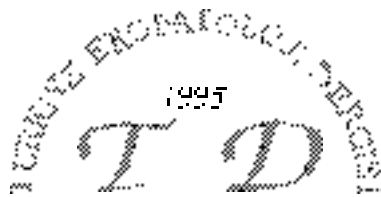


ISSN - 1300 - 7939

# Türkiye Ekopatoloji Dergisi

*Turkish Journal of Ecopathology*



Cilt 8  
Volume 8

Sayı 3-4  
Number 3-4

Temmuz-Ekim 2002  
July-October 2002

# Türkiye Ekopatoloji Dergisi

*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**

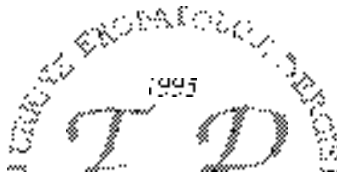
Prof. Dr. Canan Alatlı (İstanbul)  
Prof. Dr. Çiçek Bayındır (İstanbul)  
Doç. Dr. Ümit Bayol (İzmir)  
Prof. Dr. Tülay Canda (İzmir)  
Prof. Dr. Ferhunde Dizdaroğlu (İstanbul)  
Prof. Dr. Reyhan Eğilmez (Mersin)  
Prof. Dr. Cemil Ekinci (Ankara)  
Prof. Dr. Selim Ereku (Ankara)  
Prof. Dr. Yıldız Erhan (İzmir)  
Prof. Dr. Gülçin Erseven (İstanbul)  
Prof. Dr. Fahrettin Göze (Sivas)  
Prof. Dr. Cemal Gündoğdu (Erzurum)  
Prof. Dr. Yücel Güngen (Ankara)  
Prof. Dr. Özden Günel (İzmir)  
Prof. Dr. Gültekin Kaner (İstanbul)  
Prof. Dr. Ali Rıza Kandiloğlu (Manisa)  
Prof. Dr. Gülşen Kandiloğlu (İzmir)  
Prof. Dr. Gamze Mocan Kuzey (Ankara)  
Prof. Dr. Leyla Memiş (Ankara)  
Prof. Dr. Mehmet Özyaydın (Diyarbakır)  
Prof. Dr. Gülşen Özbay (İstanbul)  
Doç. Dr. Erdener Özer (İzmir)  
Prof. Dr. Yavuz Özoran (Trabzon)  
Prof. Dr. İbrahim Öztekin (İstanbul)  
Prof. Dr. H. Uğur Pabuççuoğlu (İzmir)  
Prof. Dr. Şevket Ruacan (Ankara)  
Prof. Dr. Aydın Sav (İstanbul)  
Prof. Dr. Lema Tavlı (Konya)  
Prof. Dr. Nilüfer Tel (Eskişehir)  
Prof. Dr. İlhan Tuncer (Adana)  
Prof. Dr. Gül Yüce (İzmir)

Prof. Dr. Ümit D. Acar (İzmir)  
Prof. Dr. Atila Akkoçlu (İzmir)  
Prof. Dr. M. Niyazi Alakavuklar (İzmir)  
Prof. Dr. M. Nuri Arda (İzmir)  
Prof. Dr. İbrahim Astarçioğlu (İzmir)  
Prof. Dr. Altınay Bilgiç (İzmir)  
Prof. Dr. İbrahim Cüreklibatır (İzmir)  
Prof. Dr. Oğuz Dicle (İzmir)  
Prof. Dr. Oktay Ergene (İzmir)  
Prof. Dr. Mehmet Füzün (İzmir)  
Prof. Dr. Özcan Gökçe (Aydın)  
Prof. Dr. Hüseyin Gülay (İzmir)  
Prof. Dr. E. Metin Güner (İzmir)  
Prof. Dr. Ali Günerli (İzmir)  
Prof. Dr. A. Tahsin Güneş (İzmir)  
Prof. Dr. Ataman Güre (İzmir)  
Prof. Dr. Ömer Harmancıoğlu (İzmir)  
Prof. Dr. M. Tahir Hatiboğlu (Ankara)  
Prof. Dr. Hasan Havıçioğlu (İzmir)  
Prof. Dr. İsmet Kan (Bursa)  
Prof. Dr. Emin Kansu (Ankara)  
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. Faik Sarılioğlu (İzmir)  
Prof. Dr. Serdar Saydam (İzmir)  
Prof. Dr. Güldame Saygı (Sivas)  
Prof. Dr. Esin Emin Üstün (İzmir)  
Prof. Dr. Emel Tümbay (İzmir)

