması olabilir.

Sonuç olarak; böbrek tümörlerinin erken tanısı önemlidir ve rastlantısal RHK, giderek artan sıklıkla saptanmaktadır. Birçok çalışmada da gösterildiği gibi rastlantısal tümörler semptomatik olanlara göre daha küçük boyutta ve daha düşük evrededirler; prognozları da daha iyidir. Bunlar NKC yapılabilmesi için daha uygun olgulardır. Tüm bunlar RHK'un erken dönemde saptanmasının önemini ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. CA Cancer J Clin 1998; 48: 6-29.
2. Ueda T, Mihara Y. Incidental detection of renal cell carcinoma during radiological imaging. Br J Urol 1987; 59: 513.
3. Smith SJ, Bosniak MA, Megibow AJ et al. Renal cell carcinoma: earlier discovery and increased detection. Radiology 1989; 170: 699.
4. Homma Y, Kawabe K, Kitamura T. Increased incidental detection and reduced mortality in renal cancer: recent retrospective analysis at eight institutions. Int J Urol 1995; 2: 77.
5. Aso Y, Homma Y. A survey on incidental renal cell carcinoma in Japan. J Urol 1992; 147: 340-3.
6. Thompson IM, Peek M. Improvement in survival of patients with renal cell carcinoma – The role of serendipitously detected tumor. J Urol 1988; 140: 487-490.
7. Vallancien G, Torres LO, Gurfinkel E, Veillon B, Brisset JM. Incidental detection of renal tumors by abdominal ultrasonography. Eur Urol 1990; 18: 94-96.
8. Bretheau D, Lechevallier E, Eghazarian C, Grisoni V, Coulange C. Prognostic significance of incidental renal cell carcinoma. Eur Urol 1995; 5: 319-323.
9. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. Urology 1998; 51: 203-205.
10. McCredie M. Bladder and kidney cancers. Cancer Surv 1994; 19: 343-368.
11. Sweeney JP, Thornhill JA, Grainger R, McDermott TED, Butler MR. Incidentally detected renal cell carcinoma pathological features, survival trends and implications for treatment. Br J Urol 1996; 78: 351-353.
12. Fuselier HA Jr, Guice L III, Brannan W, Ochsner MG, Sangisetty KV, Beckman EN, Barnes CA. Renal cell carcinoma: The Ochsner Medical Institute experience (1945-1978). J Urol 1983; 130: 445-448.
13. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma: A clinical and pathological study of 309 cases. Cancer 1971; 28: 1165-1177.
14. Golimbu M, Joshi P, Sperber A, Tessler A, Al-Askari S, Morales P. Renal cell carcinoma: Survival and prognostic factors. Urology 1986; 27: 291-301.

15. Kornack JW, Grossman HB. Renal cell carcinoma as an incidental finding. J Urol 1985; 134: 1094-1096.
 16. Tosaka A, Ohya K, Yamada K, Ohashi H, Kitahara S, Sekine H, Tanahara Y, Oka K. Incidence and properties of renal masses and asymptomatic renal cell carcinoma detected by abdominal ultrasonography. J Urol 1990; 144: 1097.
 17. Morgan WR, Zincke H. Progression and survival after renal-conserving surgery for renal cell carcinoma: experience in 104 patients and extended followup. J Urol 1990; 144: 852-8.
 18. Sobin HL, Wittekind C (eds): Urogenital Tumours. TNM Classification of Malignant Tumours, 5 ed. 5. New York: Wiley, 1997; 180-183.
 19. Lanigan D: Prognostic factors in renal cell carcinoma. Br J Urol 1995; 75: 565-571.
 20. Honkala V, Kontturi M. Incidentally detected renal cell carcinoma. Ann Chir Gynaecol 1988; 77: 114-117.
 21. Ebert T, Owusu G, Strotmann P et al. Do we need screening for renal cell carcinoma (RCC)? J Urol 1999; suppl 161: 169, abstract 651.
 22. Provet J, Tessler A, Brown J, Golimbu M, Bosniak M, Morales P. Partial nephrectomy for renal cell carcinoma: Indications, results and implications. J Urol 1991; 145: 472-476.
 23. Van Poppel H, Claes H, Willems P, Oyen R, Baert L. Is there a place of conservative surgery in the treatment of renal cell carcinoma? Br J Urol 1991; 67: 129-133.
 24. Van Poppel H, Dilen K, Baert L. Incidental renal cell carcinoma and nephron sparing surgery. Curr Opin Urol 2001; 11(3): 281-6.
 25. Tsukamoto T, Kumamoto Y, Yamazaki K, Miyao N, Takahashi A, Masumori N, Satoh M. Clinical analysis of incidentally found renal cell carcinomas. Eur Urol 1991; 19: 109-113.
 26. Nakano E, Iwasaki A, Seguchi T, Kokado Y, Yshioka T, Sugo H, Koide T. Incidentally diagnosed renal cell carcinoma. Eur Urol 1992; 21: 294-298.
 27. Lieber MM, Tomera FM, Taylor WF, Farrow GM. Renal adenocarcinoma in young adults: Survival and variables affecting prognosis. J Urol 1981; 125: 164-168.
 28. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Beldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. J Urol 2000; 163(2): 426-30.
 29. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma-age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982-1997). Urology 2000; 56(1): 58-62.
-
- Yazışma adresi:**
Prof. Dr. Ziya KIRKALI
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı 35340 İnciraltı, İzmir
Tel ve Fax: 0.232.278 74 77 e-posta: ziya.kirkali@deu.edu.tr
-

The association of the small intestine angiodysplasia, lipoma and pyloric gland metaplasia (A case report)

İnce barsakta anji displazi, lipom ve pilorik gland metaplazisi birlikteliği (Olgu sunumu)

Mustafa Fuat Açıklan¹ Ülkü Öner¹ Tarık Çağa²
Serap Işıksay¹ Sezgin Yılmaz² Erkan Vardareli³

Osmangazi University, Faculty of Medicine, Eskişehir-Turkey

¹ Department of Pathology

² Department of General Surgery

³ Department of Nuclear Medicine

Summary

Purpose: Here in an unusual case showing angiodysplasia, lipoma and pyloric gland metaplasia in the small bowel is presented.

Case report: A 62-year-old man presented with a history of lower gastrointestinal hemorrhage. Surgical exploration revealed multiple vascular lesions in small intestine. A mobile polypoid lesion sized 1x1x1 cm was also detected incidentally. Small intestine resection was performed. Microscopically, vascular lesions were consistent with angiodysplasia. Histological sections of the polypoid mass revealed a lipoma, and the overlying mucosa demonstrated pyloric gland metaplasia.

Conclusion: Angiodysplasia of the gastrointestinal tract is an important lesion that causes either acute or chronic gastrointestinal bleeding. Diagnosis of angiodysplasia is often difficult, both clinically and pathologically, particularly when the lesion is located in the small bowel. Lipoma is also an uncommon lesion of the small bowel and is usually either an occasional finding during the course of laparotomy or is the cause of complications. There is now general agreement that the presence of pyloric gland metaplasia indicates previous injury and chronic damage.

Key words: Angiodysplasia, lipoma, pyloric gland metaplasia, small bowel

* Presented at the XVth National Pathology Symposium (24-27 May 2000, Belek/Antalya/Turkey).

Özet

Amaç: İnce barsakta anji displazi, lipom ve pilorik gland metaplazisi birlikteliği izlenen ve az görülen bir olgu sunulmuştur.

Olgu sunumu: 62 yaşındaki erkek hasta alt gastrointestinal kanama hikayesi ile başvurdu. Cerrahi eksplorasyonda ince barsakta multipl vasküler lezyon saptandı. Ayrıca, rastlantısal olarak, 1x1x1 cm boyutlarında, mobil polipoid lezyon tespit edildi. İnce barsak rezeksiyonu uygulandı. Mikroskopik olarak, vasküler lezyonların anji displazi ile uyumlu olduğu görüldü. Polipoid kitlenin histolojik incelemesinde lipom ve bunun üzerindeki mukozada pilorik gland metaplazisi saptandı.

Sonuç: Gastrointestinal kanalın anji displazisi hem akut hem de kronik gastrointestinal kanamaya yol açabilen önemli bir lezyondur. Anji displazi tanısı, özellikle de lezyonun ince barsakta yerleştiği olgularda, klinik ve patolojik olarak sıklıkla zordur. Lipom da ince barsağın seyrek görülen bir lezyonudur ve çoğunlukla laparotomide rastlantısal bir bulgu olarak ya da komplikasyonlara yol açarak kendini gösterir. Pilorik gland metaplazisinin eski zedelenme ya da kronik incinmelerle ilişkili olduğu kabul edilmektedir.

Anahtar sözcükler: Anji displazi, lipom, pilorik gland metaplazisi, ince barsak.

* Ulusal Patoloji Sempozyumunda (24-27 Mayıs 2000, Belek/Antalya/Türkiye) poster olarak sunulmuştur.

Vascular lesions of the gastrointestinal (GI) tract are important causes of either acute or chronic hemorrhage, and may be difficult to diagnose. Definitions for the various vascular lesions of the GI tract have not been standardized, and the terminology is often confusing (1-3). Vascular malformations of the intestine are known by several names, such as angiodysplasia (AD), vascular ectasia, and arteriovenous malformations. All these names are often used interchangeably to describe the same or similar entities (3,4). These various names reflect the uncertainty about their nature. Despite debate over the terminology, AD has become the established term to describe small arteriovenous malformation of the GI tract (5). AD is defined by the presence of ectasia of normal preexisting intestinal submucosal veins and overlying mucosal capillaries, and is being recognized with increasing frequency in patients with lower GI hemorrhage of obscure origin (2,3). ADs are found most often on the right side of the colon and less commonly in the stomach and the small bowel (1,6).

Lipoma is a benign tumor of mesenchymal origin which is not frequently localized in the GI tract. It is usually either an occasional finding during the course of laparotomy due to other cause or is the cause of complications.

Pyloric gland metaplasia is the term used for the replacement of intestinal crypts by gastric mucous cells of the pyloric type. It is suggested that pyloric gland metaplasia is a true metaplastic change that is related to the mucosal damage.

We report here a case of AD of the small bowel that was diagnosed preoperatively as intestinal hemorrhage. This case also showed a lipoma and pyloric gland metaplasia which are also uncommon lesions of the small bowel. We did not encounter with a report presenting the coexistence of this three lesions in the literature.

Case report

A 62-year-old man (protocol number: 8755/99) was referred to our hospital in November 1999 from another medical center with a two days history of lower gastrointestinal hemorrhage. He complained of nausea, vomiting and intense abdominal pain upon admission. His past history revealed recurrent lower gastrointestinal hemorrhages for about four-five years. There was no history of systemic disease. On physical examination the patient was pale, normotensive (150/70 mmHg) and slightly tachycardic (110/min). Laboratory parameters

were in normal range but hemoglobin level was slightly low (9,8 g/dl). He was hospitalized and maintained on supportive treatment with H2- blockers and rectal purge with streptomycin. Upper and lower endoscopic evaluations were unremarkable for inciting lesion of hemorrhage. He required two units of packed red cells for hemodynamic stabilization. After then, scintigraphic examination with labeled red blood cells was performed and revealed intraluminal accumulation at the right lower quadrant of abdomen (Figure 1). A diagnosis of intestinal hemorrhage from terminal ileum or right large bowel was made. The patient was taken to operating room in an elective manner after preparation for peroperative panendoscopic examination. Surgical exploration was normal for large bowel but a long small intestinal segment (around 80-90 cm) near the jejuno-ileal border was full of blood and there were multiple vascular lesions with a unique bluish reflections. A mobile polypoid lesion 1x1x1 cm in size was also detected incidentally. Enterotomy was performed and whole bloody fluid in the intestine was evacuated and no other pathologic lesions were found. Small bowel resection and end to end anastomosis with interrupted single row sutures were performed. The gross specimen consisted of an 116 cm-long segment of small bowel. On the serosal surface, there were multiple, reddish-purple discoloration ranging in diameter from 0.5 to 1.2 cm (Figure 2). There was similar discoloration on the mucosal surface of these areas and the cut surface was hemorrhagic. The remaining small bowel mucosa was unremarkable, except for the presence of a nodular mass measuring 1 cm in diameter. Microscopic analysis of resected small bowel specimen showed multiple, large hemorrhagic areas in the submucosa. Adjacent to these hemorrhagic areas there were dilated, tortuous, thin-walled vessels lined only by endothelium and less frequently by a small amount of smooth muscle (Figure 3). In only one of the sections, a group of markedly dilated and congested vessels could be seen (Figure 4). Mucosa in these sites was intact. These vascular features were consistent with angiodysplasia. Histological sections of the nodular mass revealed a lipoma, and the overlying mucosa demonstrated pyloric gland metaplasia (Figure 5).

The patient had no recurrent bleeding at the postoperative period and was discharged at the 9th day of admission. He has been free of disease for sixteen months of follow-up.



Figure 1. Bleeding scintigraphy with technetium^{99m} presenting increased radiopharmaceutical accumulation in the right lower quadrant of abdomen (arrow).



Figure 2. Reddish-purple discoloration on the serosal surface of the small bowel.

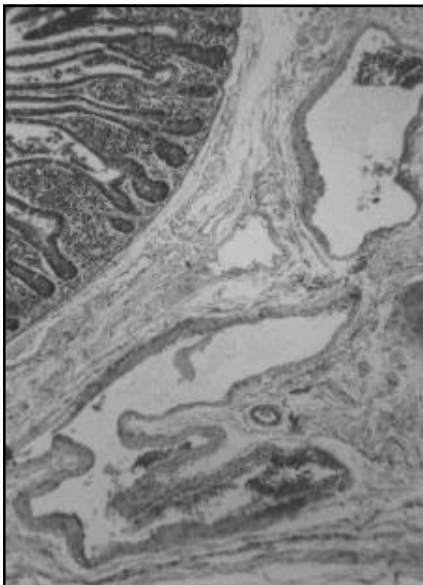


Figure 3. Intact small bowel mucosa overlying dilated, tortuous submucosal vessels (HE x 100).

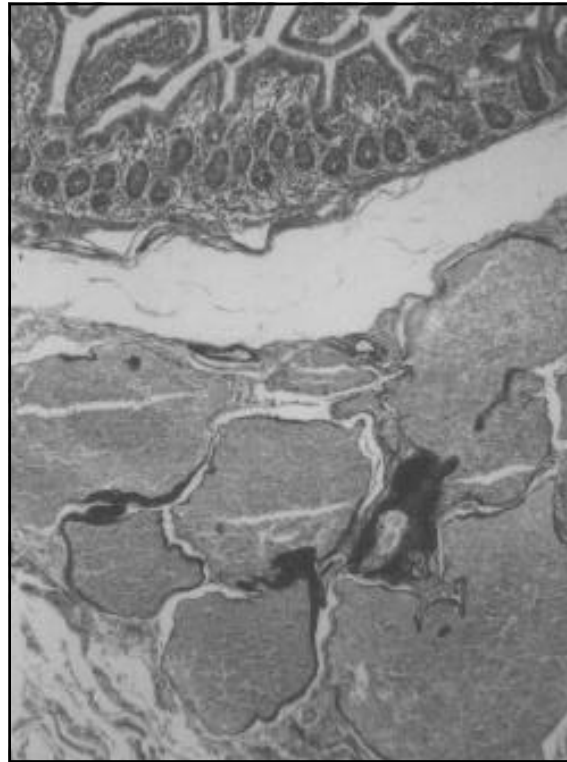


Figure 4. Markedly dilated and congested vessels are clustered in the submucosa in a fashion resembling a hemangioma (Verhoeff's elastic x 100).

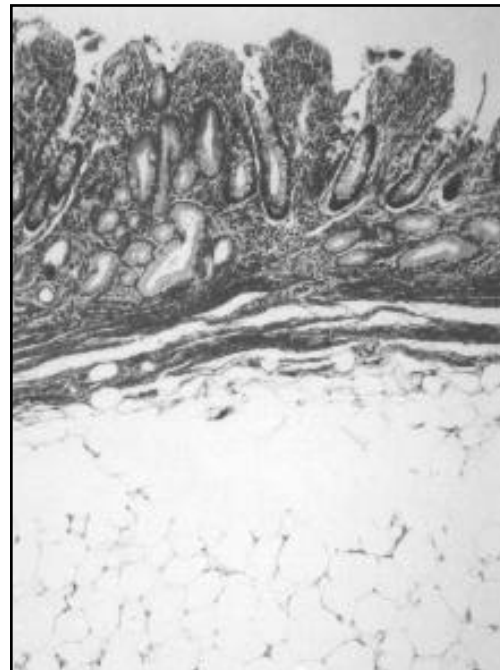


Figure 5. Small intestinal lipoma and pyloric gland metaplasia. The submucosal lesion consisting of mature fat replaces the normal submucosal structures and overlying mucosa contains pyloric-type glands (HE x 100).

Discussion

AD of the GI tract is an important lesion that causes both acute and massive or chronic and occult GI bleeding. ADs are rare in young patients, occurring most often in the sixth and seventh decades of life (6). The true incidence of AD is not known, because the lesion is difficult to demonstrate surgically and pathologically. Also a substantial number of patients with these lesions probably never bleed and are not diagnosed (2). Boley and co-workers (4) noted a large incidence of nonbleeding vascular ectasia lesions in patients over 60 years of age without a bleeding history. The pathogenesis is uncertain, but an acquired pathogenesis seems likely for most cases. Boley and co-workers (4) postulated that these lesions are the result of a degenerative process associated with aging. Data from this study suggest that recurrent low-grade obstruction of the submucosal veins plays an important role in its etiology. This chronic obstruction, repeated over many years during the muscular contractions and colonic distention, results in dilation and tortuosity of submucosal veins, venules, and capillaries. AD has been reported to occur with higher frequency in patients with von Willebrand's disease, aortic stenosis, renal failure and cirrhosis (2,7,8). AD usually occur as multicentric lesions located primarily in the cecum and right colon (1). The high frequency of AD in the right colon has been attributed to the large diameter and elevated wall tension in this location (4). After the right colon, the stomach and duodenum are the next most common areas of involvement of AD (1,5). Angiodysplastic lesions are frequently multiple, measuring less than 10 mm in diameter. Typically, they present as dilated, tortuous, thin-walled vascular channels located primarily in the submucosa and mucosa. These lesions appear to be ectasias of the normal vasculature of the gastrointestinal tract rather than malformations (4,9).

The correct diagnosis of AD is rarely made on clinical grounds and usually requires additional diagnostic techniques. Angiography and endoscopy are effective means for diagnosis (2). But even when identified by angiography, angiodysplastic lesions of small bowel are difficult to locate at laparotomy, because they are frequently impalpable, and invisible to the naked eye, unless they actively bleed at the time of surgery (6). Endoscopic examination of the small bowel is now possible with the use of probes or push enteroscopes. Push enteroscopy has a good diagnostic efficacy in

patients with AD (10). It has been shown that technetium^{99m}-labelled red cell scintigraphy has limited value in localization of lower gastrointestinal bleeding (11). In our case, upper and lower endoscopic evaluations were unremarkable, and technetium^{99m}-labelled red cell scintigraphy revealed the presence of intestinal hemorrhage without pointing exact site of bleeding.

The difficulties of histological demonstration of angiodysplastic lesions are well recognized. If the biopsies contain only mucosal tissue, they are usually nondiagnostic because the major morphologic abnormality is located in the submucosa (2). Angiodysplastic mucosal vascular spaces usually collapse and may not be evident in resected intestinal segments, but the use of special vascular injection techniques increase the probability of their pathological identification (4,9). In our case, the presence of multiple, large hemorrhagic areas in the submucosa adjacent to the ectatic vascular spaces facilitated their identification. In one of the sections dilated and congested vessels occurred in group suggesting an hemangioma, but the presence of distorted and dysplastic vessels in other sites helped the distinction.

AD can be treated by endoscopic electrocoagulation, by injection sclerotherapy, by laser therapy, by suture technique or with resection of a small part of the bowel (8). In the present case, as there were numerous lesions, the resection of the small bowel segment was considered as appropriate treatment modality.

The patient also showed a lipoma and pyloric gland metaplasia. Lipoma is an uncommon lesion of the GI tract, but is probably more common than the statistics show. GI lipomas are usually solitary and arise predominantly in the large bowel (51%), decreasing in incidence in the small bowel, stomach and esophagus (9). It is usually either an occasional finding during the course of laparotomy due to other cause or is the cause of complications such as ulceration and intussusception.

Intestinal crypts may be replaced by gastric mucous cells of the pyloric type and this process is referred to as pyloric gland metaplasia (9). Pyloric gland metaplasia of the small bowel has been reported to occur in the regenerating mucosa of the small bowel in patients with Crohn's disease, nonspecific ulcer or tuberculosis (12). Ford et al (13) demonstrated antropyloric-type ectopic mucosa in the segment of ileum in patient with neonatal necrotizing enterocolitis and believed that this is a

metaplastic change that is related to the mucosal damage. There is now general agreement that the presence of pyloric gland metaplasia indicates previous injury and chronic damage (9). In the present case, the pyloric glands were detected in the intestinal mucosa covering lipoma. In our opinion, this mucosa represents a metaplasia that has been induced in response to mucosal damage, which was probably initiated by ulceration occurring in the mucosa overlying lipoma.

References

1. Camilleri M, Chadwick VS, Hodgson HJF. Vascular anomalies of the gastrointestinal tract. *Hepatogastroenterology* 1984; 31: 149-53.
2. Foutch PG. Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 807- 18.
3. Richardson JD. Vascular lesions of the intestines. *Am J Surg* 1991; 161: 284-93.
4. Boley SJ, Sammartano R, Adams A, DiBiase A, et al. On the nature and etiology of vascular ectasias of the colon. *Gastroenterol* 1977; 72: 650-60.
5. Marwick T, Kerlin P. Angiodysplasia of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8(4): 404-7.
6. Scott SD, Royle GT. Angiodysplasia of the small bowel: a "brilliant " technique for localizing the quiescent lesion. *Postgrad Med J* 1987; 63: 995-7.
7. Descamps C, Schmit A, Van Gossum A. 'Missed' upper gastrointestinal tract lesions may explain 'occult' bleeding. *Endoscopy* 1999; 31(6): 452-5.
8. Loffeld RJLF, Aalders GJ, Baeten CGMI. Recurrent gastrointestinal bleeding due to angiodysplasias in the small bowel. *Digestion* 1992; 51: 60-4.
9. Fenoglio-Preiser CM. *Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text*. 2nd Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Press, 1999, 414.
10. Duray PH, Marcal JM, Livolsi VA, Fisher R, et al. Gastrointestinal angiodysplasia: A possible component of von Willebrand's disease. *Human Pathol* 1984; 15: 539-44.
11. Hunter JM, Pezim ME. Limited value of technetium^{99m}-labeled red cell scintigraphy in localization of lower gastrointestinal bleeding. *Am J Surg* 1990; 159: 504-9.
12. Yokoyama I, Kozuka S, Takagi H. Gastrin producing cell in the regenerating mucosa of the small intestine. *Jpn J Surg* 1988; 18(1): 54-60.
13. Ford WD, Phillips GE, Davidson GP, Douglas BS. Neonatal necrotizing enterocolitis: a cause of gastric metaplasia in the mid-ileum. *Aust N Z Surg* 1986; 56(5): 449- 53.

Correspondence address:

Dr. Mustafa Fuat Açıklın
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı, Eskişehir
Tel: 0.222.2392979/4540
Fax: 0.222.2393772
e-mail: macikalin@ogu.edu.tr

Tiroid medüller karsinomu iğsi hücreli türünün immun dokukimyasal ve elektron mikroskopik özellikleri (Olgu sunumu)

Immunohistochemical and electron microscopical findings of the spindle-cell variant of thyroid medullary carcinoma (Case report)

Şemsi Altaner¹ Birsen Tosun¹ Aslı Özdil¹ Gülhan Aktaş² Fulya Öz Puyan¹

¹ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Edirne

² Başkent Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Giriş ve amaç: Medüller karsinomun az görülen formu olan "spindle cell" varyantı tiroidin az görülen tümörlerindedir. Medüller karsinomun seyrek görülen bu varyantının immunohistokimyasal ve elektron mikroskopik özelliklerini incelemek istedik.

Olgu sunumu: Olgumuz 49 yaşında kadındı. Klinik olarak ötiroid ve boyunda şişlik şikayeti vardı. Hastanın tetkikleri sırasında sağ lobda soğuk nodül tespit edilmesi nedeniyle tiroidektomi operasyonu uygulandı. Mikroskopik incelemede oldukça iğsi nukleuslu ve sitoplazmalı ince fibröz stromaya sahip solid adalar oluşturmuş tümöral oluşum görüldü. Tümörde amiloid negatifti. Immunohistokimyasal incelemelerde kalsitonin, kromogranin, sinaptofizin pozitif, vimentin negatif olarak tespit edildi. Elektron mikroskopik olarak hücre sitoplazmasında bol nörosekretuar granüller görüldü.