**Bu sayının danışma kurulu - Advisory board of this issue**

Prof. Dr. Özden Anal  
Prof. Dr. Ali Barutçu  
Prof. Dr. M. Şerefettin Canda  
Prof. Dr. Tülay Canda  
Doç. Dr. Eray Dirik  
Prof. Dr. Cemil Ekinci  
Prof. Dr. Ali Günerli  
Prof. Dr. Ataman Güre  
Doç. Dr. Eyüp Hazan

Prof. Dr. Salih Kavukçu  
Prof. Dr. Ziya Kırkalı  
Prof. Dr. Meral Koyuncuoğlu  
Prof. Dr. Gamze Mocan Kuzey  
Doç. Dr. M. Uğur Mungan  
Doç. Dr. Erdener Özer  
Prof. Dr. H. Uğur Pabuççuoğlu  
Prof. Dr. Sülen Sarıoğlu  
Doç. Dr. Osman Yılmaz



Cilt 8  
Volume 8

Sayı 3-4  
Number 3-4

Temmuz-Ekim 2002  
July-October 2002

**Türkiye Ekopatoloji Dergisi - Turkish Journal of Ecopathology**

**ISSN 1300 - 7939**

**Sahibi - Owner**

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

**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) 412 34 02 - 412 34 03, (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 - 2003

Yayın yönetmeninden;

1995'den bu yana düzenli olarak yayınlanan *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* (TEPD / TJEP) 8. Cildinin son sayılarını tamamlamıştır: "Tr Ekopatol Derg / Tr J Ecopathol 2002; 8(3-4): 47-128.

TEPD'nin bu sayısında 8 araştırma, 5 olgu sunumu ve 3 derleme makalesi vardır. Araştırma makalelerinin 2'si deneysel, 2'si immün dokü kimyasal çalışma, 1'er tanesi de ince iğne aspirasyon biyopsisi, otopsi çalışması, histopatolojik çalışma ve "ailesel akdeniz ateşin" konusundaki klinik bir çalışmadır. Olgu sunumları 5 adettir; "memenin histositoid karsinomu", "mesanede prostatik epitelyal polip", "mandibula anevrizmal kisti", "Fournier gangreni" ve "Williams sendromu" konularını içermektedir. Ayrıca "yer çekiminin sperm hücrelerine etkisi" ni inceleyen bir derleme, "Avrupa'da tıpta uzmanlık öğrencilerinin örgütlenme modelini" inceleyen bir yazı ile, dergilerimizin "standart" ve "indekslenme" sorunlarını inceleyen ve tarafı mca yazılmış bir makale vardır.

Araştırma makalelerinden 1'i ile olgu sunumlarından 1'i İngilizce yazılmıştır. Makalelerin geldiği merkez açısından dağılımı şöyledir: Araştırma makaleleri: İzmir (3), Kayseri (1), Bursa (1), Antalya (1), Eskişehir (1), Manisa (1). Olgu sunumları; Elazığ (1), Manisa (1), Denizli (1), Edirne (1), İzmir (1). Derleme ve inceleme yazısı; İzmir (3). Ayrıca ICD-0'nun Türkçe versiyonunun tanıtımına ilişkin yazı vardır.

Tr Ekopatol Derg'nin bu sayısının çıkmasında emeği geçen herkese, özellikle bilimsel danışmanlık görevini üstün bir biçimde yapan meslektaşlarımıza, basım işlerinde değerli katkılarından dolayı META Basım ve Olcay Sütüven'e içten teşekkürlerimi sunarım.

2003 yılının dünyamıza barış ve huzur getirmesini diler saygılarımı sunarım.