Sonuç: Olgumuz klasik medüller karsinomundan farklı histolojik görünümü ve nadir görülmesi nedeniyle sunuldu.

Anahtar sözcükler: tiroid, medüller karsinom, spindle cell varyant

Tiroid'in medüller karsinomu (TMK) parafoliküler C hücrelerinden köken alan ve tiroid maligniteleri içinde %3 oranında görülen bir nöroendokrin tümördür (1-4). Medüller tiroid karsinomunun histolojik olarak değişik birçok formu olmasına karşın genelde amiloidden zengin stroma içinde adalar ya da trabeküller oluşturan uniform, yuvarlak hücrelerden meydana gelir. Medüller karsinom

Summary

Introduction and purpose: The spindle cell type of medullary carcinoma is seen very rarely. The aim of this study was to examine the immunohistochemical and ultrastructural features of the spindle cell type of medullary thyroid carcinoma.

Case report: 49 year-old female, who was clinically euthyroid, and had cervical mass. She underwent thyroidectomy since a cold nodule was noted in the left lobe. Light microscopic examination showed the existence of the solid tumoral cellular nests, which were made up from spindle cells. These cells were located in fibrous stroma. The tumoral tissue was amyloid negative. Immunohistochemical examination showed that calcitonin, chromogranin and synaptophysin were positive, while vimentin was negative. The cells contained numerous neurosecretory granules at electron microscopic level.

Conclusion: The case was presented because of the different histological features and its rarity.

Key words: Thyroid, medullary carcinoma, spindle cell variant

hücreleri başta kalsitonin olmak üzere çok sayıda polipeptid yapısında değişik hormonlar salgırlar (1).

Olgu sunumu

49 yaşında kadın hasta boyunda şişlik ve sinirlilik yakınmaları ile Trakya Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'na başvurdu. Hasta yaklaşık 20 yıldır boyunun

sağ tarafında şişlik olduğunu başlangıçta 1 cm. çapında olan bu şişliğin zamanla büyüdüğünü tanımladı. Ultrasonografi'sinde sağ tiroid lobunun tamamına yakın kısmını kaplayan 55x35 mm. boyutlarında solid nodül saptandı. Sol tiroid lobunda ise orta anteriorda 16x14 mm. boyutlarında solid nodül ve hemen altında 8 mm. boyutlarında kistik nodül belirlendi. Aynı zamanda yapılan tiroid sintigrafisinde sağ lobdaki nodül belirgin hipoaktif, sol lobdaki solid nodül ise hafif hipoaktif olarak değerlendirildi. Hastanın tiroid hormonları serbest T3=3.08 pg/dl (1.8-4.8 pg/dl), serbest T4=1.34 ng/dl (0.8-1.9 ng/dl), TSH=1.16 Uıu/ml (0.4-4.0 Uıu/ml) olarak bulundu. Herhangi bir anti-tiroid ilaç kullanmayan olgu "multinodüler guatr" ön tanısı ile ameliyata alındı, tiroid USG sırasında görülen soğuk nodüller nedeniyle sağ total-sol subtotal tiroidektomi uygulandı. Hastanın operasyon öncesi ve sonrası kalsitonin değerleri bilinmemektedir.

Sağ loba ait tiroidektomi materyali 6x4x3 cm kapsüllü görünümde olup, kesit yüzünde 5.5 cm. çapında dejenere, kirli sarı renkte, yer yer nekrotik ve kanamalı nodül vardı. Sol loba ait tiroidektomi materyali 2 parça olup, küçüğü 1.3x1x0.7 cm büyüğü 4x1.5x1 cm ölçüsünde idi. Materyaller geniş alanda kapsüllü olup büyük piyesin kesit yüzünde 1 cm çapında kirli sarı renkte 1 adet nodül izlendi. Tiroidin nodül dışındaki alanları koloidal görünümdeydi. Tiroidektomi materyalleri %10'luk formalinde fikse edildi ve rutin işleme alındı. Tiroid sağ lobdaki nodülün kesitlerinde kapsüllü, oval-iğsi nukleus ve sitoplazmalı hücrelerden oluşan irili ufaklı solid adalar oluşturmuş tümöral oluşum izlendi (Resim 1, 2). İncelenen kesitlerde nukleus/sitoplazma oranı düşük olup atipik mitoz görülmedi. Tümörün bir alanda kapsülü aştığı ve bir alanda da vasküler invazyon oluşturduğu seçildi. Değişik paternlerde görülebilmesi nedeniyle olgumuzda öncelikle TMK düşünüldü. Olgumuzda iğsi hücrelerden oluşan fibrosarkoma benzeyen alanlar da bulunmaktaydı. Medüller karsinom ön tanısını desteklemek amacıyla tümörde krezil violet ile amiloid varlığı araştırıldı. Fakat amiloid negatifti. Tümörlü kesitlere immün doku histokimyasal olarak kalsitonin, kromogranin, NSE, S100, sinaptofizin, CEA ve vimentin boyası uygulandı. Tümörde kalsitonin (Resim 3), kromogranin, NSE ve sinaptofizin diffüz ve kuvvetli pozitif, S-100 ve CEA fokal pozitif, vimentin negatif olarak saptandı.

Formalinde fikse edilmiş dokuların elektron mikroskopik inceleme için rutin işlem basamaklarından geçirilmesinden sonra hazırlanan ince kesitlerde; Sitoplazmalarında nörosekretuar granüller içeren tümöral hücreler görüldü

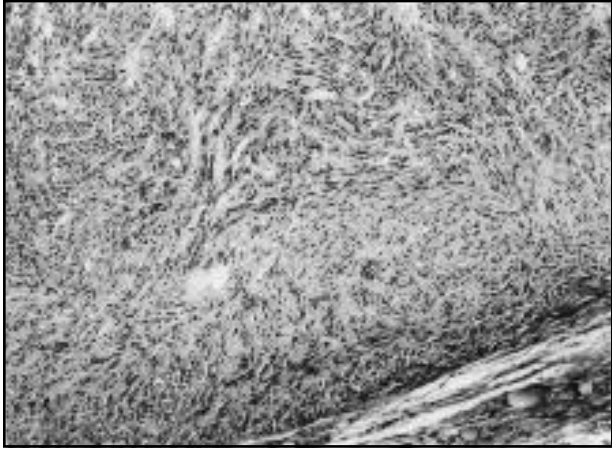
(Resim 4, 5). Nörosekretuar granül sayısı hücreden hücreye değişmekteydi. Farklı büyüklükteki sekretuar granüllerin elektron densiteleri çok değişkendi. Granüller, membranlarla sınırlı idi (Resim 5). Bu hücrelerin oldukça gelişmiş sitoplazmik organelleri vardı, örneğin özellikle yer yer dilate olmuş çok sayıda granüler endoplazmik retikulum izlendi. Bu hücreler yanı sıra; stromal doku içerisinde serbest olarak lokalize olan nörosekretuar granüllere sahip hücreler de gözlemlendi. Lümen formasyonu gösteren kimi hücrelerin apikalinde mikrovilli görüldü.

Tartışma

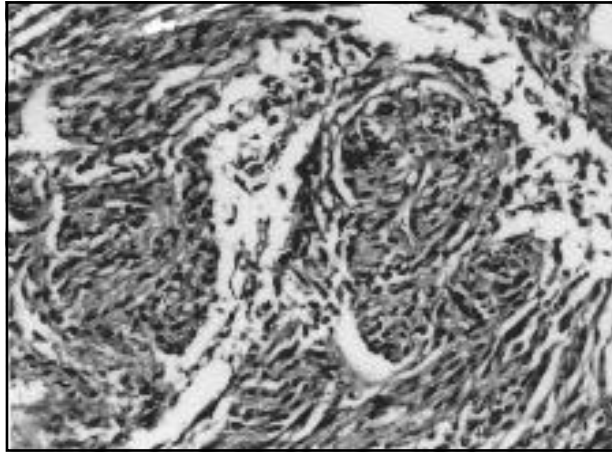
Parafoliküler C hücrelerinden köken alan TMK oldukça az görülür. Tüm tiroid malignitelerin % 3'ünü oluşturur (5). Olguların % 80'i sporadiktir. Geri kalanlar ise Multiple Endokrin Neoplazi Sendromları (MEN) 2A-2B ya da MEN ile ilişkisi olmayan diğer ailesel tümörlerle birlikte görülür (6). Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik faktörlerin rolü düşünülmektedir. Multiple endokrin sendromlarla birlikteliği ve aile öyküsünün bulunması genetik etkiyi desteklemektedir. Medüller karsinom herhangi bir yaşta görülebilir. Sporadikler yetişkinlerde 50 yaş civarında görülebilmekle birlikte, ailesellerin görülme yaşı daha gençtir (ortalama 20). Sporadik TMK kadınlarda daha sık olup ailesel geçiş gösteren olgularda kadın erkek oranı eşittir (5,7).

Nöroendokrin bir tümör olan TMK genelde kalsitonin salgılar (8). Bunun yanında bazı olgularda somatostatin, serotonin ve VIP gibi diğer polipeptid hormonlarının salgılandığı da bildirilmiştir (1). İlk bulgu tiroide kitle ya da servikal lenf düğümlerinde büyüme olabileceği gibi hasta salgılanan hormona bağlı bulgularla da gelebilir (2). Tümör kalsitonin sekrete ettiğinden kalsitonin hipersekresyonuna bağlı semptomlar görülebilir (5,6-9). ACTH'ın fazla salgılanması ile Cushing sendromu olabilir. Ailesel olgularda ilk görülen semptom diğer organlarda oluşan lezyonlarla ilgilidir. Bu lezyonlarda hiperparatiroidizmde bağlı böbrek taşı, feokromositomaya bağlı ise ciddi hipertansiyon görülebilir (5). Sporadik ve ailesel TMK arasındaki en önemli fark ailesel olanlarda tümörün multifokal ve bilateral olması aynı zamanda C hücre hiperplazisinin varlığıdır (6). Glandüler ve folliküler varyantta daha çok ailesel geçiş bildirilmiştir (5). Olgumuzda ailesel geçiş yoktur. Hastanın özgeçmişinde 2 kere geçirilmiş nefrolitiazis operasyonu vardır.

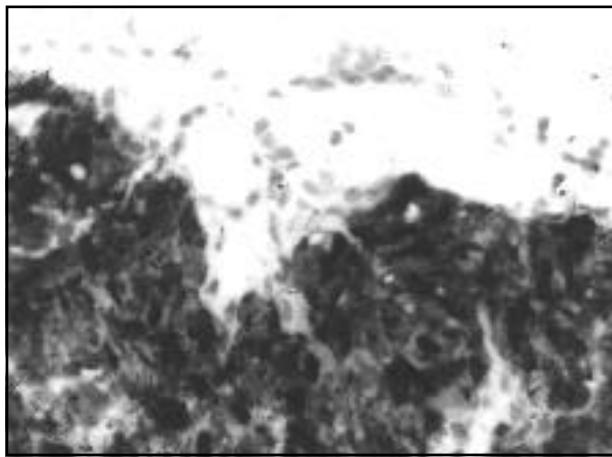
Makroskopik olarak TMK tümör C hücre konsantrasyonunun en yoğun olduğu tiroid lateral 2/3 üst kısmında görülür (5). Tümör genellikle kapsülsüz olmakla birlikte



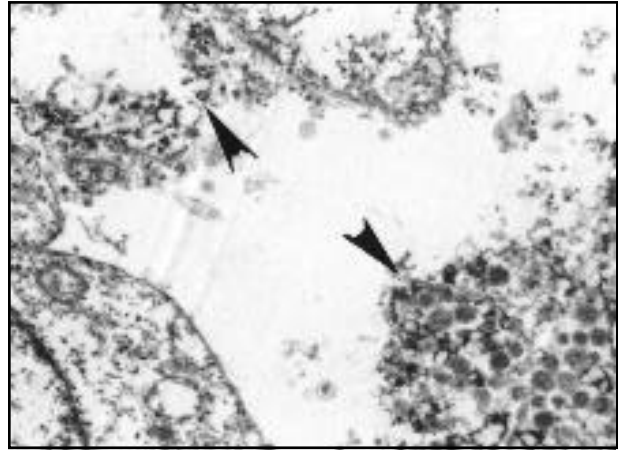
Resim 1. Sağlam tiroid dokusundan ince fibröz kapsül ile ayrılmış tümöral oluşum (Hematoksilen-Eosin, X75).



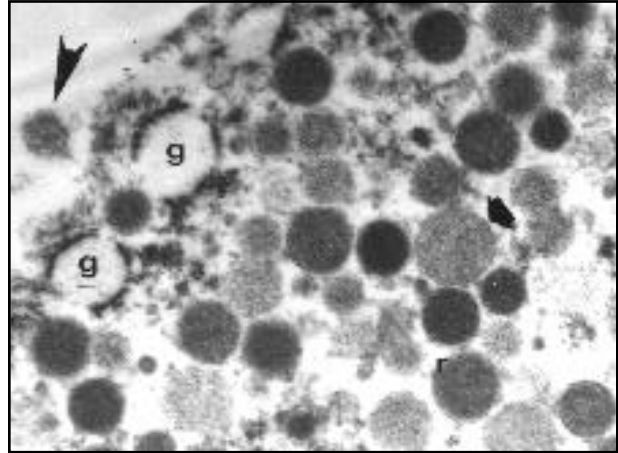
Resim 2. Tümöral hücrelerinde büyük büyütme; Hücrelerde iğsi nukleus ve sitoplazma görünüşü (Hematoksilen-Eosin, X100).



Resim 3. Tümöral hücrelerde diffüz ve yoğun kalsitonin pozitifliği (Hematoksilen-Eosin, X150).



Resim 4. Tümör hücrelerinin (oklar) sitoplazmasında çok sayıda nörosekretuar granül vardır. Hücre sitoplazmalarında çok sayıda ve yer yer dilate granüler endoplazmik retikulum sisternaları gözlenmektedir (Büyütme: X9 000).



Resim 5. Bir başka tümör hücre sitoplazmasını daha büyük büyütmede gösteren bu fotoğrafta; nörosekretuar granülleri sınırlayan membranlar (küçük oklar) gözlenmektedir. Nörosekretuar granüller arası çok sayıda dilate olmuş granüler endoplazmik retikulumlar (g) da görülmektedir. Ayrıca lümene henüz ekzositosis yolu ile salınmış bir sekretuar granül (büyük ok) de vardır (Büyütme: X22500).

makroskopik olarak iyi sınırlıdır. Bazıları infiltratif sınır gösterir. Beyaz, beyaz-gri, sarı ya da kahverenkte izlenebilir. Tümör solidtir, bazen sert kıvamdadır, nekroz ve kanama olabilir (5,6). Olgumuzda tümör makroskopik olarak, sağ lobun yaklaşık tümünü kaplamakta ve kapsüllü, kirli sarı renkte, yer yer kanamalı olarak izlenmiştir.

Birçok türü olmasına ve değişik maddeler salgılamasına karşın TMK'nun 5 karakteristik histolojik özelliği vardır (2): Amiloidden zengin stromanın varlığı, tümör hücrelerinin solid adalar ve geniş trabeküler oluşturması, hafif atipi özellikleri olan genelde uniform nükleuslar varlığı, kalsitonin üretimi, elektron mikroskopisinde çok sayıda sekretuar granüllerin izlenmesi.

Tiroid medüller karsinomunu histolojik olarak klasik, insular, trabeküler, epitelial ve amiloidden zengin olmak üzere 5 kategoride incelemiştir: Klasik medüller karsinom uniform oval yuvarlak eozinofilik, amfofilik granüler sitoplazmalı hücrelerden oluşmuştur. Yer yer iğsi hücreler bulunur. Bu hücreler amiloid içeren fibröz stroma ile ayrılan adalar yapar (5,9). Medüller tiroid karsinomunun en sık görülen türü klasik tip olmakla beraber spindle hücreli, dev hücreli, pseudopapiller, karsinoid benzeri ve mikst medüller gibi oldukça az görülen subtipler tanımlanmıştır (1). Medüller karsinomun iğsi hücreli varyantı oldukça azdır. Bu varyant klasik medüller karsinomdan daha iğsi yapıda hücrelerin varlığı ile karakterizedir (1,5, 10). Amiloid bu varyantta genellikle negatif olarak bildirilmiştir. İğsi hücre yapısı nedeniyle tiroid fibrosarkomu ve anaplastik karsinomu ile karışabilir (1). İğsi hücreli varyantın prognozu klasik tipten daha iyidir (10). Olgumuzda tümör fibröz kapsül ile çevrili olup, gevşek ve ince fibröz stroma içerisinde oldukça iğsi nükleus ve sitoplazmalı birbirine paralel dizilmiş hücrelerden oluşmaktaydı. Krezil violet ile yapılan dokukimyasal boyamalarda amiloid negatifti. Kaynaklarda (11) bildirilen TMK'da %40 oranındaki müsin pozitifliği olgumuzda bulunmamaktaydı.

Tiroid medüller karsinomu genellikle kalsitonin eksprese edersede, az da olsa kalsitonin eksprese etmeyen olgular tanımlanmıştır. Özellikle TMK'un "small cell" tipinde kalsitonin ekspresyonu görülmeyebilir. Kalsitonin pozitifliği TMK'nun folliküler neoplazmlardan ve metastatik karsinomlardan ayırmada önemlidir. Bazı olgularda CEA ekspresyonu görülmüştür. Tümörde ayrıca somatostatin, VIP ve sinaptofizin pozitifliği de bulunabilir (6,9). Medüller tiroid karsinomunda düşük molekül ağırlıklı keratin ve değişen oranlarda vimentin pozitif olabilir (6). Olgumuzda kalsitonin, kromogranin diffüz pozitif, CEA ve düşük molekül ağırlıklı keratin fokal pozitif, vimentin negatiftir.

Elektron mikroskopik incelemelerimizde; özellikle granüller endoplazmik retikulumu gelişmiş ve yer yer dilate olmuş tümoral hücrelerde nörosekretuar granülleri de gözlemlememiz, bu tümörün sekretuar olduğunu ve önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi (12,13) TMK ile uyumlu elektron mikroskopik özellikler taşıdığını göstermektedir.

Sonuç olarak, olgumuz medüller karsinomun oldukça az görülen subtipi olması nedeniyle sunulmuştur. İmmun

dokukimyasal ve elektron mikroskopik özellikleri klasik medüller karsinom ile aynıdır. Prognozunun klasik medüller karsinomdan ayırım göstermesi nedeniyle, medüller karsinomun mikroskopik subtiplere ayrılması hastanın izlemi açısından yararlı olabilir.

Kaynaklar

1. Bussolati G, Papotti M, Pagani A. Diagnostic problems in medullary carcinoma of the thyroid, Path Res Pract 1995; 191: 332-344.
2. Bussolati G, Monga G. Medullary carcinoma of the thyroid with atypical patterns, Cancer 1979; 44:1769-1777.
3. Albores-Saavedra J, Gorraez De La Mora T, Torre-Rendon F, Gould E. Mixed medullary-papillary carcinoma of the thyroid. Hum Pathol 1990; 21: 1151-1155.
4. Harach HR, Bergholm U. Small cell variant of medullary carcinoma of the thyroid with neuroblastoma-like features. Histopathol 1992; 21: 378-380.
5. LiVolsi VA. Medullary carcinoma. In: Surgical Pathology of the Thyroid. London: W.B. Saunders company, 1990; 213-237.
6. Carcangiu ML, DeLellis RA. Thyroid gland. Ed: I Damjanov, J Linder. In: Anderson's Pathology. Tenth Edition, London: Mosby, 1996; 1966-1971.
7. Alsanea O, Clark OH. Familial thyroid cancer. Curr Opin Oncol 2001 Jan; 13(1): 44-51.
8. Saadi AA. Ultrastructure in C cell hyperplasia in asymptomatic patients with hypercalcitoninemia and a family history of medullary thyroid carcinoma. Human Pathol 1981; 12(7):617-622.
9. LiVolsi VA, Montene K, Sack M. Pathology of thyroid disease. In: Diagnostic Surgical pathology. London: Lippincott Williams and Wilkins. 1999; 529-589.
10. Sattylganov IZ. Spindle-cell variant of thyroid medullary carcinoma with favourable prognosis. Arkh Patol 2000; 62 (3): 42-44.
11. Fernandes BJ, Bedard YC, Rosen I. Mucus-producing medullary cell carcinoma of the thyroid gland. J Clin Pathol 1982; 78: 536-540.
12. Holm R, Farrants GW, Nesland JM, Sobrinho-Simoes M, Jorgensen OG, Johannessen JV. Ultrastructural and electron immunohistochemical features of medullary thyroid carcinoma. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1989; 414 (5): 375-84.
13. Lertprasertsuke N, Kakudo K, Nakamura A, Tada N, Osamura Y, Watanabe K, Kubota M. C Cell carcinoma of the thyroid. Follicular variant. Acta Pathol Jpn 1989; 39 (6): 393-9.

Yazışma adresi:

Dr. Şemsi Altaner
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı
22030-Edirne
Tel: 02842357641-1535
e-posta: semsialtaner@hotmail.com

Atipik tubal metaplazi gösteren endoservikal polip (Olgu sunumu)

Endocervikal polyp with atypical tubal metaplasia (Case report)

Leyla Cinel

Canan Özkayk

Reyhan Eğilmez

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Mersin

Özet

Amaç: Endoservikal polipde gelişmiş atipik tubal metaplazi (ATM) olgusu, yeni tanımlanmış bir lezyon olması ve ulaşılabildiğimiz kaynaklarda endoservikal polipde daha önce bildirilmemiş olması ve tanınması amacıyla sunulmuştur.

Bulgular: Kırk beş yaşındaki hastamızın polipektomi materyalinden hazırlanan kesitlerde servikal bezlerin bir kısmında tubal metaplazi (TM) saptandı. Bir alanda nükleus/sitoplazma oranı artmış ve hiperkromatik nükleuslu silyalı epitel ile döşeli sırt sırta vermiş servikal bezler izlendi. Servikal bez epitel hücrelerinde sıralanmada artış ve hücre kalabalıklaşma dikkati çekti. İmmünohistokimyasal çalışmada CEA ile normal endoservikal epitelde reaktivite görülmedi. TM alanlarında daha kuvvetli olmak üzere ATM alanlarında zayıf reaktivite izlendi. Vimentinle sadece TM'deki sekretuar hücrelerde boyanma saptandı.

Sonuç: ATM nadir görülmekte, TM ile adenokarsinoma in situ arasında bir geçiş lezyonu olduğu düşünülmektedir. Bu tür lezyonlarda biyopsi materyalinin tamamı incelenmeli ve klinik izlem önerilmelidir.

Anahtar sözcükler: Tubal metaplazi, atipik tubal metaplazi, serviks

Endoserviks epiteli rezerv hücreler içeren bazal tabaka ve bunun üzerinde yer alan müsin üreten kolumnar tabakadan oluşur. Ayrıca endoservikal kanalın üst bölümlerinde az sayıda silyalı hücre de bulunur. Müsinöz epitelde genellikle skuamöz epitele dönüşüm görülür. Bu fenomen skuamöz metaplazi olarak bilinir. Tubal metaplazi (TM) ise ilk kez 1990 yılında Suh ve

Summary

Purpose: Atypical tubal metaplasia (ATM) is unusual and a transition lesion between TM and adenocarcinoma in situ. The purpose of our case study is to describe the histological features of ATM.

Results: At slides which prepared from the polypectomy specimen of 45 year-old patient, tubal metaplasia (TM) was determined in glandular epithelium. At one field, back to back glands which were lined by ciliated cells, including hyperchromatic nucleus and high nucleus/cytoplasm ratio, were observed. There were increased epithelial stratification and cellular crowding in the glands. In the immunohistochemical study, normal endocervical epithelium did not show reactivity to CEA. ATM were stained weaker than TM with CEA. Only secretory cells of TM were stained by vimentin.

Conclusion: These lesions should be completely examined and followed.

Key words: Tubal metaplasia, atypical tubal metaplasia, cervix

Silverberg tarafından tanımlanmıştır (1). İsmail bundar bir yıl sonra endometriumdaki siliar değişikliğe benzeyen 'tuboendometrioid' metaplaziyi tanımlamıştır (2). Bu metaplazide silyalı hücreler ile birlikte artmış nükleer sitoplazma oranına sahip, belirgin eozinofilik sitoplazmalı, apical 'blep' izlenen hücrelerden oluşan psödostratifiye kolumnar epitel izlenir (2). TM normal fallopian tüp epite

linde bulunan silyalı, sekretuar, "intercalary (peg)" olmak üzere üç tür hücre içerir.

Endoservikal glanduler displazi endoservikal bezlerde hücresele kalabalıklaşma, sitolojik atipi gibi in situ adenokarsinoma'nın (AİS) bazı özelliklerini gösterir. Bu bulgular TM'de görüldüğünde atipik tubal metaplazide (ATM) denmektedir (3). ATM'de, hücrelerde çekirdekte büyüme, hücresele kalabalıklaşma ve komşu TM epiteline göre değişen derecelerde psödostratifikasyon ve bazen az sayıda mitoz izlenir (3).

Endoservikal polipde gelişmiş bu ATM olgusu, yeni tanımlanmış bir lezyon olması ve ulaşabildiğimiz kaynaklarda endoservikal polipde daha önce bildirilmemiş olması ve tanınması amacıyla sunulmuştur.

Patolojik bulgular ve olgu sunumu

Kırkbeş yaşında bayan hastanın özgeçmişinde RİA kullanımı varolup G:3, P:3, Y:3, A:0'dır. Menstruel kanamasının azalması şikayeti ile 2000 yılının 9. ayında Mersin Ü. Tıp F. Hastanesi Jinekoloji polikliniğine başvurmuş. Yapılan incelemeler sonucu alınan servikal smear 'trichomonas vaginalis ile uyumlu benign sitolojik değişiklikler' olarak rapor edilmiş. Üç ay sonra yapılan jinekolojik muayenesinde servikal polip tespit edilmiş ve eksizyonel biyopsi uygulanmış. Patoloji raporunda 'ATM içeren endoservikal polip' tanısı verilmiş. On beş gün sonra tekrar kontrole gelen hastanın USG'de kavitede hipoekojen yapı saptanması nedeniyle dilatasyon-küretaj yapılmış. Patoloji raporunda (Me Ü. Protokol No:407/2001) tanı "proliferatif endometrium ve endoservikal polip ile uyumlu bulgular" olarak verilmiş.

Servikal smear yeniden incelendiğinde hiperkromatik, iri nükleuslu, sitoplazmaları musin içermeyen atipik görünümde az sayıda bez epitel kümeleri dikkati çekti (Resim 1). Polip eksizyon materyali, büyüğü 1x0.8x0.4 cm boyutlarında, küçüğü 0.8x0.5x0.3 cm boyutlarında 2 adet polipoid görünümde, yumuşak kıvamda doku parçaları şeklindeydi. Mikroskopisinde, stromada konjesyone damar yapıları, bazı alanlarda plazma hücresi, lenfoid ve polimorf nüveli lökosit hücreleri ve çok sayıda endoservikal bez izlendi. Bu bezlerin bir kısmında TM saptandı. Bir alanda nükleus/sitoplazma oranı artmış ve hiperkromatik nükleuslu silyalı epitel ile döşeli sırt sırta vermiş endoservikal bezler izlendi (Resim 2). Bez epitel hücrelerinde sıralanmada artış ve hücresele kalabalıklaşma dikkati çekti (Resim 3). Yapılan seri kesitlerde bu

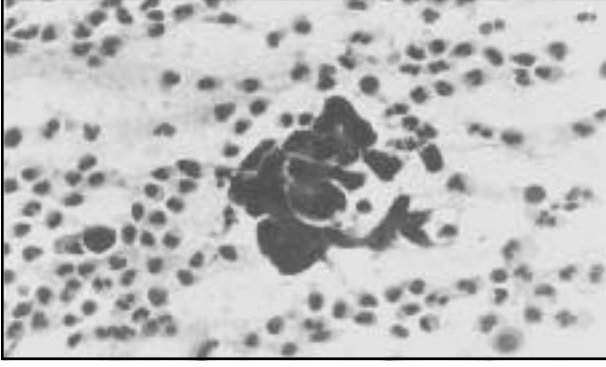
alanlarda mitoz saptanmadı. Küretaj materyali 2 cm³ hacminde düzensiz kanamalı doku parçaları şeklindeydi. Mikroskopisinde proliferatif endometrium yanı sıra arda kalan endoservikal polip fragmanları izlendi. Burada da TM izlendi ancak ATM ya da AİS saptanmadı. Streptavidin-biotin-peroksidaz yöntemi ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada CEA (Neomarkers/clone COL-1) ile normal endoservikal epitelde boyanma görülmedi. TM alanlarında daha kuvvetli olmak üzere ATM alanlarında zayıf reaktivite izlendi (Resim 4). Vimentinle (Neomarkers/Clone V9) normal endoservikal epitel ve ATM alanları boyanmadı. TM'de sadece sekretuar hücrelerde boyanma saptandı (Resim 5).

Tartışma

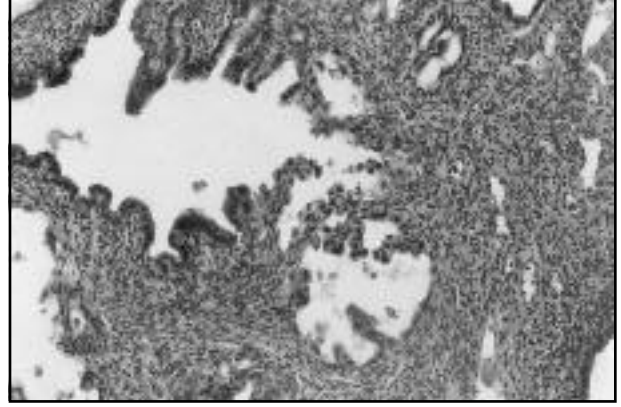
Tubal metaplazi endoserviksde çeşitli çalışmalarda %30-100 gibi farklı oranlarda görülmektedir (4,5). TM özellikle endoservikal kanalın üst bölümlerinde olmak üzere hem yüzeysel hem de derin yerleşimli olabilir (4). Her yaşta görülmekle birlikte 40-49 yaşları arasında biraz daha sık rastlanmaktadır (5).

Tubal metaplazi, AİS'yi taklit eden benign bir lezyon olarak düşünülmektedir. TM'nin histopatolojik olarak servikal glandüler displazi ya da AİS (6), smearlerde AGUS yanlıştır (7) ve karsinomlarda da yalancı negatif sonuçlara yol açabildiği bildirilmiştir (8). AİS'nun klasik bulgusu bez epitelinin bir kısmında oluşmasıdır. Bu nedenle özellikle fokal TM'lerde yanlış yorumlar daha sık olmaktadır (1). AİS'de nükleuslar TM'dekilere göre daha kaba olup, mitoz izlenir (4,9). Ayrıca TM'den farklı olarak yüzeysel ve skuamokolumnar bileşkede yerleşimlidir (4). TM ile AİS ayırıcı tanısında immün dokü kimyasal olarak CEA ve vimentinle boyanma özellikleri incelenmiştir (10). CEA AİS'lerin %63'ünü, TM'lerin %39'unu boyamış, vimentin ise TM'lerin % 78'inde pozitifken AİS lezyonlarının hiç birinde saptanmamıştır. Ayırıcı tanıda vimentin negatifliğinin daha güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır (10). Olgumuzda da vimentinle sadece TM alanları boyanmıştır. CEA ile hem TM hem de ATM alanları boyanma gözlenmiştir. Ayrıca MUC2 ve MUC5AC gibi bazı müsin tiplerine spesifik immün dokü kimyasal antikorların AİS ve TM ayırıcı tanısında kullanılabileceği bildirilmiştir (11).

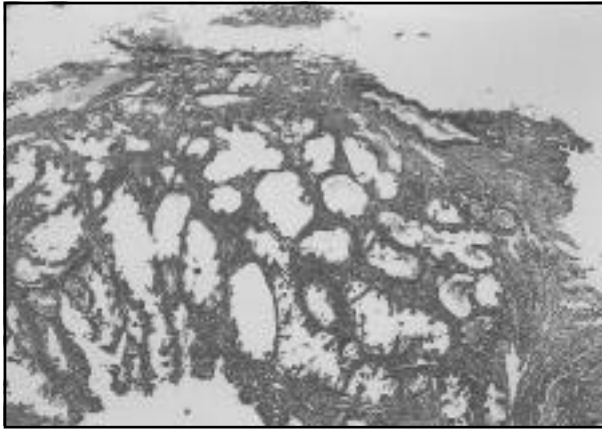
Schlesinger ve Silverberg ATM'nin TM'den AİS'ye geçiş lezyonu olduğunu belirtmişlerdir (3). Çalışmalarında 11 AİS vakasında 3'ünde AİS ile birlikte ATM, 7'sinde sadece AİS, 1 tanesinde de AİS ile birlikte TM saptanmıştır (3) Suh ve Silverberg, 1990 yılında TM'yi tanımladıkları



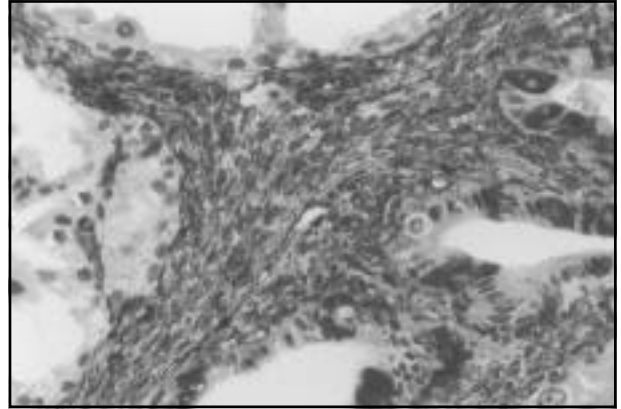
Resim 1. Servikal smearde mûsin içermeyen atipik glandüler hücreler (PAP X400).



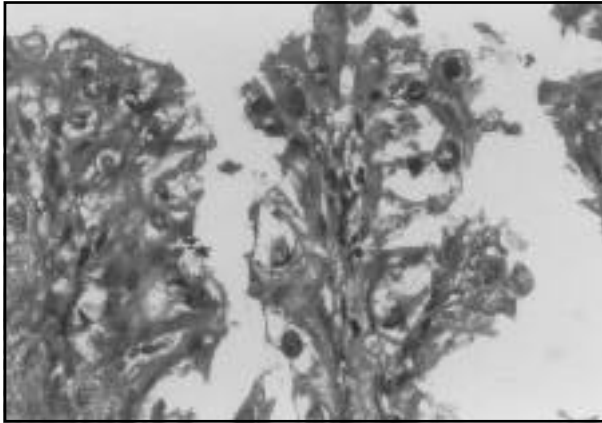
Resim 4. CEA ile tubal metaplazide kuvvetli, atipik tubal metaplazide zayıf boyanma (İDK X100).



Resim 2. Sirt sirta vermiş tubal metaplazi ve atipik tubal metaplazi içeren glandüler yapılar (HE X40).



Resim 5. Vimentinle tubal metaplazide sekretuar hücrelerde boyanma (İDK X200).



Resim 3. Sağda nükleomegali, hiperkromazi ve nükleus/sitoplazma oranında artış ile karakterli atipik tubal metaplazi. Solda kısmen daha sakin görünümde tubal metaplazi (HE X400).

çalışmalarında, servikal neoplazi ve endometrial adenokarsinom ile birlikteliği bildirilmiş ancak servikal glandüler neoplazi ile ilişkisinden söz etmemişlerdir (1). Jonasson ve ark.'ları 33 TM'lik serilerinde, 24'ünde skuamöz veya glandüler servikal neoplazi ile ilişkili bulmuşlardır (5). Schlesinger ve Silverberg'in belirttiği gibi ATM olarak tanımlanan olgularda tüm spesmen incelenerek AİS'in ekarte edilmesi gereklidir (3). Olgumuzda küretaj materyalindeki arda kalan servikal polip dokularında AİS ve ATM saptanmamıştır.

TM etyolojisinde dışarıdan östrojen alımının etkili olduğu belirtilmiştir (12). Benzer şekilde TM endometriumda da genelde hiperöstrojenik durumlarda ortaya çıkmaktadır (1). Prevalansının araştırıldığı geriye dönük bir çalışmada TM, kronik yangı ve menstrual faz arasında istatistiksel açıdan önemli bir ilişki saptanmamıştır (5).

Sonuç olarak TM, morfolojik olarak endoservikal glandüler displazi ve AİS ile kolaylıkla karışabildiği için bilinmesi gereken, sık ve yeni tanımlanmış benign bir lezyondur. ATM daha az görülmekte, TM ile AİS arasında bir geçiş lezyonu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle bu tür lezyonlarda biyopsi materyalinin tamamı incelenmeli ve klinik izlemi önerilmelidir.

Kaynaklar

1. Suh KS, Silverberg SG. Tubal metaplasia of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1990; 9: 122-8.
2. Ismail SM. Cone biopsy causes cervical endometriosis and tubo-endometrioid metaplasia. *Histopathol* 1994; 18: 107-114.
3. Schlesinger C, Silverberg SG. Endocervical adenocarcinoma in situ tubal type and its relation to atypical tubal metaplasia. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18: 1-4.
4. Crum CP, Nuovo GJ, Lee KR. Cervix. In: *Diagnostic Surgical Pathology, Third Edition*, edited by Stephen. S. Sternberg. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999: 2155-202.
5. Jonasson JG, Wang HH, Antonioli DA, Ducatman BS. Tubal metaplasia of the uterine cervix; a prevalence study in patients with gynecologic findings. *Int J Gynecol Pathol* 1992; 11: 89-95.
6. Pacey F, Ayer B, Greenberg M. The cytologic diagnosis of adenocarcinoma in situ of the cervix uteri and related lesions. III. Pitfalls in diagnosis. *Acta Cytol* 1988; 32: 325-30.
7. Burja IT, Thompson SK, Sawyer Jr WL, Shubaji MS. Atypical Glandular cells of undetermined significance on cervical smears. A study with cytohistologic correlation. *Acta Cytol* 1999; 43: 351-356.
8. Krane JF, Granter SR, Trask CE, Hogan CL, Lee KR. Papanicolaou smear sensitivity for the detection of adenocarcinoma of the cervix: a study of 49 cases. *Cancer* 2001; 93(1): 8-15.
9. Zaino RJ. Glandular lesions of the uterine cervix. *Moc Pathol* 2000; 13 (3): 261-274.
10. T Marques, L.A.L.De Angelo Andrede & J.Vassallo. Endocervikal tubal metaplasia and adenocarcinoma in situ: role of immunohistochemistry for carcinoembryonic antigen and vimentin in differential diagnosis. *Histopathol* 1996; 28 549-550.
11. Riethdorf L, O'Connell JT, Riethdorf S, Cviko A, Crum CP. Differential expression of MUC2 and MUC5AC in benign and malignant glandular lesions of the cervix uteri. *Virchows Arch* 2000; 437: 365-371.
12. Yeh IT, Bronner M, Livolsi VA. Endometrial metaplasia of the uterine endoservix. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 734-35.

Yazışma adresi:

Yrd. Doç. Dr. Leyla CİNEL
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Araştırma ve Uygulama Hastanesi
Patoloji Anabilim Dalı
Zeytinli Bahçe Cad. Eski Otogar yanı
33070 Mersin
Tel: 0 324 3374300/1192
Faks: 0 324 3374305
e-posta: leycinel@hotmail.com

Proteus sendromlu iki olgu*

Two cases with Proteus syndrome*

Can Öztürk Esra Özer Meral Türker Hasan Kılıç

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri, Yenişehir- İzmir

Özet

Giriş/amaç: Proteus sendromu bir çok organı etkileyerek, çok değişken hamartomatozlara neden olan nadir bir sendromdur. Klinik bulguların çeşitliliği nedeniyle sıklıkla benzer diğer sendromlarla karıştırılır. Bu bildirinin amacı, az görülen bu sendromun klinik özelliklerinin ilgili kaynaklar ışığında tartışılmasıdır.

Olgular: Bu bildiriye farklı fenotipik özellikleri olan Proteus sendromlu iki olgu sunuldu. Dokuz yaşında erkek çocukta sol hemihipertrofi, üriner sistem anomalisi, batın içi yağ dokusu artışı bulguları bulundu ve altı yaşında erkek çocukta sağ hemihipertrofi, skolyoz, epidermal nevüs saptandı.

Sonuç: Asimetrik organ büyümeleri ve çok sayıda malformasyonları olan hastalarda Proteus sendromu akla getirilmelidir. Klinik bulgular çeşitlilik göstermesine karşın, tanı kriterleri kullanıldığında Proteus sendromu tanısı güç değildir.

Anahtar sözcükler: Proteus sendromu, hamartomatöz sendrom

* Bu çalışma 14-18 Mayıs 2001'de İzmir'de yapılan XXXVII. Türk Pediatri Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Summary

Introduction/purpose: Proteus Syndrome is a rare and highly variable hamartomatous syndrome that can affect multiple organ systems. Because of this syndrome has extremely variable clinical findings it is frequently confused with other similar syndromes. The aim of this report is discuss clinical features of this rare syndrome in the light of relevant literatures.

Cases: We report two children with Proteus syndrome who have different phenotypic features. Nine-year-old boy suffered from left hemihypertrophy of the body, urinary tract abnormalities, excessive growth of fat in abdomen and six-year-old boy suffered from right hemihypertrophy of the body, scoliosis, epidermal nevi were investigated.

Conclusion: Proteus syndrome should be kept in mind, when the patient has multiple malformations and overgrowth of multiple organs. Despite the variable clinical findings, diagnosis of Proteus syndrome is not difficult, if diagnostic criteria are applied.

Key Words: Proteus syndrome, hamartomatous syndrome

* Presented at the XXXVII. Turkish Pediatric Congress, 14-18 May, 2001, İzmir.

Proteus sendromu, hemihipertrofi (parsiyel gigantizm), yaygın hemanjiom / lipom / lenfanjiomlar, epidermal nevüs ve hiperostosis ile karakterize, progresyon gösteren, fenotipik özelliklerin bireylerdeki dağılımının farklı olduğu nadir bir sendromdur (1). Fenotipik özelliklerin olguların büyümesi ile belirgin hale gelmesi, dokulardaki asimetrik aşırı büyümenin dikkat çekmesi Proteus sendromunu akla getirir. Ayırıcı tanıda diğer hemihipertrofi nedenleri dikkatle irdelenmelidir (2).

Bu bildiriye fenotipleri birbirinden değişik olan altı ve dokuz yaşlarındaki iki erkek Proteus sendromlu olgu ilgili kaynakların eşliğinde tartışılarak sunulmuştur.

Bulgular

Olgu I. Dokuz yaşında erkek olgu (67973/2000), vücudun sol tarafının sağ tarafına göre yaşla birlikte daha çok büyümesi ve karın şişliği yakınmalarıyla yatırıldı. Beş yaşına kadar başının büyüklüğü dışında bir

sorunun olmadığı, ilk kez bu yaşta daha çok sola lokalize karın şişliğinin farkedildiği, giderek sol bacak ve ayakta da büyüme olduğu öğrenildi. Akrabalık öyküsü olmayıp, sağlıklı bir kız kardeş (11 yaş) mevcuttu. Olgunun okul başarısı iyi olarak tanımlandı.

Fizik bakıda boy 125 cm (%50), vücut ağırlığı 32 kg (%75-90), kalp tepe atımı 100/dk, solunum sayısı 20/dk, vücut ısısı 37°C, kan basıncı 90/50 mmHg saptandı. Genel durumu iyi, mental gelişim normal, sol hemihipertrofi, distandü batın ve sol alt kadranda 13-7 cm çapında lipom, alt ekstremitelerde daha belirgin sol hipertrofi, sol ayak parmaklarında deformiteler izlendi (Resim 1).

Hemogram, periferik yayma, kan iyonları, kan şekeri, immunglobulinleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal olarak bulunan olgunun, idrar bakısında her sahadada 8-10 lökosit saptandı, idrar kültür-antibiogramında 105 CFU/ml E.coli üredi. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) normal, batın MRG'de batını tamamen dolduran, sol yan duvarda kas planları dışında ileri derece artış gösteren ve sol gluteal bölgeden uyluğa uzanan yağ dokusu saptandı (Resim 2).

İntravenöz pyelografide (İVP) sol üreterde belirgin dilatasyon ve pelvikalektazi, miksiyo-sisto-üretrografide (MSUG) sağ üretere 2.derece veziko-üreteral reflü (VUR) izlendi.

Dimerkapto süksinik asit ile yapılan böbrek sintigrafisi (DMSA) normaldi. Dietilen triamin pentaasetik asit ile yapılan böbrek sintigrafisinde (DTPA) sol böbrekte obstrüktif kaliksiyel dilatasyon ve genişlemiş üreter saptandı.

Sistoskopide üreter orfisleri normal lokalizasyonda, submukozal tünel uzunlukları yeterli, sağ orfis atnalı şeklinde, sol orfis yarım atnalı şeklinde ve lateral yastık defekti var. Her ikisinin de orta büyüklükte olduğu gözlemlendi. Olgu Proteus sendromu ve VUR tanısı ile 20 aydır izlenmektedir.

Olgu II. Altı yaşında erkek olgu (51881/2001), bir yaşından başlayarak gövdesinin sağ tarafının sol tarafa göre daha çok büyümesi ve vücudunun bir çok yerinde renk değişikliği bulunması yakınmalarıyla başvurdu. Anne - baba arasında I. derece akrabalık bulunduğu, bir erkek (10 yaş) ve iki kız kardeşinin (4 ve 3 yaş) sağlıklı olduğu, okul başarısının iyi olmadığı öğrenildi.

Fizik bakıda boy 120 cm (%50), vücut ağırlığı 23 kg (%50-75), kalp tepe atımı 100/dk, solunum sayısı 24/dk, vücut ısısı 36°C, kan basıncı 90/60 mmHg bulundu. Makrosefali, sağ hemihipertrofi, sağ meme ucunda ve aksiller bölgede lipom, gövdeyi saran ve sağ gluteal bölgeye uzanan hiperpigmente alan (epidermal venüs), skolyoz saptandı. Olguda mental retardasyon mevcuttu.

Diğer sistem bulguları normal olarak değerlendirildi (Resim 3).

Hemogram, periferik yayma, rutin idrar incelemesi, kan iyonları, kan şekeri, immunglobulinleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal olarak bulunan olgunun, çekilen direkt grafilerinde vücudun sağ yanının uzun kemik ve yumuşak dokularının hipertrofik olduğu saptandı. Beyin-Toraks-Tüm batın bilgisayarlı tomografik tetkiki normal, sağ femur ve tibia, kas grupları, cilt altı yağ dokusu sola göre hipertrofik olarak değerlendirildi (Resim 4). Olgu proteus sendromu tanısıyla 7 aydır izlenmektedir.

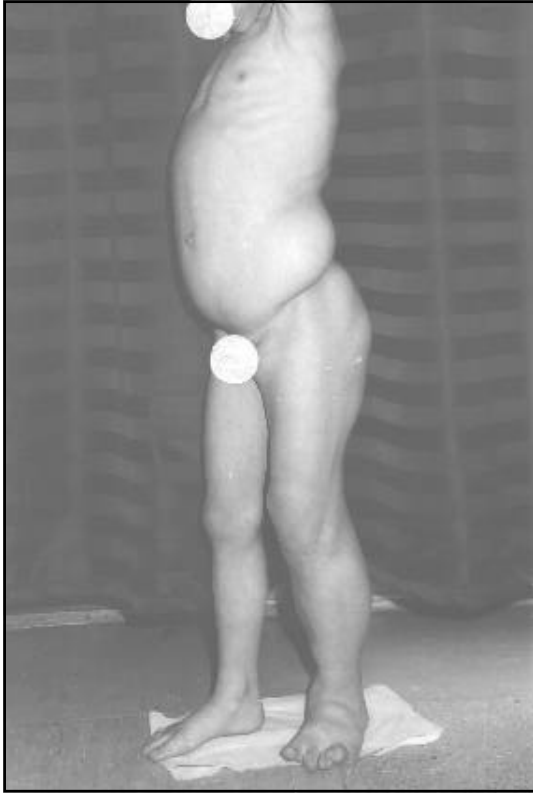
Tartışma

Normal popülasyonda, vücut asimetrisi hemen her kişide değişik oranlarda mevcuttur. Hemihipertrofi ise pek çok sendroma ve / veya hastalığa eşlik eden bir klinik bulgudur. Proteus sendromu bu sendromlardan birisi olup, sendromun özellikleri yaş ilerledikçe belirginleşir. Sendrom, kendi içinde farklı klinik görünümlemlerle ortaya

Tablo I. Proteus sendromu tanı ölçütleri.