Aralık 2002, Güzelbahçe - İzmir

Prof. Dr. M. Şerefettin Canda

Derginin bu sayıdaki danışmanları: Özden Anal, Ali Barutçu, M. Şerefettin Canda, Tülay Canda, Eray Dirik, Cemil Ekinci, Ali Günerli, Ataman Güre, Eyüp Hazan, Salih Kavukçu, Ziya Kırkalı, Meral Koyuncuoğlu, Gamze Mocan Kuzey, M. Uğur Mungan, Erdener Özer, H. Uğur Pabuççuoğlu, Sülen Sarioğlu, Osman Yılmaz.

İÇİNDEKİLER - CONTENTS

ARAŞTIRMA - RESEARCH

<b>Sıçanlardaki diatrizoate nefrotoksisitesinde n-acetylcysteine etkisinin histopatolojik olarak incelenmesi</b> Histopathologic investigation of the effect of n-acetylcysteine in diatrizoate-induced nephrotoxicity in rats <i>H.A. Bağrıyanık, N. Tuğyan, Z. Buldan</i> .....	47
<b>Deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanların böbrek glomerül değişikliklerine E vitamininin antioksidan etkisinin araştırılması</b> The assessment of antioxidant effect of vitamin E on kidney glomerule changes in the experimental induced diabetes in rats <i>I. Tekmen, G. Erbil, Ü. Sönmez</i> .....	54
<b>Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi ile tanı alan metastatik tümörler (6 olgu)</b> Metastatic tumors in fine-needle aspiration biopsy of the thyroid (6 cases) <i>I. Soyuer, S. Soyuer, Ö. Canöz, F. Bayram</i> .....	59
<b>İnvaziv meme kanserlerinde laminin ve nm23 immün reaktivitesinin prognostik değeri</b> Prognostic value of laminin and nm23 immunoreactivity invasive breast carcinomas <i>U. Yalçınkaya, A.K. Kutlu</i> .....	63
<b>Preeklampside termdeki plasentalarda PCNA indeksi ve bcl-2 onkogen ekspresyonu ilişkisinin araştırılması</b> Evaluation of the relationship of PCNA index and bcl-2 oncogene expression in preeclamptic term placentas <i>G.O. Elpek, Ş. Karaveli, N. Keleş</i> .....	69
<b>Hidrops fetaliste otopsinin değeri ve 27 olgunun incelenmesi</b> Value of autopsy in hydrops fetalis and examine 27 cases <i>S. Kabukcuoğlu, K. Bilirici, N. Tel. O. Eren, T. Şener, M. Tanır</i> .....	74
<b>Endometrioziste atipinin değerlendirilmesi</b> Evaluation of atypia in endometriosis <i>A.R. Kandiloğlu, O.A. Nalbant, O. Baştürk, A. İşisağ</i> .....	79
<b>Is the age of diagnosis of the familial Mediterranean fever different among the children living in urban and rural areas?</b> Kentsel ve kırsal yörede yaşayan çocuklarda ailesel Akdeniz ateşinin tanı yaşı farklı mı? <i>A. Soyulu, M. Türkmen, S. Kavukçü</i> .....	84
<b>OLGU SUNUMU - CASE REPORT</b>	
<b>Memenin histiositoid karsinomu (Olgu sunumu)</b> Histiocytoid carcinoma of the breast (A case report) <i>B. Çobanoğlu, O. Doğru, M.R. Özercan</i> .....	88
<b>Mesane de prostatik epitelyal polip (Olgu sunumu)</b> Prostatic epithelial polyp in bladder (Case report) <i>A.R. Kandiloğlu, O. A. Nalbant, C. Büyüksü</i> .....	92
<b>Mandibula'da anevrizmal kemik kisti (Olgu sunumu)</b> Aneurysmal bone cyst of the mandible (A case report) <i>M. Akbulut, N. Çolakoğlu, N. Şen, S.E. Düzcan, F.N. Ardıç</i> .....	95
<b>Fournier gangreni ve süperomediyal uyluk fasyakütan flebi ile rekonstrüksiyonu (Olgu sunumu)</b> Fournier's gangrene and reconstruction with superomedial thigh fasciocutaneous flap <i>H. Top, C. Güler, E. Tüzel</i> .....	99
<b>Surgical correction of congenital supra-avalvular and valvular aortic stenosis in Williams syndrome</b> Williams sendromunda konjenital supra-avalvüler ve valvüler aort darlığının cerrahi girişimi ile düzeltilmesi <i>A.C. Erdal, H. Çatalyürek, E. Silistreli, H.I. Algın, B. Kabakçı, U. Açıknel</i> .....	104
<b>Yerçekiminin sperm hücresi ve testiküler fonksiyon üzerine etkisi</b> The effect of gravity on sperm cell and testicular function <i>E. Ok, D. Ozyurt, Z. Budan</i> .....	107
<b>Avrupa'da tıpta uzmanlık öğrencilerinin bir örgütlenme modeli olarak Avrupa Üroloji Asistanları Topluğu</b> European Society for Residents in Urology (ESRU) as a model of European Resident Organization <i>A.E. Canda</i> .....	110
<b>Dergilerimizin uluslararası standartlara uygunluğu ve indekslenme sorunları</b> The problem of the index and relation of the medical journals to de international standards in Turkey <i>M.Ş. Canda</i> .....	117
<b>Uluslararası hastalık sınıflandırması: Onkoloji UHS-0</b> International Classification of iseases for: Oncology ICD-0 <i>M. Canda</i> .....	121
<b>İçerik</b>	
<b>Registry</b> .....	123
<b>Dizin</b>	
<b>Index</b> .....	127