Zorunlu genel ölçütler	Spesifik ölçütler (Sınıf)	
Lezyonların mozaik dağılımı	A'dan 1 ölçüt ya da,	
Progresif seyir	B'den 2 ölçüt ya da,	
Sporadik görünüm	C'den 3 ölçüt	
Sınıf	Bulgular	Sıklık
A	1. Konnektif doku nevüsü	S
B	1. Epidermal nevüs	S
	2. Orantısız büyüme (1 ya da daha çok)	
	Ekstremiteler	Kollar/Bacaklar S
		Eller/Ayaklar/Parmaklar S
	Kafa	Hiperostozis S
	Dış kulak yolu	Hiperostozis N
	Vertebra	Megaspondilodisplazi S
	Visseral	Dalak/timus N
	3. İkinci dekattan önce spesifik tümörler	
	Bilateral ovaryal kistadenomlar	N
	Parotis monomorfik adenom	N
C	1. Disregüle adipoz doku	
	Lipomlar	S
	Bölgesel yağ dokusu yokluğu	S
	2. Vasküler malformasyonlar	
	Kapiller	S
	Venöz	S
	Lenfatik	S
	3. Fasiyal fenotip	
	Dolikosefali	
	Uzun yüz	
	Palpebral fissürün aşağı kayması ya da minör pitozis	
	Burun kökü çöküklüğü	
	Geniş ya da antevvert burun deliği	
	İstirahatte açık ağız	

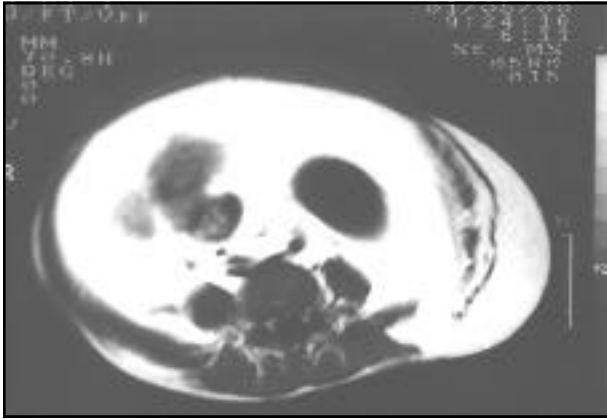
(S: sık, N: nadir)



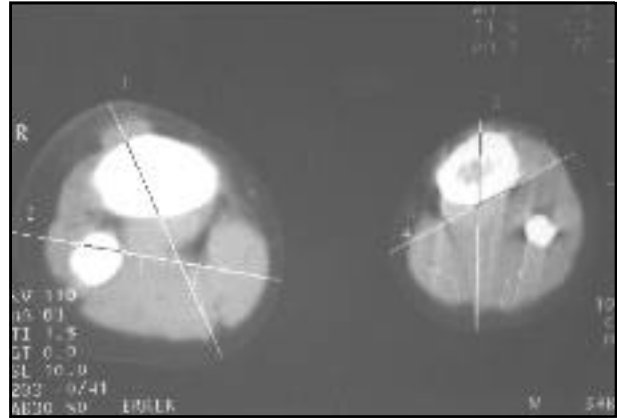
Resim 1. Olgu I, sol hemihipertrofi.



Resim 3. Olgu II, sağ hemihipertrofi, epidermal nevüs, skolyoz.



Resim 2. Olgu I, batin manyetik rezonans görüntüleme batını tamamen dolduran yağ dokusu artışı.



Resim 4. Olgu II, sağ femur ve tibia, kas grupları, deri altı yağ dokusu sola göre hipertrofik.

çıkması, her hastada değişik patolojilerin ön planda olması ve çeşitli fenotipik görünüm oluşturmasından dolayı diğer asimetri ile seyreden sendromlarla karıştırılmaktadır (2,3,4,5). En sık Klippel-Trenaunay ve Hemihiperplazi-Lipomatozis sendromuyla tanı kargaşası yaşanmaktadır. Ayırıcı tanıda Maffucci, Parkes Weber ve Bannayan-Rilley-Ruvalcaba sendromlarında düşünülmelidir (6). Tanı karışıklıklarını engellemek için 1998'de Proteus

Çalışma Grubu, sendromun tanı kriterlerini bildirmiştir (2) (Tablo I). Lezyonların mozaik dağılımı, progresif seyri ve sporadik görülmesi tanı için yeterlidir. Her iki olgumuzda Proteus tanı kriterleri bulunmaktadır. Birinci olgumuzda sol hemihipertrofi, sol alt kadranda lipom, batin MRG'de batını tamamen dolduran yağ dokusu artışı, İVP ve MSUG incelemesinde sağ üreterde ikinci derecede VUR ile uyumlu bulgular saptandı. Daha önceki bildirimlerde

sendroma eşlik eden hidroüreter ve hidronefroz bulunmaktadır (7,8). Ancak bu bulgular sendroma eşlik eden özellikler içinde belirtilmemiştir (2). Sato ve arkadaşları sağ böbrekte büyüme, sol böbrekte şiddetli fonksiyon kaybı olan bir olguyu bildirerek, bu durumun sendromun iç organ tutulumu olabileceğini belirtmişlerdir (9). Hastalarda batın içi yağ dokusundaki artış, böbreklere ve üreterlere mekanik bası yaparak fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir. İkinci olgumuzda sağ hemihipertrofi, makrosefali, gövde ve gluteal bölgenin sağ tarafında epidermal nevüs, skolyoz mevcuttu. Proteus sendromunda ekstremitte hipertrofileri bazen cerrahi rekonstrüktif düzeltme gerektirmektedir. Olgularımızda rekonstrüktif cerrahi girişimi gerektirecek fonksiyon bozukluğu gelişmemiştir. Kaynaklarda rekonstrüktif girişimlerden sonra tanı almış olgular da vardır (10). Klinik bulgularının zenginliği nedeniyle yanlış tanı alma olasılığı bulunan ve izlemde birçok komplikasyon gösteren bu nadir sendromun tipik özelliklerini gösteren olgular ilginç bulunarak sunuma uygun görülmüştür.

Kaynaklar

1. Biesecker LG, Peters KF, Darling TN, Choyke P, Hill S, Schimke N, Cunningham M, Meltzer P, Cohen MM. Clinical differentiation between Proteus syndrome and hemihyperplasia: description of a distinct form of hemihyperplasia. *Am J Med Genet* 1998; 79: 311-318.
2. Biesecker LG, Happle R, Mulliken JB, Weksberg R, Graham JM Jr, Viljoen DL, Cohen MM Jr. Proteus syndrome: diagnostic criteria, differential diagnosis, and patient evaluation. *Am J Med Genet* 1999; 84(15): 389-395.
3. Clark RD, Donnai D, Rogers J, Cooper J, Baraitser M. Proteus syndrome: an expanded phenotype. *Am J Med Genet* 1987; 27(1): 99-117.
4. Guidera KJ, Brinker MR, Kousseff BG, Helal AA, Pugh LI, Ganey TM, Ogden JA. Overgrowth management in Klippel-Trenaunay-Weber and Proteus syndromes. *J Pediatr Orthop* 1993; 13(4): 459-66.
5. Balcı S, Önel B, Gürsu G, Erbenji A. Kafada multipl osteomlar, yüz, kulak ve toraks asimetrisi, makrodaktilli bulguları ile giden yeni bir sendrom. *Çocuk Sağ ve Hast Derg* 1990; 33: 239-46.
6. Özkınay F, Çoğulu Ö, Bayram N, Gündüz C, Özkınay C. Proteus sendromu (olgu sunumu). *Ege Tıp Derg* 2000; 39(3): 213-15.
7. Ceyhan A, Gülhan Y, Cakan T, Adisen Y, Turgut O, Üna N. Anaesthesia for Proteus syndrome. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17(10): 645-647.
8. Ben Becher S, Bouaziz A, Harbi MM, Hammou A, Boudhina T. Proteus syndrome associated with renal lithiasis and vesico-ureteral reflux. *Arch Fr Pediatr* 1993; 50(7): 599-601.
9. Sato T, Ota M, Miyazaki S. Proteus syndrome with renal involvement. *Acta Pediatr Jpn* 1995; 37(1): 81-83.
10. Bale PM, Watson G, Collins F. Pathology of osseous and genitourinary lesions of Proteus syndrome. *Pediatr Pathol* 1993; 13(6): 797-809.

Yazışma adresi:

Dr. Can Öztürk
 İş: SSK Tepecik Hastanesi Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Kliniği
 Yenişehir, İzmir
 Ev: 288 Sokak, No: 24/4, Poligon, İzmir
 Ev Tel: 2470030
 Mobil Tel: 0 532 3523191
 e-posta: canozturk@hotmail.com

Roberts-SC fokomeli sendromu (Otopsi olgusu)

Roberts –SC phocomelia syndrome (Autopsy case)

Sare Kabukcuoğlu¹ Nilüfer Tel¹ Özlem Eren¹ Turgay Şener²

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir

¹ Patoloji Anabilim Dalı

² Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Özet

Giriş/Amaç: Roberts- SC fokomeli sendromu otozomal resesif geçişli seyrek görülen bir sendromdur.

Olgu/Bulgular: Burada eşi ile aralarında birinci dereceden akrabalık bulunan 25 yaşında annenin 2. gebeliğinden 39 haftada ölü doğan fetusun otopsi bulguları sunulmaktadır. Klinik ultrasonografik, radyolojik ve otopsi incelemeleri sonucunda olguda ağır büyüme ve gelişme geriliği, tetrafokomeli, simetrik kemik eksiklikleri ve ektopik üreteral orifis ile birlikte hipodisplastik böbrek tanımlanmıştır.

Sonuç: Roberts-SC fokomeli sendromu az görülen bir malformasyon sendromu olup değişik fenotiplerde izlenebilir. Ulaşabildiğimiz kaynaklarda bu sendromda tanımlanan böbrek anomalileri arasında ektopik üreteral orifise eşlik eden hipodisplastik böbrek varlığı daha önce bildirilmemiştir.

Anahtar sözcükler: Roberts-SC fokomeli sendromu, hipodisplastik böbrek

Roberts-SC fokomeli sendromu otozomal resesif geçişli değişik fenotipleri olan çok az görülen bir sendromdur. Ağır etkilenen olgularda tetrafokomeli, yarı dudak ve damak, belirgin zihinsel ve fiziksel gelişme geriliği bulunur. Olguların çoğu ilk yaşlarda yitirilir (1-4). Roberts-SC fokomeli sendromu, Appelt-Gerken-Lenz sendromu ve pseudothalidomid sendromları benzer bulguları gösterir. SC kısaltması bu sendromun ilk kez tanımlandığı ailelerin soyadlarının ilk harflerini göstermektedir (5). Prenatal ultrasonografi (US) ile gebeliğin 2. trimesterinde tanıya ulaşılır (1-3,6). Tomkins ve Sissen Roberts sendromlu hastalarda hücre kültürlerinde büyümenin az olduğunu ve bir çok kromozomda C bandı bölgesindeki para ve perisentromerik heterokromatinin

Summary

Introduction/Purpose: Roberts-SC phocomelia syndrome is a rare otosomal recessive disorder.

Case: We present the autopsy findings of a fetus who was born to a 25-year-old, G2 P1 mother at 39 weeks of gestation. There was first degree parental relationship. Ultrasonographical, radiological and autopsy examination revealed severe growth retardation, profound tetraphocomelia, symmetrical bone reduction defects and hypodysplastic kidneys.

Conclusion: Roberts-SC phocomelia syndrome is a rare malformation syndrome having marked variability of phenotypic expressions. To the best of our knowledge, hypodysplastic kidney with ectopic ureteral orifice have not previously been reported associated with this syndrome.

Key words : Roberts-SC phocomelia syndrome, hypodysplastic kidney.

erken ayrıldığını göstermişlerdir. Benzer genetik defekt daha sonra başka olgularda da gösterilmiştir. Sonuçta, embriyonun gelişimi sırasında çeşitli zamanlarda hücre büyümesinin yavaşlaması olgulardaki fenotipik farklılığa neden olmaktadır (1, 2, 7).

Burada tetrafokomeli şeklinde ağır iskelet sistemi malformasyonu bulunan ve tek taraflı hipodisplastik böbreğin eşlik ettiği Roberts-SC fokomeli sendrom tanısı alan bir otopsi olgusunu sunuyoruz.

Olgu sunumu

37. haftada yapılan US oligohidramnioz, intrauterin gelişme geriliği, toraksta hipoplazi ve tibia ile fibulanın

yokluğu saptanan 25 yaşındaki annenin 2. gebeliğinden 39. haftada vaginal yolla ölü doğan bebeğe otopsi yapıldı. Anne ve baba arasında birinci derece akrabalık vardı. 7 yaşında sağlam ve sağlıklı bir erkek çocuğu olan ailenin diğer bireylerinde daha önce doğumsal anomali görülmemişti. Gebelik sırasında alkol, ilaç kullanımı ve enfeksiyon öyküsü yoktu.

Otopsi bulguları

Fetus 1078 gr (2667±596) ağırlığında, 35.5 cm (48.5±4.9) uzunluğunda olup gelişimi 27. gebelik haftası ile uyumlu idi. Baş çevresi 25.5 cm (34.4) olup mikrosefali saptandı. Uzun düz siyah saçlı fetusta, gözlerde hipertelorizm, göz kürelerinde içe deviasyon ve normalden aşağıda yer almış büyük kulak kepçeleri izlendi. Burun kökü basıktı. Tüm ekstremitelerinde simetrik kemik eksikliklerinin bulunuşu ile tetrafokomeli saptandı. Kalça, diz ve ayaklarda fleksiyon kontraktürleri ve skolyoz izlendi (Resim 1). Radyolojik incelemede humerusta belirgin hipoplazi bulunduğu ulna, radius ve fibulanın gelişmemiş olduğu görüldü. Her iki elde oligodaktili vardı (Resim 2). Tibialar 1.5 cm uzunluğunda idi.

Mikroskopik incelemede tüm kemiklerde dismatürite saptandı. Epifizyal kartilajlarda PAS ile boyanan inklüzyonlar vardı. Tibia diafizinin ileri derecede kısa olduğu ve kemiklerin horizontal yerleşim gösterdiği görüldü (Resim 3). Kemik iliği fibrotikti. Fibula izlenmedi. Ayağın ikinci parmağında distal falankstan cilde doğru uzanan kemik uzantısı görüldü.

İç organların incelenmesinde timus iki loplulu olup kortikal alanlarda lenfosit depleksyonu izlendi. Kalpte malformasyon saptanmadı. Akciğerlerde lobulasyon anomali yoktu ve sınırdaki hipoplazi gösteriyordu. Gastrointestinal sistemde makroskopik ve mikroskopik anomali izlenmedi. Pankreas ve safra kesesinde kayda değer patolojik bulgu saptanmadı. Karaciğer ve dalak normalden küçük olup sırasıyla ağırlıkları 36 gr (109±53) ve 2 gr (8.5±4.5) olarak ölçüldü. Sağ böbrekte hipodisplazi izlendi. Sağ böbrek 1.5 gr, sol böbrek 9 gr ağırlığında idi. Sağ üreter orifisi lateral ektopi gösteriyordu. Mesane asimetrik görünümdeydi (Resim 4). Sağ böbreğin mikroskopik incelenmesinde kübik epitelle döşeli, çevresinde konsantrik yapıda kollajen izlenen primitif duktuslar izlendi. Fetal yapıdaki glomerül ve tubuller komşuluğunda hematopoetik hücreler ve sinuzoidler görülmekte idi (Resim 5).

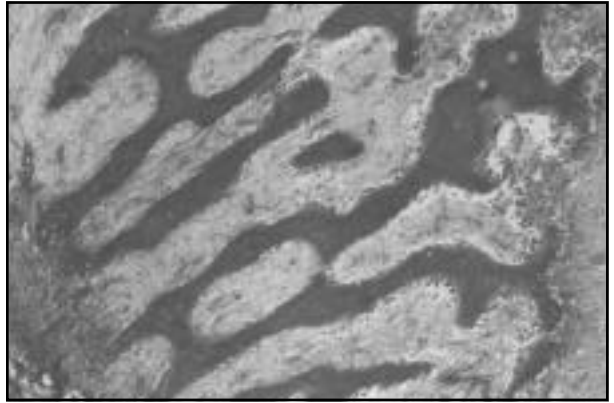
Dış genital organlar erkek fenotipinde olup penis normalden büyüktü, testisler skrotuma inmemişti.



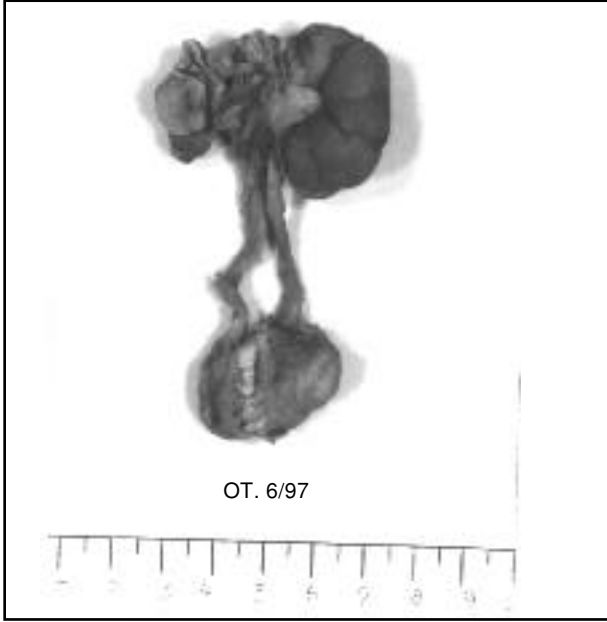
Resim 1. Olguda izlenen başlıca dismorfik bulgular: Mikrosefali, normalden aşağıda yer almış malforme kulak kepçeleri, ağır tetrafokomeli, oligodaktili.



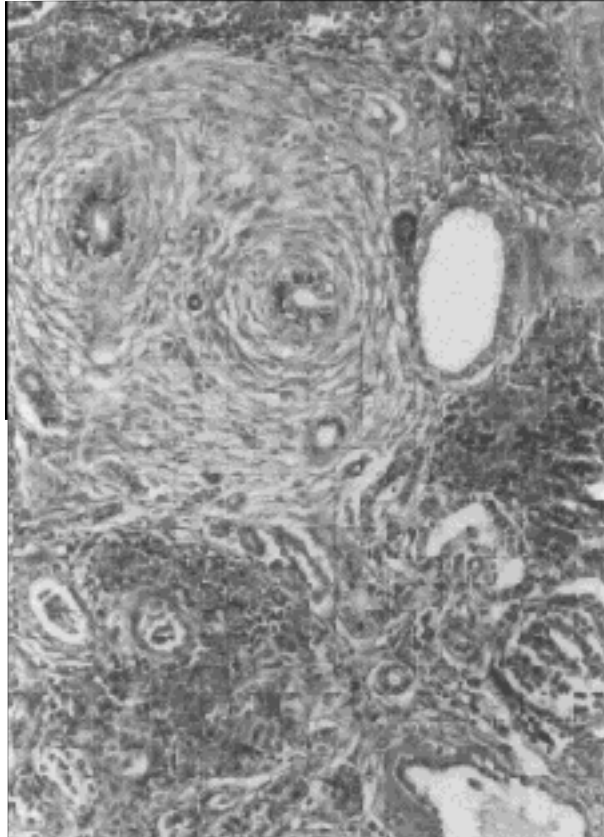
Resim 2. Radyolojik görünüm. Humerusta hipoplazi, radius ve ulnada agenezis.



Resim 3. Tibia diafizinin mikroskopik görünümü. Normal periost yapısı izlenmeyen tibiada diafiz bölgesinde izlenen horizontal yerleşimli lameller kemikler bir büyütme alanına sığacak kadar hipoplazikti (H+E X 80).



Resim 4. Hipodisplastik böbrekler, sağ üreter orifisinde lateral ektopi ve asimetric görünümlü mesane.



Resim 5. Hipodisplastik böbreğin mikroskopik görünümü (H+E X80).

Tartışma

Roberts sendromu belirgin tetrafokomeli, midfasial klefler ve ağır zihinsel ve fiziksel büyüme geriliğinin bulunduğu erken dönemde ölümlü sonuçlanan bir sendromdur (1-3). Tetrafokomeli, sarı gümüş renkli saçlar, yüzde hemangiomlar, burun kanatlarında hipoplazi ile tanı konulan SC fokomeli sendromunun başlangıçta Roberts sendromundan farklı bir sendrom olduğu düşünülmüştür. Daha sonradan kaynaklarda her iki sendromda tanımlanan tüm bulguların benzer olduğu gösterilmiştir (1-7).

Aynı ailenin fertlerini etkileyen birkaç Roberts-SC fokomeli sendromu olgusunda farklı fenotiplerin izlenmesi bu sendromların tek bir genetik antite olduğu görüşünü desteklemektedir (1). Keppen ve ark. Roberts sendromuna benzeyen normal hücre bölünme siklusuna sahip bir olgu tanımlamışlardır. Bu olguda kemiklerde sayı azlığı gözlenmemiş olup, büyüme geriliği daha azdır. Testislerin de indiği görülmüştür (4). Roberts-SC fokomeli sendromunda iç organ anomalileri arasında konjenital kalp hastalığı, kistik displastik böbrek, ovaryumlarda disgenезis tanımlanmıştır (2,5).

Kendi olgumuzda kol, el, bacak ve ayak kemiklerinin bir kısmında saptadığımız aplazi, iskelet ve böbrek displazisi Roberts-SC fokomeli sendromu'nun özgül bulguları arasındadır. SC fokomeli sendromunda tanımlanan parlak gri renkli saçların yerine kendi olgumuzda uzun parlak siyah saçların bulunması, bu sendromda saç renginin pigment metabolizması ile ilgili olmadığını soya çekimle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Cetemen ve ark. olgusu da siyah parlak saçların bulunması ile bu bulgumuzu desteklemektedir (3).

Burada, ayrıntılı klinik, radyolojik ve otopsi bulgularıyla az görülen bir Roberts-SC fokomeli sendromu olgusunu kaynak bilgileri eşliğinde sunduk.

Kaynaklar

1. Römke C, Fröster-Iskenius U, Heyne K, Hohn W, Hof M et al. Roberts syndrome and SC-phocomelia- A single genetic entity. Clin Genet 1987; 31: 170-7.
2. Robins DB, Ladda RL, Thieme GA, Boal DK, Emanuel BS, Zackai EH. Prenatal detection of Roberts-SC Phocomelia Syndrome: Report of 2 sibs with characteristic manifestations. Am J Med Genet 1989; 32: 390-4.
3. Cetemen A, Özer E, Türker M. Roberts sendromlu bir olgunun sunumu. Tr Ekopatol Derg 2000; 6: 225-228.

4. Keppen LD, Gollin SM, Seibert JJ, Siskin JE. Roberts syndrome with normal cell division. *Am J Med Genet* 1991; 38: 21-4.
5. Gilbert-Barness EF, Opitz JM. Congenital anomalies- malformation syndromes. In: Wigglesworth JS, Singer DB eds. *Textbook of Fetal and Perinatal Pathology*. Boston, Blackwell Scientific Publications 1991; 381-427.
6. Sherer DM, Ghezzi F, Cohen J, Romero R, Fetal Skeletal Anomalies. In: Fleisher, Manning, Jeanty, Romero eds. *Sonography in Obstetrics and Gynecology. Principles and Practice*. Stamford, Appleton and Lange 1996; 447-91.
7. Omkins DJ, Siskin JE. Abnormalities in the cell division cycle in Roberts syndrome fibroblasts: a cellular basis for the phenotypic characteristics? *Am J Hum Genet* 1984; 36: 1332-40.
8. McDaniel LD, Prueitt R, Probst LC, Wilson KS, et al. Novel assay for Roberts syndrome as signs variable phenotypes to one complementation group. *Am J Med Genet* 2000; 93: 223-9.
9. Pavlopoulos PM, Konstantinidou AE, Agapitos E, Davaris P. Cell proliferation rate and nuclear morphometry in Roberts syndrome. *Clin Genet* 1998; 54: 512-6.

Yazışma adresi:

Doç.Dr. Sare Kabukcuoğlu
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı,
26060, Eskişehir
Tel: İş: 02222392979-4539.
Ev: 0222262277
E-posta: skabukcuoglu@hotmail.com

Asbest cisminin oluşumu ve tanısal önemi*

*The pathogenesis and diagnostic significance of asbestos body**

M. Şerefettin Canda Banu Sis

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İnciraltı-İzmir

Özet

Giriş ve amaç: Asbest cisimleri demir-protein kompleksi ile kaplı asbestoz içeren bir kor çevresinde gelişen ve özgün morfolojisi olan yapılardır. Bu yapılar, mesleğe bağlı olan ve olmayan endemik asbestoz yanısıra endüstriyel bölgelerde yaşayan insanlarda da saptanabilmektedir. Bu çalışmada asbest cisminin oluşum mekanizması, tanısal önemi ile diğer ferrujinöz cisimlerden ayırıcı tanısı incelenmiş ve bronşiolalveolar lavaj sıvısında saptadığımız bir asbest cismi sunulmuştur.

Olgu sunumu: 70 yaşındaki erkek hastada bilateral masif plevral effüzyon ve plevral kalınlaşma saptanmıştır. Toraks bilgisayarlı tomografi ile sağ akciğerde baskın "end-stage" fibrozis gözlenmiştir. Yapılan bronşiolalveolar lavaj sıvı yaymasında makrofaj tarafından fagosit edilmiş halter biçiminde görülen özgün asbest cismi izlenmiştir.

Sonuç: Asbest cisimleri asbest lifleri ile karşılaştıldığını gösteren ve "asbest ilişkili hastalıklar" açısından destekleyici değer taşıyan özgün yapılardır. Bu cisimler biopsi yanısıra sitoloji materyallerinde de detaylı bir inceleme ile saptanabilmektedir.

Anahtar sözcükler: Asbest cismi, ferrujinöz cisim, asbestoz, asbestozis, sitoloji

* 1.Türkiye Ekopatoloji Kongresinde (20-23 Nisan 2001, Seferihisar, Sığacık-İzmir) sunulmuştur.

Asbestoz sorunu başlıca 'mesleğe bağlı asbestoz' ve 'mesleğe bağlı olmayan endemik asbestoz' olarak izlenmektedir (1-3). Türkiye mesleğe bağlı olmayan endemik asbestoz sorununun kapsamlı olarak ele alındığı ve bu konuda yeterli deneyimi olan ülkelerden birisidir.

Summary

Introduction and purpose: Asbestos bodies have a characteristic morphology with a central core containing an iron-protein coat surrounding asbestos fibers. Asbestos bodies have been observed in occupational and non-occupational endemic asbestos. They have also been reported in individuals living in industrial areas. In the present study, the mechanism of formation and diagnostic significance of asbestos body and its differential diagnosis with the other ferruginous bodies have been discussed. We also presented an asbestos body observed in a bronchioloalveolar lavage fluid.

Case report: Thorax computerized tomography of a 70 year-old male patient revealed bilateral massive pleural effusion, pleural thickening and end-stage fibrosis which was dominant in right lung. In bronchioloalveolar lavage fluid we observed a characteristic dumbbell shaped asbestos body phagocytosed by a macrophage.

Conclusion: Asbestos bodies are specific structures that indicates an exposure with asbestos fibers and have supporting value in diagnosis of asbestos related diseases. They can be shown in biopsy and also in cytology specimens with a detailed evaluation.

Key words: Asbestos body, ferruginous body, asbestos, asbestosis, cytology.

* Presented at the 1st Turkey Echopathology Congress (20-23 April 2001, Seferihisar, Sığacık-İzmir).

Türkiye'de göçler ve bölgesel özellikler sonucu, her yerde örneğin Batı Anadolu'da da izlenmektedir (4,5). Türkiye'de Çermik (Diyarbakır) (6-8), Karain (Ürgüp-Nevşehir) (9), Halkapınar (Konya) (10), Kıraman, Berendi (Ayrancı-Karaman) (11), Gediz (1,2) kırsal yöreleri bu

açından tanınmış asbestoz bölgeleridir. Diyarbakır Çermik yöresinde Prof. Dr. Selahattin Yazıcıoğlu tarafından 'Çermik hastalığı' olarak tanımlanan akciğer hastalığının endemik asbestoz sonucu geliştiği bilinmektedir (6-8).

Mesleğe bağlı olan ve olmayan endemik asbestoz olguları yanısıra endüstriyel bölgelerde yaşayan insanların akciğerlerinde de düşük seviyelerde asbest liflerinin bulunduğu bildirilmektedir (3,12). Batılı toplumlarda pulmoner asbest cisimlerinin sıklığında son otuz yılda önemli ölçüde artış olduğu saptanmıştır (13).

Solunum yoluyla inhale edilen asbest liflerinin sadece küçük bir bölümü asbest cismi oluşumuna yol açar. Asbest cisimleri asbestozis (diffüz pulmoner interstisyel fibrozis) tanısı için özgün (spesifik) değildir. Asbest cisimlerinin varlığı ancak interstisyel fibrozis ve plevral plak gibi klinikopatolojik bulgular eşliğinde "asbest-ilişkili hastalık" için tanısal değer taşır (9).

Bu makalede asbest cisminin oluşum mekanizması, tanısal önemi ve diğer ferrujinöz cisimlerden ayırıcı tanısı kaynak bilgilerin ışığında gözden geçirilmiş ve bronşioalveolar lavaj (BAL) sıvısında saptadığımız bir asbest cismi olgunun klinik bulgularıyla birlikte sunulmuştur.

Patolojik bulgular

70 yaşındaki erkek hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve pnömoni kliniğine ek olarak bilateral masif plevral effüzyon ve plevral kalınlaşma saptanmıştır. Hasta olası malign mezotelyoma öntanısı ile kliniğe yatırılmıştır. Toraks bilgisayarlı tomografide sağ akciğerde baskın "end-stage" fibrozis ve bilateral plevral effüzyon saptanmıştır. Başka bir hastanede yapılan plevral effüzyon sitolojik incelemesinde malign mezotelyoma lehine bulgular izlenmiştir. Hastanın anamnezinde mesleksel asbest karşılaşım öyküsü bulunmamaktadır.

Yapılan BAL sıvısı yaymasında makrofaj sitoplazması içinde yer alan ve Prusya mavisi boyası ile olumlu boyanan, halter biçiminde asbest cismi ile uyumlu ferrujinöz cisim saptanmıştır (Resim 1-3).

Olguya tanısal amaçlı VATS eşliğinde biopsi planlanmış ancak hasta biopsiyi kabul etmemiş ve kendi isteğiyle taburcu edilmiştir.

Tartışma

Asbestoz kristalize ve hidrate olmuş bir silikat grubudur (13). Asbest liflerinin doğada bir çok türü bulunmaktadır. Bunlar geometrik şekillerine göre başlıca serpentin ve amfibol olmak üzere ikiye ayrılır. Serpentin kıvrımlı ve esnek liflerden oluşur. Serpentin krisotil 'beyaz asbest' olarak da bilinir ve endüstride en sık kullanılan asbestoz

türüdür. Amfiboller ise düz ve sert liflerden oluşmaktadır. Bu grupta krokidolit (mavi asbest), amosit (kahverengi asbest), tremolit, antofilit ve aktinolit yer alır. Amfiboller doğada daha az yaygın bulunmasına karşın, krisotillere göre daha patojendir ve asbestoza bağlı gelişen çevresel hastalıkların çoğundan sorumlu tutulmaktadır (9,13-15).

Asbestoza bağlı gelişen hastalıklar; lokalize fibröz plak, diffüz plevral fibrozis, plevral effüzyon, parenkimal interstisyel fibrozis (asbestozis), bronkojenik karsinom ve malign mezotelyomadır. Ayrıca larinks ve kolon gibi akciğer dışı malignitelerin insidansının da asbestoza bağlı olarak arttığı ileri sürülmektedir (1,9,13,14).

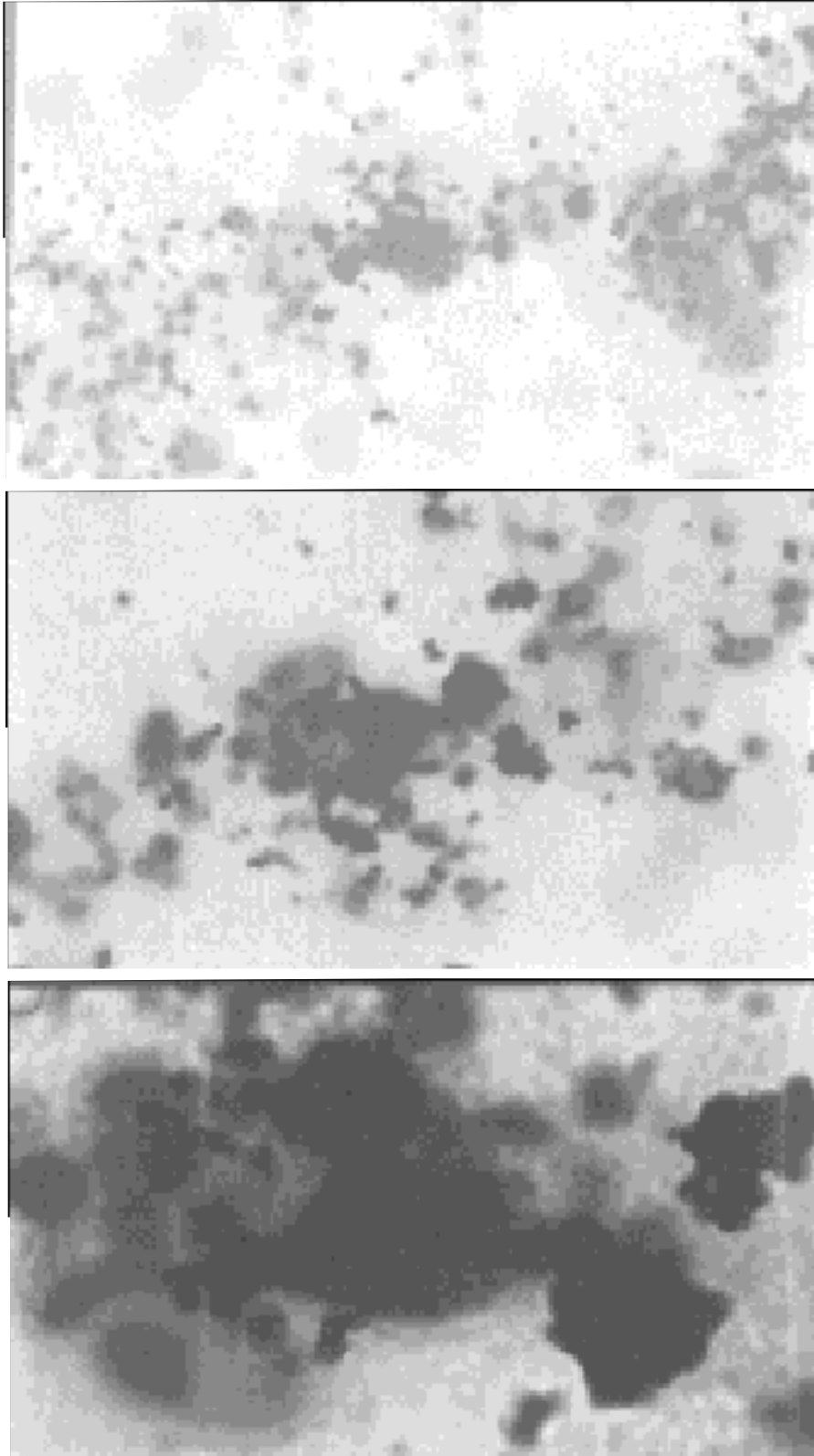
Özellikle malign mezotelyoma riski bakımından amfibollerin daha patojen oldukları bilinmektedir. Düz ve sert liflerden oluşan amfibol türleri hava akımı ile akciğerin derin kısımlarına ilerler ve epitelyal hücreleri penetre ederek interstisyuma dek ulaşır. Amfibol liflerinin uzunluğu da patojenite bakımından önem taşır. 8 mm'den uzun ve 0.5 mm'den ince olanlar daha tehlikelidir. Bununla birlikte hem amfibol hem de serpentin lifleri fibrojeniktir ve her ikisi de "asbest-ilişkili hastalıklara" yol açarlar. Malign mezotelyoma insidansındaki artış yalnız amfibol karşılaşımı ile ilişkilidir (13).

Solunum yolu ile inhale edilen asbestoz lifleri akciğerde serbest ya da proteinöz bir madde ile kaplı olarak bulunur. İn hale edilen liflerin ancak küçük bir bölümü demir-protein pigmenti (ferrujinöz pigment) ile kaplanır ve özgün asbest cisimleri oluşur (7,12). Yalnız uzun lifler asbest cismi oluşumuna yol açar (9).

Bu yapılar, asbest liflerini fagosite etmeye çalışan makrofajlardan kaynaklanan demir-protein kompleksi içeren saydam fibröz bir santral kor-çatı içerir (9,16,17). Çoğunlukla davul tokmağı ya da halter biçiminde izlenen, 5-200 µ uzunluğunda altın sarısı-siyah renkli elonge, çubuk biçiminde segmentli yapılardır (12,17). Demir içeriği nedeniyle Prusya / Berlin mavisi dokukimyasal boyası ile mavi renkte boyanırlar.

Serbest asbest lifleri ışık mikroskopi ile görülemez, ancak elektron mikroskopi ile saptanabilir. Asbest cisimlerinin sayısı ile elektron mikroskopik olarak saptanan serbest liflerin miktarı arasında bir korelasyon bulunmaktadır (9).

Asbest cisimlerinin varlığı asbestozis tanısı için yeterli değildir. İnterstisyel fibrozis, plevral plak gibi diğer uyumlu klinikopatolojik bulgular bulunmadıkça "asbest-ilişkili hastalık" için tanısal değildir (9). Nekropsi çalışmaları, asbest cisimlerinin kentlerde yaşayan asemptomatik insanlarda da bulunabildiğini göstermiştir (9,12).



Resim 1-3. Prusya mavisi boyasında makrofaj tarafından fagosite edilmiş ve halter biçiminde izlenen asbest cisminin görünümü (Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, 5797/98, X100, X200, X400).

Asbestoz ile karşılaşımı bulunan insanların rutin sitolojik balgam (sputum) incelemelerinde de asbest cisimleri saptanabilir (12). Mesleğe bağlı asbestoz olgularında asbest cisimleri daha sık ve daha çok miktarlarda gözlenir (3,9). Akciğerde oluşan asbest cisimlerinin miktarı arttıkça rutin sputum incelemelerinde görülme sıklığı da artar (9).

Akciğerde saptanan asbest cisimlerinin hemen hemen tümü amfiboller içerir. Bununla uyumlu olarak asbest cisimlerinin oluşumu ile "asbest-ilişkili hastalık" arasında bir korelasyon bulunmaktadır (9).

Histolojik ya da sitolojik olarak asbest cisimleri ile uyumlu ferrujinöz yapıların saptanması asbestoz tanısı için yeterli değildir. Akciğerde saptanan mineral liflerinin tümü asbestoz değildir. Elektron mikroskopi ya da transmission elektron mikroskopi (TEM) ile minerolojik ve yapısal analiz yapılarak saptanan liflerin asbestoz olduğu kanıtlanmalıdır (9).

Akciğerde inhalasyon yolu ile alınan ve makrofaj kaynaklı proteinöz materyalle kaplanan pek çok mineral lifi bulunmaktadır. Tüm bu cisimler içerikleri spesifiye edilmedikçe 'ferrujinöz cisim' olarak adlandırılır (9,16). Asbest cisimleri asbest liflerini içeren santral saydam bir kor içerirler (9,16,17). Asbest cisimlerinin talk, mika, karbon, demir, rutil, fibröz alüminyum silikat gibi non-asbestoz bir kor çevresinde oluşmuş, diğer ferrujinöz yapılardan ayırımı güç olabilir. Asbest cisimlerinin düzgün, saydam santral kuru olması, talk ve mikanın refraktif sarı, demir ve rutilin ise siyah bir kor içermesi ayırıcı tanıda önemlidir (4, 18). Ancak kesin ayırım minerolojik ve yapısal analiz ile yapılabilir.

Sonuç olarak, asbest cisimleri asbest lifleri ile karşılaştığını gösteren ve asbestoz tanısı için özgün olan yapılardır. Bu cisimler rezeksiyon ve biopsi materyalleri yanısıra sputum, bronşiolalveolar ve bronş lavajı gibi sitolojik materyallerde de detaylı bir inceleme ile gösterilebilmektedir ve asbestoz ilişkili hastalıklar açısından destekleyici değer taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Canda MŞ, Canda AE. Gediz bölgesi ve Çukurören köyü'nde asbestoz sorunu. Tr Ekopatol Derg 1998; 4(3-4): 157-162.
2. Canda MŞ, Canda AE. Gediz çevresinde bir ekopatolojik inceleme. Tr Ekopatol Derg 2000; 6(1-2): 67-72.
3. Dodson RF, Greenberg SD, Williams MG ve ark. Asbestos content in lungs of occupationally and nonoccupationally exposed individuals. JAMA 1984; 252(1): 68-71.

4. Canda MŞ, Güray M, Topal AN, Görücü G. Türkiye'de asbestozis ve mezotelyoma sorunu ile 5 olgunun sunumu. Tr Ekopatol Derg 2001; 7(1-2): 37-40.
5. Akpınar O, Kılınç O, Akkoçlu A, Canda MŞ, Gönlügür U, Ateş M. Ege Bölgesi'nde malign mezotelyoma (201 Olgu) Tr Ekopatol Derg 1996; 2(1-2): 5-8.
6. Yazıcıoğlu S. Pleural calcification associated with exposure to chrysotile asbestos in southeast Turkey. Chest 1976; 70: 43-47.
7. Yazıcıoğlu S, İlçayto R, Balcı K. Pleural calcification plevral mesotheliomas and bronchial cancers caused by tremolite dust. Torax 1980; 35(8): 564-569.
8. Yazıcıoğlu S, İlçayto R, Balcı K, Şaylı BS. Association between malignant tumors of the lung and pleura and asbestos. Chest 1978; 73: 52-56.
9. Barış Yİ. Asbestos and Erionite Related Chest Disease. Ankara: Semin Ofset, 1978; 3-61.
10. Canda MŞ, Bircan A, Akın MM, Kabadayı TT, Kurt S. Aktinolit asbeste bağlı yeni bir asbestoz bölgesi, a) İvriz-Zanapa Vadisi. EÜTF Derg 1988; 27 (4): 1291-1298.
11. Canda MŞ. Aktinolit asbeste bağlı yeni bir asbestoz bölgesi, b) Ayrancı (Kırman, Berendi). EÜTF Derg 1989; 28: 193-197.
12. Koss LG. The Respiratory Tract in the Absence of Cancer: Conventional and Aspiration Cytology. In: Diagnostic Cytology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Company, 1992; 687-769.
13. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. The Lung. In: Pathologic Basis of Disease (Ed. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL). 5th ed Philadelphia: WB Saunders Company, 1994: 673-734.
14. Yılmazbayhan D. Mezotelyoma patogenezi. Tr Ekopatol Derg 2001; 7(1-2): 53-56.
15. Hillerdal G. Environmental asbestos in Turkey and the international experience. Tr Ekopatol Derg 2001; 7(1-2): 57-60.
16. Kuhn C, West WW, Craighead E, Gibbs AR. Lung. In: Anderson's Pathology (Ed. Damjanov I, Linder J). 10th ed St. Louis: Mosby Company, 1996:1470-1563.
17. Gibbs AR Occupational Lung Disease. In: Spencer's Pathology of the Lung (Ed. Hasleton PS). 5th ed. McGraw-Hill Company, 1996: 461-507.
18. Enzinger FM, Weiss SW. Soft Tissue Tumors. 2nd ed. St.Louis: Mosby Company, 1988: 689-718.

Yazışma adresi:

Prof. Dr. M. Şerefettin Canda
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı,
İnciraltı-İzmir
Tel: 0232 / 279 22 20
Faks: 0232 / 277 72 74
e-posta: serafettin.canda@deu.edu.tr

Göz kapağı diffuz nörofibromu: Nörofibromatozis tip 1 birlikteliği olan bir olgu sunumu*

*Eyelid diffuse neurofibroma: Report of a case associated with
neurofibromatosis type 1**

M. Şerefettin Canda¹ Canten Tuncer¹ Ali Barutçu² Cenk Demirdöver²

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnciraltı-İzmir

¹ Patoloji Anabilim Dalı

² Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi Anabilim Dalı

Özet

Giriş: Diffuz nörofibromanın (Paranörofibroma) göz kapağı lokalizasyonu çok az görülür. Nörofibromatozis tip 1 (NF1) ile birliktelik gösteren sağ göz çevresindeki bir diffuz nörofibroma olgusu, az görülmesi nedeniyle ilginç bulunarak sunulmuştur.

Olgu sunumu: Önceden NF1 tanısı bulunan 20 yaşında bir kızda sağ gözkapağı ve malar bölgede, deride plak biçimde kabarık lezyonlar, sağ gözde psödopitoz ve sol kolunda 2 adet (4x2 cm ve 7x4 cm) sütlü kahve "cafe au lait" lekesi vardır. Histopatolojik olarak diffuz nörofibrom a bulguları ve Wagner-Meisner cisimleri görüldü.

Sonuç: Diffuz nörofibroma olgularının %10 una NF1 eşlik eder ve seyrek görülür. Göz çevresi lokalizasyonu azdır. Histopatolojik tanıda, diğer bulgular yanısıra, Wagner-Meisner cisimlerinin görülmesi tanıyı destekler.

Anahtar sözcükler: Diffuz nörofibroma, nörofibromatozis tip 1, göz kapağı diffuz nörofibromu, Wagner-Meisner cisimleri

* XV. Ulusal Patoloji Kongresi (20-26 Ekim 2001, Seyhan Otel / Adana)inde sunulmuştur.

Summary

Introduction: The eyelid localization of the diffuse neurofibroma (Paraneurofibroma) is very uncommon. In this report, we present a 20 year-old female with diffuse neurofibroma of the eyelid and associated neurofibromatosis type 1, which is notable for its rare occurrence

Case report: In a 20 year old female, who had NF1 diagnosis before, had 2 cafe au laid spots on the left arm, pseudopytosis on the right eye, swollen plaque lesions on the right eyelid and on the malar region. In histopatologic examination diffuse neurofibroma signs and Wagner-Meisner bodies were seen.

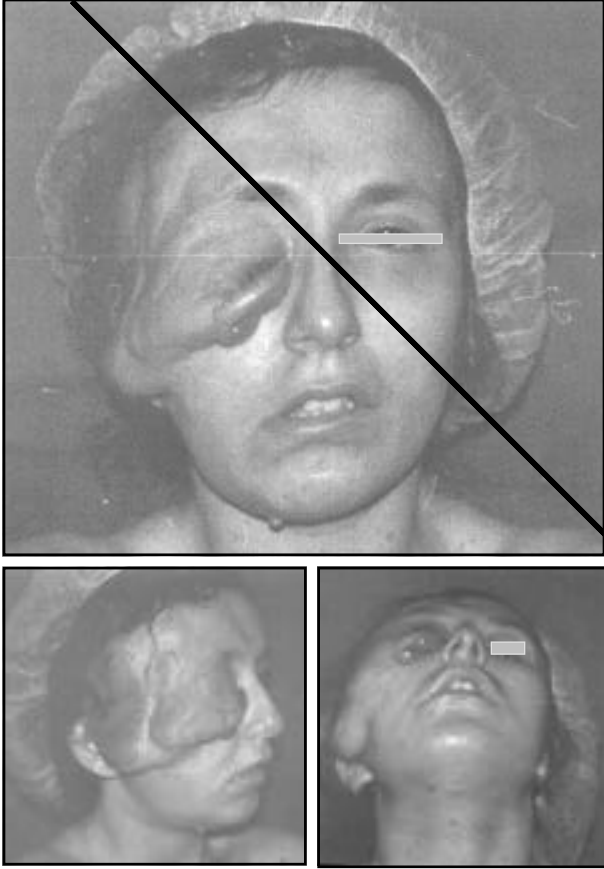
Conclusion: Diffuse neurofibroma is a rare disease and in %10 of cases NF1 accompanies to it. The localization of the eye region is rare. Wagner-Meisner bodies as well as the other histological signs, supports the diagnosis of diffuse neurofibroma.