# Sıçanlardaki diatrizoate nefrotoksisitesinde n-acetylcysteine etkisinin histopatolojik olarak incelenmesi

## Histopathologic investigation of the effect of n-acetylcysteine in diatrizoate-induced nephrotoxicity in rats

H. Alper Bağrıyanık<sup>1</sup>

Nüket Tuğyan<sup>2</sup>

Zişan Buldan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İnciraltı-İzmir

<sup>2</sup>İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı, Yeşilyurt-İzmir

### Özet

**Giriş ve amaç:** Radyokontrast maddelere (RKM) bağlı nefrotoksisitenin önlenmesi oldukça güçtür ve çeşitli risk faktörlerinin varlığında oldukça sık sorun yaratır. Son zamanlarda çeşitli nedenlere bağlı nefrotoksisitenin n-acetylcysteine (NAC) kullanılarak önlenmesini araştıran çalışmalar yapılmaktadır. Biz de RKM nefropatisine model oluşturan böbrek fonksiyonları azalmış ya da bozulmuş sıçanlarda diatrizoate ile oluşabilecek olası nefrotoksisitede, NAC'ın böbrek üzerine etkilerini histopatolojik olarak araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamızda 21 adet 200-250 gr olan erkek Wistar Albino sıçanlar kullanıldı ve 3 gruba (n=7/grup) ayrıldı. RKM+NAC grubuna (3. grup) 1. ve 2. günler peroral n-acetylcysteine verirken, kontrol (1. grup) ve RKM grubuna (2. grup) %0.9'luk SF aynı miktarda peroral verildi. Son dozdan itibaren 3. gün bütün sıçanlar 24 saat susuz bırakıldı. 4. gün kontrol grubu hariç diğer gruplara diatrizoate (Urografin flk %76) 3 gr/kg i.v. tek doz femoral venden verildi. Kontrol grubuna eşit miktar %0.9'luk SF i.v. verildi. Diatrizoate'nin verilmesinden 48 saat sonra denekler sakrifiye edildi. Alınan böbrek dokuları Hematoksilin-Eozin ve Periodic Acid Schiff (PAS) ile boyanarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Bütün gruplarda mononükleer hücre infiltrasyonu ve tubuler hücre vakuolizasyonu yönünden değerlendirildiğinde NAC verilen grupta nefrotoksisiteyi önlemede istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). PAS ile boyanan doku örnekleri incelendiğinde, tubuluslarda ve glomerüllerde bazal membranın korunduğu gözlemlendi.