Key words: Diffuse neurofibroma, neurofibromatosis type 1, diffuse neurofibroma, eyelid, Wagner-Meisner body

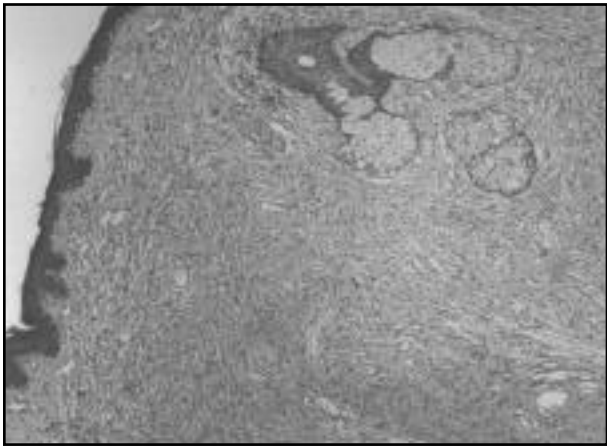
* Presented at the XVth National Congress of Pathology (20-26 October 2001, Seyhan Hotel/Adana

Diffüz nörofibroma (paranörofibroma) nörofibromanın seyrek görülen bir türüdür. Genelde çocukluk ve genç erişkinde baş boyun lokalizasyonu gösterir. Göz çevresi ve gözkapağı lokalizasyonu çok az görülür (1).

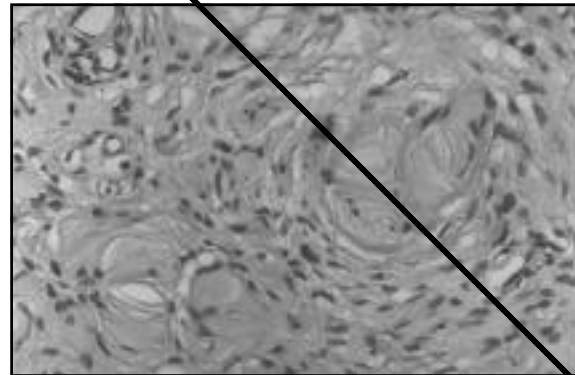
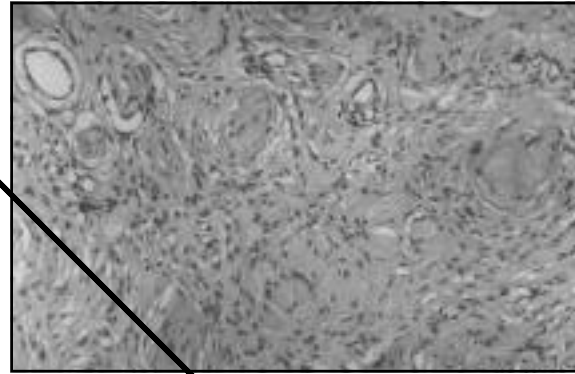
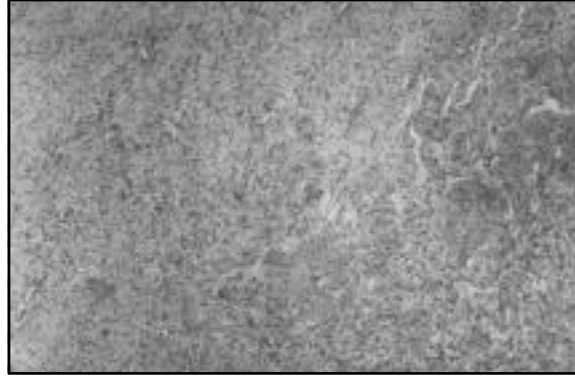
Lezyon bölgesindeki deri, plak biçiminde, kabarık görünüm alır. Subkutan dokuya yayılır. Çevredeki kas ve fasyayı iter. Histopatolojik olarak izlenen Wagner-Meisner cisimleri tanıyı destekler (1-5). Nörofibromatozis tip1 ile ilişkisi henüz açık değildir (1).



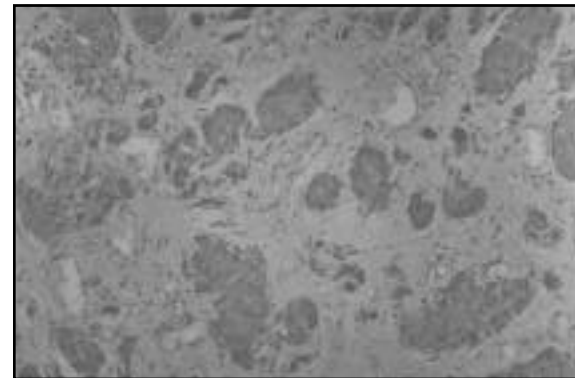
Resim 1-3. Sağ gözkapığı bölgesinde deride kalın plak biçiminde kabarıklık lezyonu ve psödopitoz görünümü.



Resim 4. Dermiste subkutise uzanım gösteren diffuz görünümdeki tümör (H+E X10).



Resim 5-7. İnce fibriller kollajen matrikste Wagner Meissner cisimleri (H+E X10, X20, X40).



Resim 8 S-100 olumlu Wagner Meissner cisimleri (S100 X20).

Saptadığımız sağ göz kapağında lokalize ve nörofibromatozis tip 1 (NF1) ile birliktelik gösteren bir diffüz nörofibroma olgusu az görülmesi nedeniyle ilginç bulunarak sunulmuştur.

Olgu sunumu ve patolojik bulgular

Daha öncede (1985 yılında) NF1 tanısı almış olan 20 yaşında bayanda, sağ göz kapağı ve malar bölgede, deride kalın plak biçiminde kabaık görünüm oluşturan lezyonlar vardır (Resim 1, 2).

Bu lezyonlar sağ gözde psödopitoza neden olmuştur (Resim 3). Hastanın sol kolunda 4x2 cm ve 7x4 cm boyutunda 2 adet sütlü kahve "cafe au lait" lekesi vardır.

Makroskopik olarak, en büyüğü 7.5x5x1 cm, en küçüğü 8x5x4 mm boyutta 8 adet gri beyaz renkli, bir kısmının üzerinde deri elipsi izlenen operasyon materyali izlendi. Kesit yüzleri subkutan dokuya dek ilerleyen gri sarı renkli görünümdeydi.

Mikroskopik olarak, tümör dokusu, epidermis altında subkutise uzanım gösteren (Resim 4), fuziform ya da oval nükleuslu ve belirsiz sitoplazmalı neoplastik Schwann hücrelerinden oluşmaktaydı. İnce fibriler kollajen matrikste Wagner-Meisner cisimlerine benzeyen cisimler vardır (Resim 5-7). Bu taktik cisimler immun dokukimyasal olarak S-100 proteini ile olumlu boyanma gösterdi (Resim 8). Bu bulgular ışığında diffüz nörofibrom tanısına varıldı (14721-01).

Tartışma

Nörofibromlar histopatolojik özelliklerine göre soliter, pleksiform ya da diffüz olmak üzere üçe ayrılırlar. Diffüz nörofibromlar diğer iki türe oranla daha az sıklıkla görülürler. Genelde baş boyun lokalizasyonlu olup genç erişkinlerde izlenirler. Göz çevresi ve göz kapağı lokalizasyonu çok azdır (2). Klinik olarak deride plak benzeri çevreden belirgin lezyonlar oluşturlar (1-5).

Diffüz nörofibromlar sınırları düzensiz ve enkapsüle olmayan tümörlerdir ve fasyaya dek subkutanöz dokuda ilerlerler (1,5). Kesit yüzünde tüm kutis fasyaya dek kalınlaşmış gri-sarı renkli bir doku ile kaplıdır.

Histopatolojik olarak tümörü oluşturan hücreler ince fibriler kollajenöz bir zeminde kısa füziform ya da künt

uçlu nükleuslu, sitoplazması seçilemeyen Schwann hücreleridir. Klasik nörofibromadan ayırmada ince fibriler kollajenöz zemin önemlidir. Tümör dokusunu oluşturan Schwann hücreleriyle birlikte S-100 proteini ile olumlu boyanan Wagner Meisner cisimlerine benzer taktik cisimler görülür (1,2). Büyüme paterni özellikleri dermatofibrosarkoma protuberansa benzer, ancak taktik cisimlerin saptanması ayırıcı tanıyı destekleyici önemli bir özelliktir.

Nörofibromatozis tip 1 ile birlikteliği henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Enzinger'in dizisinde diffüz nörofibromlu olguların yaklaşık %10 unda nörofibromatozis tip 1 birlikteliği saptanmıştır (1).

Sonuç olarak göz kapağında görülmesi ve nörofibromatozis tip 1 birlikteliği göstermesi nedeniyle ilginç bulunan bir diffüz nörofibrom olgusu histopatolojik özellikleriyle sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Weiss SW, Goldblum Jr. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 4rd ed. St Louis: CV Mosby; 2001: 1111-1207
2. Kapadia SB, Janecka IP, Curtin HD. Diffuse neurofibroma of the orbit associated with temporal meningocele and neurofibromatosis-1. Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 119: 652-5.
3. Varebeke SJ, Schepper A, Hausen E. Subcutaneous diffuse neurofibroma of the neck: a case report. The Journal of Laryngology and Otology 1996; 110: 182-184.
4. Ergün SS, Emel E, Karabekir S. Extracranial diffuse neurofibroma with intracranial extension. Plastic and Reconstructive Surgery 2000; 105: 801-803
5. Kargı HA, Aktuğ T, Özen E. A diffuse form of neurofibroma of bladder in a child with von Recklinghausen disease. The Turkish Journal of Pediatrics 1998; 40: 267-271.

Yazışma adresi:

Prof. Dr. M. Şerefettin Canda
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji anabilim Dalı,
İnciraltı / İzmir
Tel: 0232 279 22 20
Faks: 0232 277 72 74
e-posta: serafettin.canda@deu.edu.tr

Prion hastalıkları ve yeni varyant Creutzfeldt-Jakob hastalığı

Prion diseases and new variant Creutzfeldt-Jakob disease

Hüseyin Baskın

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İnciraltı - İzmir

Özet

Süngerli ensefalopatiler de denilen insan prion hastalıkları infektif, sporadik, genetik olarak görülebilen, öldürücü, nörodejeneratif hastalıklardır. Genelde sporadik olan formu Varyant Creutzfeldt-Jakob Hastalığı adını alırken, genetik geçişli hastalıklar Ailesel Creutzfeldt-Jakob Hastalığı, Gertsman-Straussler-Scheinker hastalığı ve Öldürücü Ailesel Uykusuzluk (=Fatal Familial Insomnia) adlarını alırlar. Son yıllarda, yeni varyant Creutzfeldt-Jakob Hastalığı olguları bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı Prion Hastalıkları ve yeni varyant Creutzfeldt-Jakob Hastalığı'nın özelliklerini ilgili kaynakların eşliğinde gözden geçirmektir.

Anahtar sözcükler: Prion, prion hastalıkları, yeni varyant Creutzfeldt-jakob hastalığı

Summary

The human prion diseases, also called spongiform encephalopathies are fatal neurodegenerative maladies that may be seen as sporadic, genetic or infectious forms. Generally the sporadic form is called Variant Creutzfeldt-Jakob Disease while the inherited maladies are called Familial Creutzfeldt-Jakob Disease, Gertsman-Straussler-Scheinker disease and Fatal Familial Insomnia. Recently New Variant Creutzfeldt-Jakob Diseases were reported. The aim of this study is to review the literature about Prion Diseases and New Variant Creutzfeldt-Jakob Disease.

Key words : Prion, prion diseases, new variant Creutzfeldt-Jakob disease

P rionlar; bir zamanlar olanaksız diye düşünülerek ciddiye alınmadıkları için, şimdi birçok infeksiyöz, genetik ve spontan bozukluğa yol açan olağanüstü etkenler olarak tanımlanmaktadır"

Stanley B. Prusiner (Prionlarla ilgili çalışmaları nedeniyle 1997 yılında "Fizyoloji veya Tıp Alanlarında Nobel Ödülü" sahibi).

Prion Hastalıkları günümüzde, sorumlu etkenin tam olarak tanımlanamamış olması, ekonomik sonuçları, tanı yöntemlerindeki güçlükler, toplumun yiyecek alışkanlıklarının sorgulanmasının gerekliliği, infekte olan her olgunun ölümle sonuçlanması gibi nedenlerle iyi bilinmesi, dikkatli izlenmesi, bu konudaki bilimsel verilerin de sürekli güncellenmesini gerektiren hastalıklardır. Bu derleme de Prion Hastalıkları ile ilgili bilgilerin yeniden gözden geçirilmesi ve güncellenmesi amacıyla düzenlenmiştir.

Prion hastalıkları olarak bilinen ve (Transmissible Spongiform Encephalopathies= TSE) ya da geçebilen süngerli ensefalopatiler (GSA) denilen bir çok hastalık, posttranslasyonel olarak değişmiş hücre proteininin birikmesi sonucunda ortaya çıkarlar (1). Koyunlarda skrap, vizonlarda geçebilen vizon ensefalopatisi, vahşi ve evcil kedilerde kedigillerin süngerli ensefalopatisi, geyik ve tek tırnaklılarda kronik yorgunluk hastalığı, sığır ve ineklerde sığırın süngerli ensefalopatisi (SSA) (Bovine Spongiform Encephalopathy=BSE) (Deli İnek, Deli Dana, Çılgın İnek, Delibaş) hayvanlarda gözlenen prion hastalıklarıdır ve insanlardaki patolojiye en yakın olan model skrapidir (2).

Birçok bilimsel araştırma infeksiyöz etkenin kimyasal yapısı üzerine odaklanmıştır. İlk dönemlerdeki deneyler, bir taraftan protein denatüranları infektiviteyi ortadan kaldırırken, ultraviyole irradiasyonu gibi DNA ve RNA'yı

inaktive eden uygulamalara etkenin duyarsız olduğunu göstermiştir (3). Bu sonuçlar Stanley Prusiner'e etkenin bilinen viruslardan farklı, kendine özgü bir yapısı olduğunu düşündürmüştü ve etkene "protein özelliğinde infeksiyöz partikül" anlamında "prion" adını vermiştir. Prusiner, prion teriminin "pree-on" olarak okunmasının yerleşmesini istemiştir (4). Skrapı ile infekte kemirgenlerin beyinlerinden infeksiyöz etkenin saflaştırılması ve gösterilmesi ancak bir hayvan "bioassay" ile sağlanmıştır (5). Bu çalışma PrP^{Sc} olarak adlandırılan, tek bir tip protein molekülü içeren son derecede infeksiyöz partiküllerin saflaştırılmasını sağlamıştır. Normal hücrede bulunan protein PrP^C halindeyken proteaza duyarlıdır ve PrP^{Sc} formuna değiştiğinde proteaza dirençli olur. İlginç olan bu örneklerin az da olsa DNA veya RNA içermesiydi. Bu sonucu daha önce yapılan spektüasyonlarla birleştiren Prusiner (6), PrP^{Sc}'nin nükleik asit olmadan infeksiyöz olabileceğini ileri sürmüştür.

Klonlama tekniklerinin ilerlemesiyle PrP'nin kromozom 20 üzerindeki endojen bir gen ile kodlandığı ve iki izoformu bulunduğu gösterilmiştir (7). PrP^{Sc}, yalnızca hastalıkta görülmesi nedeniyle, infeksiyöz kabul edilen izoformdur. PrP^C ise birincil olarak merkezi sinir sisteminde sunulan, proteinin normal izomeridir ve bakır iyonlarının yönetilmesiyle ilgili olduğu düşünülen bir görevi üstlenmektedir (8).

Prionların konvansiyonel virüsler olmadığını gösteren en önemli kanıt, infektivite için nükleik asidin gerekli olmayışıdır. Prionları viruslardan ayıran bazı özellikleri sıralayacak olursak:

Prionlarda ısıyla inaktivasyona direnç bulunmaktadır. İnfektivite; 90°C'de 30 dakika ısıtım ile yok olmaz, yüksek ısıda otoklavlamayla (135°C'de 18 dakika) ise çok azaltılmış ancak elimine edilememiştir. Bazı çalışmalarda 360°C'de bir saat ısı uygulamasından sonra bile infeksiyöz aktivitenin kalabildiği gösterilmiştir (6),

Radyasyonla hasara direnç araştırmalarında, infektivitenin kısa dalga ultraviyole radyasyon ve iyonize radyasyona dirençli olduğu bulunmuştur. İnfeksiyöz organizmalarda bu uygulamalar genoma hasar vererek infektiviteyi inaktive eder,

Psoralenler, Zn²⁺ ile katalizlenmiş hidroliz, DNAaz-RNAaz uygulamaları nükleik asidi inaktive ederken, prionlarda direnç söz konusudur,

Üre, sodyum dodesil sülfat, fenol ve diğer proteini bozan kimyasallara duyarlılık söz konusudur (2).

Son yıllarda prion proteini ile ilgili yapılan en önemli gözlemlerden biri de, PrP^C ve PrP^{Sc}'nin aynı aminoasit sekansı bulunmasına karşın, konformasyonlarının farklı olduğunun gösterilmesidir. Böylece tüm prion hastalıklarının,

PrP^C'nin PrP^{Sc}'ye konformasyonel değişimi sonucunda ortaya çıktığı hipotezi ileri sürülmüştür (9). Bu değişim PrP^{Sc} konformasyonunun, PrP^C'ye kabul ettirdiği fiziksel bir etkileşim sonucu oluşur. PrP^C konakçının kodladığı proteinken, PrP^{Sc} dışarıdan gelen bir "template" dir. Genetik geçişli prion hastalıklarında ise dışarıdan gelecek PrP^{Sc}'ye gereksinim duymadan, patojenik bir nokta mutasyonuyla değişim gerçekleşir. Sporadik formlar nadiren doğal tip PrP^C'nin kendiliğinden değişimi ya da somatik mutasyon sonucunda değişimiyle oluşmaktadır.

Yapısal incelemelerde PrP^{Sc}'nin, PrP^C'den çok daha fazla -sarmal içerdiği gözlenmiştir (10). Nükleer manyetik rezonans yöntemiyle PrP^C'nin üç sarmallı bir yapıya sahip olduğu belirlenmesine karşın (11), henüz tam olarak PrP^{Sc}'nin yapısı açıklanamamıştır.

Günümüzde prion hipotezini destekleyen birçok kanıt vardır. Bunların içinde en önemli olanı PrP "transgenic" ve PrP geni genetik olarak yok edilmiş (knockout) farelerle yapılan çalışmalardır. Bunlar içinde özellikle önemli olanı, PrP geni genetik olarak yok edilmiş farelerin prion infeksiyonuna tümüyle dirençli olmalarıdır (12). Bu çalışmanın sonucunda, infektivitenin ve patolojinin gelişmesi için endojen PrP substratının varlığının gerekliliği ortaya çıkmıştır. Başka bir deneyde ise bir hamster transgeninin girişinin, hamster prionuyla oluşabilecek infeksiyondan fareyi koruyan "tür engelini" ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Bu sonuç prion uyarılmasında eksojen PrP^{Sc} ile endojen PrP^C arasında türe özgü fiziksel ilişkinin gerekliliğini düşündürmektedir (13). Prion alanında son yıllardaki son derecede önemli bir gelişme de, prion proteinlerinin memeli olmayan türlerde de saptanmasıdır. Saccharomyces cerevisiae mayasının iki proteininin PrP^C ve PrP^{Sc}'ye benzer, değişik konformasyonlarda (Sup35p ve Ure2p) görülebildiğine dair kanıtlar elde edilmiştir (14). Sup35p, Ure2p'yi değişen nitrojen metabolizması içinde değiştirir.

Prion hastalıklarının tanımı: Bütün prion hastalıkları aralarında belirgin farklılıklar olmasına karşın temelde benzer patolojik bulguları gösterirler. Bunlar; beyinde (nöron ve glialarda) patolojik olarak süngersi değişiklikler ve astrositik gliyozis ile kendini gösteren, hastalıklardır (15).

İnsanda dört süngersi ansefalit bilinir: Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (CJH); Kuru; Gertsman-Straussler-Scheinker Hastalığı (GSS); Fatal (ölümcül) ailesel insomni (uykusuzluk) (ÖAU).

Prion hastalıklarının sporadik formları CJH'nin çoğu olgusunu ve olasılıkla da GSS'nin bazı olgularını içerir (16). Bu olgularda PrP genlerinde mutasyon bulunmamıştır. Sporadik formlarda prionların olgularda nasıl hastalık yaptığı bilinmemektedir; hipotezler içinde insan

lar ya da hayvanlardan prionların horizontal geçişi (17), PrP geninin somatik mutasyonu ve PrP^C' nin PrP^{Sc}'ye kendiliğinden değişimi yer alır (15, 18). Sporadik CJH ile hayvanlar ve insanlarda önceki prion hastalıkları arasında infeksiyöz bir bağlantı kurmak için yapılan çalışmalar doyurucu olamamıştır (19-21).

Genetik geçişli prion hastalıklarında bugüne kadar insan PrP geninde konservatif olmayan değişikliklerle sonuçlanan 20 farklı mutasyon bulunmuştur. Ailesel CJH olgularında genetik etkenlerin patogenezi etkilediği sanılmaktadır (22) fakat GSS ile ailesel CJH'yi geçiş yönünden bağdaştırmak çok zordur (23). Farelerde PrP geniyle yapılan çalışmalar skrapinin inkübasyon sürelerinin genetik olarak etkilendiğini göstermiş, dolayısıyla mutasyonun herediter insan prion hastalıklarında rol alabileceği olasılığını arttırmıştır (24). P102L mutasyonu GSS' de merkezi sinir sistemi (MSS) bozukluğuna yol açan, genetik bağlantıyı gösteren ilk PrP mutasyonu olarak tespit edilmiştir (16) ve dünya yüzündeki GSS problemi olan birçok ailede de varlığı kanıtlanmıştır (25-27). Genetik geçişli tüm insan prion hastalıklarında PrP geninin protein kodlama bölgesinde bir mutasyon bulunurken, P102L mutasyonunun yanında diğer 4 mutasyonda da genetik bağlantı kurulmuştur (28-31). PrP kodonu 178'deki mutasyonlardan biri de ÖAU'a neden olur.

Ölümcül Ailesel Uykusuzluk, en ilginç insan prion hastalığıdır. D178N mutasyonu hastalığa neden olurken, fenotipi pozisyon 129'daki polimorfik artık ile değişmiştir. Kodon 129, mutant aleldeki bir Met artığını kodladığında, olgularda ÖAU ortaya çıkar. Ancak PrP pozisyonu 129, bir Val artığı ise D178N mutasyonu ile ortaya çıkan genetik geçişli prion hastalığı, demans olarak kendini gösterir ve ACJH adını alır (D178N, V129) (32-34).

Transgenik (Tg) fare (Mouse=Mo) çalışmaları, PrP genindeki mutasyonların nörodejenerasyona neden olabileceğini göstermiştir. GSS'nin P102L mutasyonu MoPrP genine girmektedir ve yüksek düzeyde mutant PrP sunan Tg (MoPrP-P101L) farelerin 5 serisi, PrP amiloid plaklar-astrozit gliozisi-neuropil vakuolizasyonu içeren MSS bozulmalarına neden olur (35). Kendiliğinden hastalanan Tg (MoPrP-P101L) farelerinden alınan beyin ekstreleri, Tg 196 farelere MSS bozulmasının geçişini sağlar (35). Tg 196 fare kendiliğinden hastalık oluşturmaz fakat düşük düzeyde mutant transgen MoPrP-101L' yi sunar ve ancak fare PrP' sinden de yoksundur (Prnp 0/0) (36). Bu çalışmalarla, GSS' den ölen olguların prionlarının şempanze ve maymunlara (23) veya Tg (Mhu2M-P101L) farelere (37) geçişini birlikte ele alırsak, prionların de novo PrP' deki mutasyonlarla oluştuğu görülür.

Bundan başka bir PrP transgeninde A113V, A115V ve A118V içeren bir yapay mutasyon seti, yenidoğan farelerde nörodejenerasyon oluşturur. Bu farelerin beyin ekstreleri, "chimeric" Sha/Mo PrP sunacak şekilde hamster ve Tg farelere hastalığı geçirmiştir (38).

Prionların bir canlı türünden diğerine geçişi, genellikle konakçı türlerde değişikliğe uğramadan geçişler ve inkübasyon süresinin uzamasıyla ilişkilidir. Bu uzama genellikle "tür engeli" (species barrier) olarak adlandırılır (33, 39). Tg fareleriyle yapılan çalışmalardan, tür engelini açıklayacak 3 etken tanımlanmıştır. Bunları: Prion vericisi ve alıcısıyla arasında PrP sekanslarındaki farklılıklar; prionun suşu; türün, Protein X'e özgünlüğü şeklinde sıralayabiliriz. Protein X, PrP^C' ye bağlanarak PrP^{Sc}' ye dönüşümü kolaylaştıran bir etkidir (36,40). Prion vericisi prionun pasajlandığı son memelidir ve vericideki PrP sekansı prionun "türünü" belirler (41). Prionun sekansı yanında prionun suşu da, bir canlıdan diğerine prion geçişini etkiler (42).

Protein X, insan (human=Hu) prionlarının Tg farelere geçişini açıklamada yeterli olabilir. Hu veya MoPrP sunan Tg fareler priona dirençliken, yalnızca HuPrP veya "chimeric" Mhu2M priona duyarlıdır (37).

Prion hastalıklarının klinik bulguları

Kuru, prion hastalıklarını ilk kez 1950'lerde gündeme getiren klinik gelişme olmuştur. Yeni Gine'de Fore Adalarında izole yaşayan kabilelerdeki yerlilerde görülmüştür. Kuru, yerlilerin dilinde "tremor" (titreme) anlamındadır. Dini bir tören sonunda ölen akrabalarının beyinlerini yiyen yerlilerde ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Klinik olarak CJH'ye benzer. Aynı bölgede, aynı törenleri uygulayan başka kabilelerde görülmemesi, görülen kabiledeki bir bireyin CJH'den öldüğünü düşündürmüştür. Etkilenen kabilelerin beyin dokularını yememesi yönündeki uyarılara uyması sonucunda hastalık hemen hemen ortadan kalmıştır (17,43).

Creutzfeldt-Jakob Hastalığı, infeksiyöz CJH'nin bulaş kaynakları yeterli olarak sterilize edilmemiş beyin elektrodları, aşılantı kornealar, kadavraların hipofiz bezlerinden elde edilmiş insan büyüme hormonları (İBH) ve gonadotropin ile dura mater aşılantıdır (44). Üç yıl ila 20 yılın üstüne çıkan inkübasyon sürelerinde, doksandandan fazla genç erişkinde kadavralardan hazırlanan İBH uygulaması sonucunda CJH gelişmiştir (45). Beyin cerrahisi uygulamalarında yerleştirilen dura mater aşılantının 60'dan fazla CJH olgusuna neden olduğu, bu olgularda inkübasyon süresinin 1-14 yıldan fazla olduğu görülmüştür (46,47).

Gertsman – Straussler - Scheinker Hastalığı (GSS), CJH'den farklıdır. Tipik olarak 40 ve 50'li yaşlarda görülür. Özelliği, serebellar ataksi ve buna eşlik eden motor problemleridir. Demans daha az görülür ve hastalıktan ölüm yıllar sürer. Başlangıçta ailesel olduğu düşünülen hastalığın sporadik olarak da görülebildiği bilinmektedir.

Ölümcül Ailesel Uykusuzluk (ÖAU), talamusun selektif olarak atrofiyle görülür. Patogeneziyle ilgili ayrıntılar tam olarak bilinmemektedir.

Prion hastalıklarının patolojisi: Bazı farklı hastalıklar, böbrek, karaciğer veya beyin gibi farklı organlarda normal dışı protein birikimleriyle kendilerini gösterirler. Bu amiloid birikimler kaynaklarına bağlı olarak fibriller veya plaklar şeklinde çeşitli proteinlerin birikimlerini içerirler. Örneğin, Alzheimer Hastalığının özelliği -amiloid proteinden oluşan plakların ve düğümlerin birikimidir.

Bilinen konvansiyonel amiloidozların hiçbiri enfeksiyöz değildir ve yapılan çalışmalar sonucunda deneysel olarak enfeksiyözitenin hayvanlara geçirilemedikleri gösterilmiştir. Bu hastalıkların çoğunlukla nedeni bilinmemekte olup, metabolizmadaki endojen hatalar sonucunda ortaya çıktıkları düşünülmektedir. Amiloid birikimler doğal olarak sitotoksiktirler. Hücre ölümünde yer alan moleküler mekanizmalar henüz açık değilse de, "süngerli ansefalopatiler" adının verilmesinin nedeni, mikroskop altında beyinin etkilenen dokularının ince kesitlerinde özellik gösteren ve nöronal kayıplar ve gliosis nedeniyle oluşmuş delikler nedeniyledir. Bu nedenle amiloid birikimi, konvansiyonel amiloidozlarla GSA'ları birleştiren ve her iki tip hastalıkta görülen doku hasarını açıklayan son basamaktır, ancak altta yatan neden konusunda bir fikir vermez (2).

GSA'ların tam olarak tanısı yalnızca klinikle konamaz, tanı için ölümden sonra beyin dokusunun immünohistokimyasal boyamasında PrP birikiminin gösterilmesine, moleküler genetik çalışmalara veya hayvanlara deneysel geçişin gösterilmesine de gereksinim vardır. Hayvanlarda GSA gösterilmiş ve üzerinde yoğun çalışmalar yapılmıştır. Özellikle skrapie, insan GSA'larının anlaşılmasında iyi bir örnektir (48).

Prion Hastalıklarında Tanı ve Sağaltım: CJH, erişkinlerin orta yaş dönemlerinde, özellikle myoklonik nöbetlerle giden, hızlı ilerleyen demans görüldüğünde düşünülmelidir. GSS hastalığı bir aile öyküsü varsa ve olgu 40 yaşının üzerindeyse düşünülmelidir. ÖAU, aile öyküsü varsa ve olgunun bozulmuş bir uyku düzeni varsa düşünülmelidir.

Ailesel formlarda (GSS, ÖAU) genetik testler tanıyı onaylayabilir. Bütün süngerli ansefalopatilerde patolojik değişiklikler bulunur, ancak beyinde etkilenen alanın dağılımı farklıdır. Kuru ve GSS hastalığı olan olgular;

CJH ve ÖAU olan olgulardan daha fazla amiloid plak ve daha az süngerli değişiklik gösterirler. Amiloid plaklar, Alzheimer Hastalığındaki plaklardan anti-A4 proteini ile boyanmayarak ayırt edilebilirler. Böylece beyin biyopsisinden tanı, beyin dokusundaki astrositik proliferasyon ve tipik süngerli vakuoler değişikliklerle onaylanabilir. Tanının onaylanması post mortem veya beyin biyopsisinde nöropatolojik araştırmayla yapılır. Erken tanı zordur, çoğu olgu diğer hastalıklara benzer belirtiler verir (örn. Alzheimer) ve başlangıç testleri süngerli bir ansefalopatinin tanısını koymaktan ziyade, bu hastalıkları birbirinden ayırdetmekte daha yararlı olur. Hastalık ilerledikçe bazı testler tanıyı daha fazla destekleyebilir. Bu testleri sıralayacak olursak;

Lomber ponksiyon ile beyin omurilik sıvısında (BOS) prion proteinini göstermek olası değildir. Son zamanlarda BOS' ta CJH' nın tanısını destekleyen "14-3-3" adlı bir protein tanımlanmıştır (49).

EEG; başlangıçta normal iken daha sonra değişik biçimlerde sergilenebilir. Bu değişiklikler ya bazı olgularda düşük voltaj aktivitesinin patlamayı baskılama paternini gösterir ya da yavaş bir "background" a karşı keskin dalgalar ve çıkışlara giden lokal veya yaygın bir bozukluk şeklinde olabilir.

Bilgisayarlı tomografi; bazen serebral veya serebellar atrofi gösterse de genellikle normaldir.

Manyetik rezonans; beyaz madde değişiklikleri göstermeyen kortikal atrofi verir.

Tonsil biyopsisi ile; lenforetiküler dokularda prion hastalıklarıyla bağıntılı anormal proteinin nöropatolojik olarak v (varyant) CJH tanısı konmuş bireylerde pozitif olduğu gösterilmiştir (49).

Beyin biyopsisinin nöropatolojik incelemesinde immünohistokimyasal PrP pozitifliğiyle, CJH' nın kesin tanısı konulmaktadır (49). Ancak bu işlemin hem riskli oluşu hem de örneğin beyin etkilenmeyen bir bölgeden alınması durumunda negatif sonuçla karşılaşılma olasılığı unutulmamalıdır.

Genetik testler ile kanda Ailesel CJH' dan sorumlu genler tanımlanabilir.

Sağaltım semptomatiktir. Her hastalık kaçınılmaz olarak ölümcüldür (49).

İnsanlarda patolojik olarak en çok karşılaşılan modelin CJH olması ve bu konuda daha geniş araştırmalar olması nedeniyle, CJH üzerinde ayrıntılı durabiliriz.

Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (CJH): CJH, MSS'nin yavaş, ilerleyici bir hastalığıdır. İlerleyici demans ve kas kasılmalarıyla kendini gösterir.

Etiyoloji ve Epidemiyoloji: Geçiş şekliyle ilgili çok az şeyin bilindiği bu hastalık bütün dünyada yaygındır. Hastalık genellikle 40-65 yaş arası erişkinleri etkiler. İnsandan insana geçiş bulaş olmuş beyin elektrodlarının kullanımı ile ve kadavralardan alınan insan hipofiz bezlerinden hazırlanan büyüme hormonu preparatlarıyla çocukluk döneminde sağaltım ile; olasılıkla karaciğer transplantları, kan transfüzyonları, korneal ve kadavradan alınan dura mater greftleri gibi bazı tıbbi işlemlerle istemeden gerçekleşebilir. Ülkemizde ilk olgu 1997 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi' nde yapılan bir çalışmada sunulmuştur (50).

Hastalığın çeşitli formları tanımlanmıştır:

Sporadik (klasik) form ile daha çok karşılaşılmıştır. Her yıl İngiltere' de yaklaşık 50 olgu tespit edilmektedir. Olguların yaşları genellikle 40 yaş üstündedir.

Yeni Varyant form: Son zamanlarda tanımlanan formdur. Klasik formda karşılaşılanlardan daha genç yaşta görülmektedir. Olgular erken dönemlerinde genellikle kişilik değişimleri ve depresyon gibi psikiyatrik semptomlar gösterirler. İnsanlarda son zamanlarda görülen CJH benzeri hastalık, SSA enfeksiyonu olduğuna inanılan sığırların etiyolojisiyle temasla veya etin yenmesiyle bağlantılı bulunmuştur. Bu olgularda tablo beklenenin dışında oluşmuş, yavaş bir ilerleme ve daha uzun bir dönem (ortalama olarak aylar, yıllarca) gösteren hastalığın başlangıç bulguları çok erken dönemde ortaya çıkmıştır. Bu olgulardaki bulgular, gidiş ve patoloji kuru' dakilere çok benzer bulunmuştur. Bulaş olmuş sığır etiyolojisiyle, insan hastalığı arasında tam bir bağlantı kurulamamıştır, ancak bu olgular da yeni varyant CJH (nvCJH) olarak adlandırılmıştır (51-53).

İatrojenik form; 1970' li yıllarda insan hipofiz bezlerinden elde edilen büyüme hormonlarının ve insan dura mater greftlerinin kullanılmasıyla bağıntılı sağaltımlar sonucunda görülmüştür. Son zamanlarda korneal greftlerle ve beyin cerrahisinde kullanılan aletlerin bulaşısıyla geçen bazı olgular da saptanmıştır (49).

Ailesel form; otozomal dominant olarak geçer ve daha erken dönemlerde başlayıp ve daha uzun süren bir tablo gösterir. Hastalık 50' li yaşların sonunda insidansında pik göstermek üzere, öncelikle erişkinlerde görülür.

İnfeksiyöz etken nöral doku ve boyun omurilik sıvısında (BOS) bulunabilir. İnfeksiyöz etken, koyunlardaki skrapi' ye neden olan etkene benzerdir. Hastalığın deneysel geçişi yapılmıştır (49). Sığırın Süngersi Ansefalopati' sinin (SSA) (Deli İnek Hastalığı, Deli Dana, Delibaş, Çılgın İnek) İngiltere'deki en son epidemisinin, skrapi ile infekte koyun parçalarıyla hazırlanan sığır yemi sonucunda oluştuğuna inanılmaktadır.

Semptomlar, Bulgular ve Prognoz: nvCJH hastalığında genellikle haftalar hatta ayları bulan yavaşlıkla ilerleyen bir bellek kaybı oluşur. Ancak olguların % 10 ila 20'sinde başlangıç, kısa ya da hiç prodromal dönem göstermeden günler içinde gelişir. Bu olgularda, ilk semptom diplopi veya görmede bulanıklık ile vertigodur. Bu semptomları mental kayıplar izler, zamanla kendini ihmal, apati veya irritabilite ile görülen tam demansa gider. Bazı olgular çabuk yorulmaktan veya uyku bozukluklarından yakınır. Hastalıkta afazi, apraksi, disleksi, disgrafi, agnozi, sağ-sol oryantasyon bozukluğu, tek taraflı ihmal gibi iler kortikal işlev bozuklukları gelişebilir.

Sıklıkla duyuşsal bir uyarıyla provoke olan miyoklonus genellikle ilk 6 ay içinde ortaya çıkar. Serebellar bozukluklar da oluşur. Ekstensor plantar refleksler, klonus ve hiper refleksi ile görülen kortikospinal sistem tutulumu sıklıkla görülür. Bazı olgularda kas erimesi ve seğirmelerle giden ön boynuz hücre tutulumu tanımlanmıştır. Hipokinezi, distonik duruş, dişli çark rijiditesi, tremor ve koreoatetoid hareketler gibi bazal ganglion tutulumu bulguları da oluşabilir. Bazı olgularda ise kraniyal sinir felçleri de görülebilir. Hastalıkta görsel agnozi, görüşün bulanması, diplopi, görme alanı defektleri gibi görme bozuklukları sıktır. Olgular sıklıkla hastalığın 3 ila 12. aylarında bir pnömoni sonucunda kaybedilirken, % 5 ila 10' unda hastalık 2 yıl veya daha fazla sürebilir (49).

Korunma: Prion hastalıklarından korunmak için, prion replike etmeyen evcil hayvanların üretimi önemli olabilir. Pozisyon 171' de R/R polimorfizmini kodlayan koyunların skrapiye dirençli oldukları gösterilmiştir (54,55).

İnsandan insana geçişten korunmak için CJH olduğundan şüphelenilen olguların sıvıları ve diğer materyalleri işlenirken dikkat edilmelidir. Formalin uygulaması gibi standart sterilizasyon yöntemleri, geçebilen etkenin inaktivasyonunda etkisizdir. Etki için bir saat süreyle 132°C' de buharla otoklavlama, bir saat % 4 sodyum hidrokside ya da % 10 sodyum hipokloride daldırma önerilmektedir. Bulaş olmuş deri, ardından bol suyla yıkanmak kaydıyla, 5-10 dakika % 4 sodyum hidroksit uygulanarak dezenfekte edilebilir.

CJH olan olgunun bakımının son dönemlerinde nöroloji veya psikiyatri bölümleri yardımcı olabilirler. Hastanın ailesine yakın olması önerildiğinden bakımın hasta evinde yapılması tercih edilir. Olguyla yakın temasta olacak sağlık çalışanı ve/veya ev halkının eldiven giymesi ve temas öncesi ve sonrasında da ellerini yıkamaya özen göstermesi önemlidir. Çalışmalarda idrar, feçes, tükürük, kusuk ve diğer vücut salgılarında infektivite bulgusuna rastlanmadığı belirtilmektedir, ancak yine de BOS bulaşına dikkat etmek gerekir (49). Olgunun

çarşafaları, yatak örtüleri ve çamaşırlarının temizliğinde normal yıkama işlemleri yeterlidir. Bir girişim sonucunda olgunun kanı damlayacak ya da sıçrayacak olursa temizlik; % 1'lik hipoklorid solüsyonu kullanımıyla yapılmalıdır.

Olgunun ölümünden sonra herhangi bir önlem alınması gerekmez, eğer post mortem araştırma yapılmayacaksa normal gömme işlemleri uygulanabilir. Post mortem araştırma yapılacaksa mümkün olduğu kadar az temasta bulunulmalıdır. Hasta yakınlarının ölünün son kez yüzünü görmesi, dokunması, öpmesi gibi isteklerine engel olunmaz (49).

Sonuç: Prion hastalıkları ölümcül sonuçlarıyla, yerli besiciliğin yaygın olduğu ülkemizde henüz gündeme gelmemiş gözükmektedir. Bir bakış açısıyla da "doğanın intikamı" olarak değerlendirilen bu hastalıklar, ekonomik olarak avantaj sağlamak (kısa sürede et ve süt verimini arttırmak gibi) için gerçekte otobur olan hayvanların, etobur hale getirilmesiyle yayılmıştır.

Daha yüksek süt eldesi ve daha hızlı gelişim sağlamak için büyükbaş hayvanlar, keçi ve koyun gibi küçük başların kemik iliği ve et ürünlerinden hazırlanan yemlerle (meat products and bone meal=MBM) desteklenirler. Bu uygulama yalnızca İngiltere'de değil, tüm gelişmiş ülkelerde vardır. İngiltere'de 1996 yılında 161.663 SSA olgusuna rastlanılmıştır. Böyle bir tablo, 1988 yılında hükümetin büyükbaşların bu tür yiyeceklerle beslenmesini yasaklamasına karşın ortaya çıkmıştır. Geleneksel olarak MBM, buhar uygulaması ve hidrokarbon ekstraksiyonuyla hazırlanır. Böylece, proteinden zengin, % 1 yağ içeren bir kısım ve bir de yağdan zengin, don yağı denilen kısım ortaya çıkar. Ancak don yağı fiyatları 1970'lerin sonunda düştüğünden pahalı hidrokarbon eldeleri kullanılmamaya başlanmış, böylece enfeksiyöz materyalin inaktive edilemediği yağ oranı MBM içinde % 14'lere yükselmiştir. Sonuç olarak İngiltere'de 1988'de yem yasağı, 1989'da da "sakatat" türü (beyin, dalak, timus, bademcik, mide-barsak,...vb) yiyeceklerin kullanılması yasaklanmıştır.

Yemek kültüründe genelde "sakatat" olarak adlandırılan artık etlerin desteğiyle hazırlanan salam, sosis, sucuk,... gibi yiyecek maddelerinin tüketiminde dikkatli olmak gerekmektedir. Ayrıca prion hastalıklarından korunma yollarından birinin de "hamburger" türü köftelerin tüketiminden uzak durmak olduğu ifade edilmektedir. İnfekte olsalar da hayvanların süt ve süt ürünlerinde enfeksiyöz materyale rastlanılmamıştır (2).

Prion hastalıkları sergiledikleri çok farklı tıbbi ve bilimsel özellikleri yanında, toplum sağlığı açısından da belirgin bir öneme sahiptirler (56). Tanısı konan olguların geri

dönüşsüz olarak ölüme gidişleri, bu hastalıkların insidansının artmaması için yoğun araştırmaların sürdürülmesi ve sürekli olarak hastalıkların kontrol altında tutulması gerektiğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Stanley B Prusiner. The Prion Diseases. Brain Pathology 1998; 8: 499-513.
2. Alan J Cann. Prions. In: Ala J Cann, ed. Molecular Virology: Novel infectious agents: Genomes without viruses, viruses without genomes. 2nd edition. California: Academic Press; 1997; 243-56.
3. Alper T, Cramp WA, Haig DA, Clarke MC. Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid?. Nature 1967; 214: 764.
4. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science 1982; 216: 136.
5. Prusiner SB, Groth DF, Bolton DC, Kent SB, Hood LE. Purification and structural properties of a major scrapie prion protein. Cell 1984; 38: 127.
6. Prusiner SB. Prions. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 13363.
7. Oesch B, Westaway D, Walchli M ve ark. A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. Cell 1985; 40: 735
8. Pauly PC, Harris DA. Copper stimulates endocytosis of the prion protein. J Biol Chem. 1998; 272: 33107.
9. Pan KM, Baldwin M, Nguyen J ve ark. Conversion of a alfa-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 10962.
10. Donne DG, Viles JH, Groth D ve ark. Structure of the recombinant full-length hamster prion protein PrP (29-231): the N-terminus is highly flexible. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 13452.
11. Büeler H, Aguzzi A, Sailer A ve ark. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. Cell 1993; 73: 1339.
12. Prusiner SB, Scott M, Foster D ve ark. Transgenic studies implicate interactions between homologous PrP isoforms in scrapie prion replication. Cell 1990; 63: 673.
13. Wickner RB, Edskes HK, Maddelein ML, Taylor KL, Moriyama H. Prions of yeast and fungi. Proteins as genetic material. J Biol Chem 1999; 274: 555.
14. Prusiner SB. Scrapie prions. Annu Rev Microbiol 1989; 43: 345-74.
15. Hsiao K, Baker HF, Crow TJ ve ark. Linkage of a prion protein missense variant to Gertsman-Straussler syndrome. Nature 1989; 338: 342-45.
16. Gaydusek DC. Unconventional viruses and the origin and the disappearance of kuru. Science 1977; 197: 943-60.
17. Hsiao K, Meiner Z, Kahana E ve ark. Mutation of the prion protein in Libyan Jews with Creutzfeldt-Jakob disease. N Eng J Med 1991; 324: 1091-97.
18. Brown P, Cathala F, Raubertas RF, Gaydusek DC, Castaigne P. The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: conclusion of 15-year investigation in France and review of the world literature. Neurology 1987; 37: 895-904.
19. Cousens SN, Harries-Jones R, Knight R, Will RG, Smith PG, Matthews WB. Geographical distribution of cases of Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales 1970-84 J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53: 459-465.

20. Harries-Jones R, Knight R, Will RG, Cousens S, Smith PG, Matthews WB. Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales, 1980-1984: a case control study of potential risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1113-1119.
21. Rosenthal NP, Keeseey J, Crandall B, Brown WJ. Familial Neurological disease associated with spongiform encephalopathy. *Arch Neurol* 1976; 33: 252-259.
22. Masters CL, Harris JO, Gaydusek DC, Gibbs CJ, Jr. CJD virus isolations from the GSS syndrome. *Brain* 1981; 559-588.
23. Carlson GA, Kingsbury DT, Goodman PA ve ark. Linkage of prion protein and scrapie incubation time genes. *Cell* 1986; 46: 503-511.
24. Doh-ura K, Tateishi JU, Sasaki H, Kitamoto T, Sakayi Y. Pro-Leu change at position 102 at prion protein is the most common but not the sole mutation related to GSS syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 163: 974-979.
25. Golgaber D, Goldfarb LG, Brown P. ve ark. Mutations in familial CJD and GSS syndrome. *Exp Neurol* 1989; 106: 204-206.
26. Kretzschmar HA, Honold G, Seitelberger F ve ark. Prion protein mutation in family first reported by GSS. *Lancet* 1991; 337: 1160.
27. Dlouhy SR, Hsiao K, Farlow MR ve ark. Linkage of Indiana kindred of GSS disease to prion protein gene. *Nat Genet* 1992; 1: 64-67.
28. Gabizon R, Rosenmann H, Meiner Z ve ark. Mutation and polymorphism of the prion protein gene in Libyan Jews with CJD. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 828-835.
29. Petersen RB, Tabaton M, Berg L ve ark. Analysis of the prion protein gene in thalamic dementia. *Neurology* 1992; 42: 1859-1863.
30. Poulter M, Baker HF, Frith CD ve ark. Inherited prion disease with 144 base pair gene insertion. 1. Genealogical and molecular studies. *Brain* 1992; 115: 675-685.
31. Lugaresi E, Medori R, Montagna P ve ark. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med* 1986; 315: 997-1003.
32. Medori R, Tritschler H-J, LeBlanc A ve ark. FFI, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med* 1992; 326: 444-449.
33. Goldfarb LG, Petersen RB, Tabaton ve ark. FFI and vCJD: a disease phenotype determined by a DNA polymorphism. *Science* 1992; 258: 806-808.
34. Telling GC, Haga T, Torchia M ve ark. Interactions between wild type and mutant prion proteins modulate neurodegeneration in transgenic mice. *Genes & Dev* 1996; 10: 1736-1750
35. Büeler H, Fischer M, Lang Y ve ark. Normal development and behaviour of mice lacking the neuronal cell-surface PrP protein. *Nature* 1992; 356: 577-582.
36. Telling GC, Scott M, Mastrianni J ve ark. Prion propagation in mice expressing human and chimeric PrP transgenes implicates the interaction of cellular PrP with another protein. *Cell* 1995; 83: 79-90.
37. Scott MR, Nguyen O, Stöckel J ve ark. Designer mutations in the prion protein promote beta-sheet formation in vitro and cause neurodegeneration in transgenic mice. *Protein Sci* 1997; 6 (Suppl. 1): 8.
38. Lane KL, Brown P, Howell DN ve ark. CJD in a pregnant woman with an implanted dura mater graft. *Neurosurgery* 1994; 34: 737-740.
39. Pattison IH. Experiments with scrapie with special reference to the nature of the agent and the pathology of the disease. In: Slow, latent and temperate virus infections, NINDB Monograph 2. Gaydusek DC, Gibbs CJ Jr, Lapers MP. eds. Washington D.C: U.S Government Printing: 1965. p 249-257.
40. Pattison IH, Jones KM. Modification of a strain of mouse adapted scrapie by passage through rats. *Res Vet Sci* 1968; 9: 408-410.
41. Kaneko K, Zulianello L, Scott M ve ark. Evidence for protein x binding to a discontinuous epitope on the cellular prion protein during scrapie prion propagation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 10069-10074.
42. Hecker R, Taraboulos A, Scott M ve ark. Replication of distinct prion isolates is region specific in brains of transgenic mice and hamsters. *Genes Dev* 1992; 6: 1213-1228.
43. Kimberlin RH, Walker CA, Fraser H. The genomic identity of different strains of mouse scrapie is expressed in hamsters and preserved on reisolation in mice. *J Gen Virol* 1989; 70: 2017-2025.
44. Alpers M. Epidemiology and clinical aspects of kuru. In: Prions-Novel Infection Pathogens Causing Scrapie and CJD. Prusiner SB, McKinley MP. eds. Orlando-Academic Press; 1987; p.451-465.
45. Billette de Villemeur T, Deslys J-P, Pradel A ve ark. CJD from contaminated growth hormone extracts in France *Neurology* 1996; 47: 690-695.
46. Committee PIC. Report on HGH and CJD. 1997; 14: 1-11
47. CDC. CJD associated with cadaveric dura mater grafts- Japan, January 1979-May 1996. *MMWR* 1997; 46: 1066-1069.
48. Harris AD. Cellular Biology of Prion Diseases. *Clin Microbio Rev* 1998; 423-444
49. Department of Health. CJD: Guidance for Healthcare Workers. Available from: URL: <http://www.doh.gov.uk/cjd/cjdguidance.htm>
50. Kuyucuoğlu FM, Canda ŞM, Canda T, Sarıoğlu S, Baklan B, Budka H. Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (olgu sunumu). *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* 1997; 3: 93-6
51. Beers HM, Berkow R. Prion Diseases. In: Beers HM Berkow R.eds. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17th ed. West Point: Merck Research Laboratories 1999. p. 1300-1303
52. Painter MJ. Variant Creutzfeldt-Jakob Disease. *J Infect* 2000; 41: 117-124
53. Will RG, Ironside JW, Zeidler M ve ark. A new variant of CJD in the U.K. *Lancet* 1996; 347: 921-25
54. WHO. New variant of CJD. Report of a WHO consultation on Public Health Issues related to Human and Animal Transmissible Spongiform Encephalopathies of new variant CJD. Available from: <http://www.who.int/emc-documents/tse/docs/docs/whoemcdis96147/htm#a1>
55. Hunter N, Cairns D, Foster JD ve ark. Is scrapie solely a genetic disease ?. *Nature* 1997; 386: 137.
56. Harris AD: Prion Diseases. *Nutrition* 2000; 16: 554-556.