**Sonuç:** Diatrizoate verilerek oluşturulan nefrotoksisitede NAC'ın koruyucu olabileceği düşüncesindeyiz.

**Anahtar sözcükler:** Radyokontrast madde, diatrizoate, n-acetylcysteine, deneysel çalışma

### Summary

**Introduction/Purpose:** Radiocontrast-induced (RCI) nephrotoxicity is difficult to prevent. There are variable risk factors related with this toxicity. In different clinical investigations n-acetylcysteine (NAC) is one of the recently used agents for this problem. In our study by histopathologic examination, we aimed to reveal the NAC's effects on diatrizoate induced nephropathy in rats which reduces or corruptes kidney functions.

**Material and methods :** We used 21 male 200-250 gr Wistar Albino rats which were divided in to 3 groups(n=7/ group). First group was the control group, second group was RCI nephrotoxicity group, third group was NAC+RCI group. The third group was pretreated with NAC which was given on the first and the second days and first and second group were given %0.9 saline at same amount perorally. After the last dosage, on the third day all rats dehydrated for 24 hours. On the fourth day second and third groups are injected diatrizoate (Urografin flk %76) 3 gr/kg i.v. from femoral vein. The control group was injected saline i.v. by the same way. The experimental study was finished 48 hours following the diatrizote injection and all rats were sacrificed. The sections of kidney tissue slides were histopathologically stained by Hematoxylen Eozin and Periodic Acid Schiff and evaluated.

**Results:** In all groups the mononuclear cell infiltration and tubular cell vacuolization were evaluated. In RCM+NAC group NAC was found statistically significant in preventing nephrotoxicity (p<0,05). The tubules and glomerular basalmembranes were intact in PAS staining.

**Conclusion:** We think that diatrizoate induced nephrotoxicity may be prevented by using NAC.

**Key words:** Contrast media, diatrizoate, n-acetylcysteine, experimental investigation

**D**iatrizoate, radyokontrast maddeler içinde yaygın olarak kullanılan, yüksek ozmolariteli, konvansiyonel bir RKM'dir. RKM'lerin birçok yan etkileri vardır. Bunlardan en önemlilerinden biri de akut böbrek yetmezliğidir. Bu yan etkiler, hastanın hastanede kalış süresinin uzamasına, tedavi maliyetinin artmasına neden olduğu gibi, bazen de ölümcül olabilmektedir. RKM'ye bağlı akut böbrek yetmezliğinin görülme sıklığı risk faktörlerinin varlığında artabilmektedir (1-5). Sistemik ve böbrek dolaşımı normal olan deney hayvanlarında, RKM'lere bağlı böbrek yetmezliği gelişmemiştir. Konjestif kalp yetmezliğinin indüksiyonu, böbrek alanının küçültülmesi, tuz depleasyonu, hiperkolesterolemi, nitrik oksit (NO) ve prostaglandin sentezinin inhibisyonu gibi faktörlerin uygulandığı hayvanlarda ise böbrek yetmezliği oluşmuştur (1). RKM'lere bağlı böbrek yetmezliğinin önlenmesi oldukça güçtür. Bu amaçla yapılan son zamanlardaki çalışmalarda etkili olabilecek bir ilaç henüz bulunmamakla birlikte, pekçok ilaç denenmektedir (6-9).

N-acetylcysteine (NAC), tiyol grubu içeren bir antioksidandır ve birçok pulmoner hastalıkta mukolitik olarak, asetaminofen zehirlenmelerinde de antidot olarak kullanılır. Yakın zamanlarda deneysel ve klinik olarak indüklenen kalp, böbrek, akciğer ve karaciğer iskemi-reperfüzyon sendromlarında oluşan çeşitli toksik etkiler üzerinde iyileştirici etkisi olduğu gözlenmiş ve başarılı bulunmuştur. Bu sendromların herbirinde, n-acetylcysteine'in bir serbest radikal süpürücüsü veya hücrenin redüksiyon kapasitesini arttıran bir reaktif sülfidril bileşiği gibi etki ederek oluşturduğu düşünülmektedir. RKM'lerin indüklediği nefrotoksik etkiyi önlemede nasıl etkili olduğu bilinmemekle birlikte aynı mekanizmalarla olabileceği düşünülmektedir (10-13).