Yazışma adresi:

Yard. Doç. Dr. Hüseyin BASKIN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji A.D
35340 – İnciraltı/İZMİR
Tel.: 232 277 77 77 / 4510 (oda)
Fax.: 232 259 05 41
e-mail: huseyin.baskin@deu.edu.tr

Türkiye’de Tıp Bilimine Hizmeti Geçenler: Prof. Dr. İsmail ULUTAŞ

- Yaşamı ve bilimsel çalışmaları -

(19 Mayıs 1919, Samsun - 05.12.2001, Bornova - İzmir)

Prof. Dr. M. Şerefettin Canda

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İnciraltı - İzmir

Giriş

Prof. Dr. İsmail Ulutaş, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin öğrenciler tarafından en tanınmış, en sevilen ve saygı duyulan öğretim üyelerinden birisidir. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğrenim görenlerin, Prof. Dr. İsmail Ulutaş Hoca ile ilgili güzel, ilginç ve unutulmaz "anıları" ve "izlenimleri" vardır.

Aydın kişiliği, geniş ufuklu dünyaya bakışı, aynı görüşte olsa da olmasa da tüm öğrencilere aynı sevgi ile yaklaşması, barışçı kişiliği, Tıp Fakültesi'ne yeni başlamış olan genç öğrencileri olumlu yönde etkilemiş ve güven duygusu vermiştir. Sonuçta, Prof. Dr. İsmail Ulutaş Ege Üniversitesi'nin "simgesel" ve sevilen hocalarından birisi olmuştur.

Morfoloji gibi, çok kapsamlı ve güç bir konuyu, günün kısıtlı koşulları içinde ve kitlesel bir biçimde, anatomi, kadavra-diseksiyon, histoloji, embriyoloji, osteoloji ve temel Latince terminoloji ile birlikte 2 yıl süren bir eğitim sürecinde işlenmesi Prof. Dr. İsmail Ulutaş'ın kendine özgü "karizmatik", özverili, akılcı ve çalışkan kişiliğinin bir başarısıdır. Gerek Prof. Dr. İsmail Ulutaş, gerekse değerli çalışma arkadaşları, bu alanda çok üstün ve başarılı hizmetler, çalışmalar yapmışlardır. Sonuçta, Morfoloji'nin Ege Üniversitesi'nin seçkin ve değerli bir Anabilim Dalı olmasını sağlamışlardır.

Prof. Dr. İsmail Ulutaş, Ankara Üniversitesi'nden gelerek, İzmir'de yeni kurulan Ege Üniversitesi'nde görev alırken, böylesine güç bir görevi üstlenmiş ve üstün bir başarı ile bu görevi uzun yıllar (1956-1986) sürdürmüştür.

1966 yılında girdiğim Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde daha o yıl bizlere, 1. sınıfın ders programında olmasına karşın, Temel Latince Terminoloji ve Osteoloji dersleri yaparak, sonraki yıla hazırlanmamızı sağlamıştı. Sonraki yıllarda, Prof. Dr. İsmail Ulutaş Hoca ile, sınıf ve Fakülte öğrenci temsilcisi olmam nedeniyle, 1966-1972 döneminin gel-gitli günlerinde, sık sık karşılaştık ve sonunda sevgi, güven ve saygıya dayalı bir dostluğumuz oluştu.

1968 yazında, Morfoloji dönemi bitince, Prof. Dr. İsmail Ulutaş Hoca'nın isteği üzerine, yayına hazırlamış olduğu, Alt Taraf Disseksiyonu El kitabı'nın 2. Baskısı'nın düzeltileri, basım işleri, bu işlerin Ege Üniversitesi Matbaa'sında izlenmesi, vb işler tarafımdan yapıldı. Böylece Hoca ile daha yakından birlikte çalışma şansım oldu. O gün için, bilgisayarın henüz gündemde olmadığı koşullarda, böylesine bir kitabın basım ve düzelti işleri oldukça güç, özen ve emek isteyen bir işti.

Kitabın basım işleri bitinceye dek, Hoca'nın yakınında bulunmak ve birlikte çalışmak şansım oldu.

Özellikle, insan sevgisi, yardımseverliği, öğreticiliği, hocalığı her açıdan başlı başına "ayrı bir ekol" olan Prof. Dr. İsmail Ulutaş Hoca'dan yalnız kitap yazım, düzelti, basım işlerini değil, aynı zamanda hekimlik ve insan ilişkileri ve dostluk adına da çok şeyler öğrendiğimi belirtmeliyim.

Sonraki yıllarda, yapmış olduğum çalışmalarda ve üniversite yaşamımda Prof. Dr. İsmail Ulutaş Hoca'nın "rahle-i tedrisatı" ndan geçmiş olmanın her zaman çok yararını gördüğümü ve bana ışık tuttuğunu da belirtmeliyim.

Atatürk'ün kurduğu Çağdaş Cumhuriyet'e ve laik demokratik Türkiye idealine bağlı bir kimse olan Prof. Dr. İsmail Ulutaş aydın ve çağdaş bilim adamlarının ve doktorların yetişmesine çaba göstermiştir. Böylelikle yetişmesine katkı yapmış olduğu öğrencileri, gerek tıp uygulamasında, gerek morfoloji alanında, gerekse toplumsal yaşamda yalnız Ege Üniversitesi'nin değil, Türkiye'nin diğer üniversiteleri ve tüm yurt düzeyinde etkin görevler almışlardır.

Kısa yaşam öyküsü

- Prof. Dr. İsmail Ulutaş Samsun'da doğdu (19 Mayıs 1919).
- İlkokulu, Ortaokulu, ve Liseyi Samsun'da bitirdi (1937).
- İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdi ve Tıp Doktoru oldu (1937-1943)
- Askerliğini, Ankara Gülhane Tıp Akademisi (GATA)'nde yaptı ve "Üsteğmen" olarak bitirdi (1943-1946).
- Asistanlığa Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Kürsüsü'nde başladı (1946). Yeterlilik sınavını 1948'de verdi ve Doçentlik çalışmasına başladı. Prof. Dr. İbrahim Veli Odar ile çalıştı.
- Almanya'nın Hamburg kenti Tıp Fakültesi Anatomi Kürsüsü'nde çalıştı (1948, 6 ay).

- 1950 Yılında Doçentliğini aldı.
- 1956'da Ankara'dan ayrılarak, İzmir'de yeni kurulan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne geçti ve Morfoloji Anabilim Dalı (Kürsü)'nü kurdu.
- 1958'de Profesör oldu.
- Kurucu Meclis üyeliğinde bulundu (1960).
- Almanya Heidelberg Tıp Fakültesi'nde Elektron mikroskopisi konusunda çalıştı (1963, 6 ay).
- Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na seçildi (1963-1966).
- Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Kurucu Dekanlığı'na atandı (1969-1973).
- Uzun yıllar (1956-1986) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nı yürüttü.
- Tıp Tarihi ve Deontoloji Anabilim Dalı'nın kurucu başkanı olup, uzun yıllar bu görevi yürüttü (1956-1976).
- İzmir Tabib Odası Onur Kurulu Başkanlığı yapmıştır.
- 1986 yılında emekli oldu.
- Morfoloji ve diğer dallardan çok sayıda asistan eğitimine katkısı olmuştur, bunların sayısı 50'nin üzerindedir.
- Tıp Fakültesi dışında, Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Yüksek Hemşire Okulu, Beden Eğitim ve Spor Yüksek Okulu'nun eğitim ve öğretimine katkıda bulunmuştur. Ayrıca Dokuz Eylül Üniversitesi Güzel Sanatlar bölümünde de dersler vermiştir.
- İstanbul Üniversitesi'nden, ünlü anatomi hocaları, Prof. Dr. Zeki Zeren'in öğrencisidir. Prof. Dr. Zeki Zeren 1946 yılında yayınladığı Tıp Terimleri Sözlüğü adlı yapıtını, öğrencisi Dr. İsmail Ulutaş'a imzalamıştır. Bu kitabın bir örneği Hoca'nın kitaplığında vardır.

Ailesi

Prof. Dr. İsmail Ulutaş'ın eşi Makbule Hanım Tarih öğretmenidir. 3 kız ve 1 erkek çocuğu vardır, Prof. Dr. Nesrin Eronat'ın babasıdır.

Yöneticilik ve kuruculuk hizmetleri

- Prof. Dr. İsmail Ulutaş, Ege üniversitesi Tıp Fakültesi'nin kurucularındandır (1956).
- Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Anabilim Dalı'nın kuruculuğu ve başkanlığı (1956-1986).
- Tıp Fakültesi Dekanlığı (1963-1966).
- Diş Hekimliği Kurucu Dekanlığı (1969-1973).
- Tıp Tarihi ve Deontoloji Anabilim Dalı Kuruculuğu ve Başkanlığı.
- Ege Üniversitesi Yönetim Kurulu, Senato üyeliği.

- Tıp Fakültesi yönetim Kurulu üyeliği.
- İzmir Tabip Odası Onur Kurulu Başkanlığı
- Kurucu Meclis Üyeliği (1960, Ege Üniversitesi Temsilcisi).
- Bir çok kurul ve komisyon üyeliği ve başkanlığı.
- Şimdi Dokuz Eylül Tıp Fakültesi'nin bulunduğu yerleşkenin üniversiteye kazandırılmasında katkıları.
- Sonuçta, Prof. Dr. İsmail Ulutaş, kuruculuk özelliği ile, İzmir'deki Üniversitelerin, Tıp ve Diş Hekimliği Fakülteleri'nin ve diğer Yüksek Okulların kuruluşunda üstün hizmetlerde bulunmuştur.

Morfolojiye yaptığı katkılar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi dışında Türkiye'nin diğer Tıp Fakülteleri için de bir eğitim merkezi olmuştur. Bir çok bilim adamı burada yetişmiştir.

Prof. Dr. İsmail Ulutaş'ın çalışma arkadaşları:

*Prof. Dr. İsmet Köktürk,
Prof. Dr. Erdoğan Cireli,
Prof. Dr. Saim Falakalı,
Prof. Dr. Yılmaz Şenyılmaz,
Prof. Dr. Tarık Günbay,
Dr. Vahit İnce,
Prof. Dr. Esin Korman,
Prof. Dr. Zişan Buldan,
Prof. Dr. Tomris Özgür,
Prof. Dr. Mine Yurtseven.*

Prof. Dr. İsmail Ulutaş'ın yanında doktora yapan ve diğer üniversitelerde görev alanlar:

*Prof. Dr. Kenan Aycan (Kayseri)
Prof. Dr. H. Basri Turgut (Gazi)
Doç. Dr. Şükrü Doğruyol (Diyarbakır)
Prof. Dr. Süleyman Tetik (Samsun, Dokuz Eylül).*

Bilimsel çalışmaları ve kitapları

1) Alt Taraf Disseksiyon El kitabı

Alt Taraf Disseksiyon El Kitabı ilk baskısı 1958 yılında Ankara'da yapılmıştır. İkinci Baskısı 1968'de İzmir'de Ege Üniversitesi'nde yapılmıştır. Üçüncü Baskısı 1984, İzmir'de yapılmıştır. Bu kitap Tıp öğrencilerinin temel kitaplarından birisidir ve 5 baskı yapılmıştır. Bu kitabı İstanbul Üniversitesi'nin Ünlü Anatomi Hocası Prof. Dr. Zeki Zeren'e adamıştır ve kitabın girişinde şöyle yazmıştır: "BU KİTABI İLK ANATOMİ FEYZİNİ ALDIĞIM SAYIN HOCAM ORD. PROF. DR. ZEKİ ZEREN'E İTHAF EDİYORUM."

Ayrıca bu kitabın 1968 yılında tarafımdan, Ege Üniversitesi Basımevi'nde düzelti ve baskı işlerinin izlemi yapılan 2. Baskısı'nın "Özsöz"ünde Hocanın teşekkürünü şu sözlerle almıştım. "BİLHASA BU KİTABA PEK ÇOK EMEĞİ GEÇMİŞ BULUNAN SEVGİLİ ÖĞRENCİM M. ŞEREFETTİN CANDA'YA KALBI TEŞŞEKÜRLERİMİ BİLDİRİRİM."

2) Dolaşım sistemi ve Salgı Bezleri (3 baskı)

3) Osteoloji Pratetik Notları

4) Beden Eğitimi ve Spor Yüksek Okulu Anatomi Notları

5) Temel Latince Terminoloji Notları

Kaynak

1. Ulutaş İ. İnsan disseksiyosu El Kitabı, Cilt III (Alt taraf). 3. Bası. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayın No: 51, Bornova: Ege Üniversitesi Basımevi, 1984.

Yazışma adresi

Prof. Dr. M. Şerefettin Canda
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı, İnciraltı-İzmir
Tel: 0232/ 279 22 20 Faks: 0232 / 277 72 74
E posta: serafettin.canda@deu.edu.tr

T.C.
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yayınlanma No: 31

İNSAN DİSSECTİO'SU EL KİTABI

Cilt - III
(ALT TARAF)

Yazar

Prof. Dr. İsmail ULUTAŞ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Morfoloji Ana Bilim Dalı Başkanı

BORNOVA
ECE ÜNİVERSİTESİ BASIMFI
198-

İkinci Baskının Ön Sözü

Bu kitabın ilk baskısı 1953 yılında Ankara'da yapılmış III. Ciltin tunc akıncılık için hazırlanmıştır. Diğer ciltlerin melis tasdikleri hazırlanmış halde bazı değişiklikler ile tamamlanmış halden yayın edilmiştir. Bu kez bu kitabın Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde yeni bir baskı yapmaya ve daha geniş okuyucu kitlesine ulaşmaya çalıştık. Bu kitabın ikinci baskısı için bazı değişiklikler ve eklemeler yapılmıştır.

Bu zaman içerisinde birçok yeni ilave yapılmış ve bazı değişiklikler yapılmıştır. Bu kitabın ikinci baskısı için bazı değişiklikler yapılmıştır. Bu kitabın ikinci baskısı için bazı değişiklikler yapılmıştır. Bu kitabın ikinci baskısı için bazı değişiklikler yapılmıştır.

Kitabın ikinci baskısı için bazı değişiklikler yapılmıştır. Bu kitabın ikinci baskısı için bazı değişiklikler yapılmıştır. Bu kitabın ikinci baskısı için bazı değişiklikler yapılmıştır.

Bu kitabın ikinci baskısı için bazı değişiklikler yapılmıştır. Bu kitabın ikinci baskısı için bazı değişiklikler yapılmıştır. Bu kitabın ikinci baskısı için bazı değişiklikler yapılmıştır.

Bu kitabın ikinci baskısı için bazı değişiklikler yapılmıştır. Bu kitabın ikinci baskısı için bazı değişiklikler yapılmıştır. Bu kitabın ikinci baskısı için bazı değişiklikler yapılmıştır.

Prof. Dr. İsmail ULUTAŞ

1968 - İZMİR

Türkiye Ekopatoloji Dergisi

Turkish Journal of Ecopathology

İÇERİK
REGISTRY



Cilt 7, Sayı 1-4, 2001

Volume 7, Number 1-4, 2001

KONU DİZİNİ - SUBJECT INDEX**-A-**

acil servis 16
 adenozin deaminaz (ADA) 71
 AgNOR 94
 AGUS 120
 akut pankreatit 75
 alfa2 agonisti 11
 allel sıklığı 71
 anjiodisplasi 110
 apopitozis 99
 appendektomi 25
 appendisit 25
 asbest
 aktinolit 38,58
 amfibol 38,53,58
 amozit 38,58
 antofolit 38,58
 asbest cismi 38,39,131
 asbestoz 37,53,67,88,131
 Çermik hastalığı 38,89
 çevresel asbestoz 57
 eriyonit 58
 ferriginöz cisim 39,131
 Gunnar Hillerdal, Prof. Dr. 67
 krizotil 53
 krokodolit 38,58
 mesoteliyoma 26,37,53,88,93
 plevral plak 59
 serpantin 38
 tremolit 38,58
 Selahattin Yazıcıoğlu, Prof. Dr. 90, 91
 atipik tubal metaplasi 119

-B-

BAL 132
 B5 fiksasyonu 21
 bcl-2 98
 benzen 33
 1. Türkiye Ekopatoloji Kongresi 67
 Bouine fiksatif 23
 böbrek biyopsisi 21
 böbrek transplantasyonu 41
 bronkoalveolar lavaj(BAL) 40,135

-C-

"café au lait" 137
 clonidin 11
 corpora amylacea 78
 Creutzfeld-Jakob hastalığı 138
 croton yağı 11

-D-

dermatofibrosarkoma
 protüberens 137
 diffüz nörofibrom 137
 DSÖ 88

-E-

Ege Üniv. Kanser Kayıt ve Araştırma
 Merkezi 80
 elektron mikroskobu 49,115,136
 enterobius vermicularis 27
 enzim polimorfizmi 71
 eosinofilik inklüzyon 44
 formalin 21

-G-

gastrointestinal motilite 11
 gastrointestinal stromal tümör 50
 giardia 27
 glomerülo nefrit 24, 44
 göz kapağı diffüz nörofibromu 135
 hamartomatöz sendrom 123
 hematotoksisite 33
 hipodisplazik böbrek 127
 histomorfometri 1

-İ,İ-

İNOS 54
 İnsidental RHK 105
 intestinal enflamasyon 11
 İsmail Ulutaş, Prof. Dr. 145

-K-

KIDEM 80
 karsinoid 26, 82
 ki-67 98
 Kikuchi-Fujimoto hastalığı 46
 kist hidatid hastalığı
 akciğer kist hidatid hastalığı 7
 kist hidatid hastalığı 7, 27
 pulmoner hidatidosis 7
 taenia 27
 üniloküler kist hidatid 7

-L-

lipom 110

-M-

malathion 75
 meme kanserleri 85
 meme lezyonları 85
 mide stromal tümörü 19
 morfometri 21
 mukosel 26

-H-

nörofibrom 135
 nörofibromatosis tip1 135
 Nöropatoloji Toplantısı 70
 nörosekretuar granüller 117

-O-

organofosfat zehirlenmesi 75
 ovariyektomi 1

-P-

petrol istasyonları 33
 Philadelphia kromozomu 35
 pilorik gland metaplasisi 110
 pompa işçileri 33
 Prion hastalıkları 138
 prostat kansinomu 61
 Proteus sendromu 123
 Prusya mavis 131
 psikiyatrik acil 17
 psikiyatrik hastalar 16
 psikiyatrik yardım alma durumu 16
 psikoaktif madde 19

-R-

renal hücreli karsinom
 raslantısal RHK 105
 semptomatik RHK 105
 Roberts-SC fokomeli sendromu 127

-S,Ş-

sindirim dizgesi tümörleri 80
 sitomegalovirüs (CMV) özefajiti 41
 SV-40 54
 şizofrenik bozukluk 19

-T-

taktik cisim 137
 tamoksifen 1
 tetrafakomeli 127
 tiroid kanseri
 tiroid medüller karsinomu (TMK) 103,
 115
 TMK, iğsi hücreli varyant 115
 tiroid papiller karsinomu (TPK) 98
 transplantasyon 22,42
 tubal metaplazi 119

-V-

VATS 132

-W-

Wagner-Meisner cisimleri 135

-Z-

Zeki Zeren, Prof. Dr. 145

YAZAR DİZİNİ - AUTHORS INDEX

-A-

Açıklalın MF 110
Aktaş G 49, 115
Alkanat MB 41
Altaner Ş 49, 115
Aslan V 46
Aşçı G 21
Atıcı AE 11
Aydede H 1, 11
Aydın Ö 80
Aygen B 33

-B-

Bağrıyanık HA 75
Barutçu A 135
Baskın H 138
Bildirici K 25, 46
Bilkay Ö 7
Bola Ç 16
Buldan Z 75

-C-

Canda AE 105
Canda MŞ 37, 67, 98, 131, 135, 145
Cinel L 119

-Ç-

Çağa T 110
Çağırıcı U 7
Çakan A 7
Çiftdoğan C 11

-D-

Demirdöver C 135
Doğanay L 49
Duman S 41
Düşmez D 61, 80

-E-

Eğilmez R 80, 119
Elagöz Ş 93
Elkıran ET 33
Eldem A 1
Eren Ö 46, 127
Ergene Ü 16
Ergür BU 75
Erhan MY 1, 11

Erhan Y 1
Erman Z 85

-F-

Fowler J 16

-G-

Görücü G 37
Göze Aİ 71, 74
Göze F 93
Gülbaş Z 46
Gündoğdu C 85
Güray M 37
Gürsan MŞ 85
Gürsan N 85

-H-

Hillerdal G 57

-I,İ-

Işıksoy S 25, 110
İçöz G 1

-K-

Kabukçuoğlu S 25, 127
Kapkaç M 1
Kılıç H 123
Kılınç N 88
Kırbaş G 88
Kırkalı Z 105
Kıvanç F 93
Kutlu AK 49

-M-

Mungan MU 105

-O-

Okuducu AF. 21

-Ö-

Öner Ü 25, 110
Özalp SS 25
Özbal O 1
Özdedeli E 1
Özdil A 115
Özer E 123
Özkayıkı C 119
Öztürk C 123
Özyurt D 75

-P-

Paşaoğlu Ö 25
Pekdemir M 16
Perçin EF 71
Polat A 80
Puyan FÖ 115

-S-

Sade M 105
Sakarya A 1, 11
Sis B 131
Sönmez Ü 75

-Ş-

Şahin MO 105
Şen S 21, 41
Şener T 127
Şenyiğit A 88

-T-

Tel N 25, 127
Topal AN 37
Tosun B 115
Töz H 41
Tuğyan K 75
Tuncer C 135
Türker M 123
Tüzel E 105

-U-

Ulukuş EÇ 98
Uzunlar AK 88

-V-

Vardareli E 110
Veral A 7

-Y-

Yalçinkaya Ü 49
Yaldız M 88
Yaşar B 25
Yıldız C 41
Yılmaz S 110
Yılmazbayhan D 53

-Z-

Zekioğlu O 11, 21, 41