Bu çalışmada amacımız, RKM nefropatisine model oluşturan böbrek fonksiyonları azalmış veya bozulmuş sıçanlarda diatrizoate ile oluşabilecek olası nefrotoksistide, NAC'in böbrek üzerine etkilerini histopatolojik olarak incelemektir.

### Gereç ve yöntem

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Birimi'nden (DEÜTFAB) sağlanan

21 adet 200-250 g olan erkek Wistar Albino türü sıçan kullanıldı. Hayvanların bakım ve beslenmesi proje süresince Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'nda 10 gün, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, 20±2°C oda sıcaklığında tutuldu ve dindendirilmiş musluk suyu ve standart pelet yem ile beslendi. Araştırmada deneysel aşamalar 'deneysel etik kurul onayı' alındıktan sonra DEÜTFAB'nde gerçekleştirildi.

Sıçanlar 3 gruba ayrıldı (n=7/grup). 1. grup; kontrol grubu, 2. grup; RKM grubu, 3. grup; NAC+RKM grubu olarak isimlendirildi. NAC+RKM grubuna 1. ve 2. günler peroral gastrik sonda ile n-acetylcysteine (NAC: A8199 Sigma Ultra >%99 (TLC); 100 mg/kg/gün ikiye bölünerek, 0.5 ml geçmeyecek distile su içinde taze hazırlanıp 2x1 verildi. Kontrol ve RKM grubuna %0.9'luk SF peroral gastrik sonda ile aynı miktarda 2x1 verildi. Son dozdan itibaren 3. gün bütün sıçanlar 24 saat susuz bırakıldı. 4. gün RKM gruba ve NAC+RKM grubuna diatrizoate (Urografin flk %76) 3 g/kg i.v. (femoral venden) tek doz verildi (14). Diatrizoate 37°C olacak şekilde intraperitoneal 80 mg/kg ketalar anestezisi ile uygulandı. Kontrol grubuna eşit miktar %0.9'luk SF i.v. verildi. Diatrizoate'nin verilmesinden 48 saat sonra intraperitoneal olarak verilen 90 mg/kg sodyum pentobarbital ile denekler sakrifiye edildi.

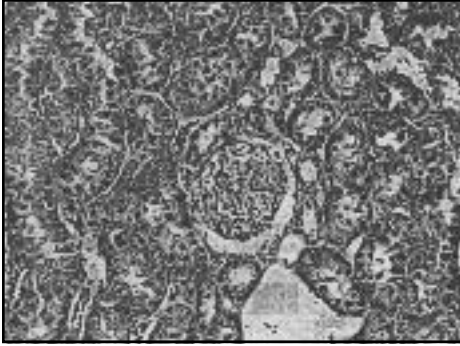
### Nefrotoksik etkilerin değerlendirilmesi

Histolojik değerlendirme, denekler sakrifiye edildikten sonra orta hat insizyonu ile açılan tüm sıçanların sağ böbrekleri fiksasyon için % 10'luk formaldehide alındı. Daha sonra dokulara rutin histolojik işlem uygulanarak parafin bloklara gömüldü ve bloklardan 5 mikronluk kesitler alınarak Hematoxilen-Eozin, Periodic Acid Schiff (PAS) ile boyandı. Boyanma işlemi bittikten sonra preparatlar Olympus BH-2 ışık mikroskobu altında incelenerek görüntüler bilgisayar ortamına aktarıldı ve uygun preparatlardan dijital olarak fotoğrafları çekildi.

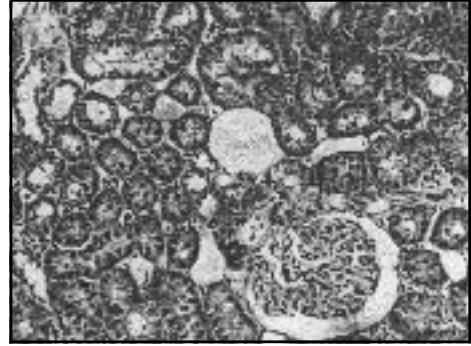
Tablo I'deki ölçütlere göre skorlama yapıldı (15). Elde edilen veriler Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

Tablo I. Değerlendirme ölçütleri (15).

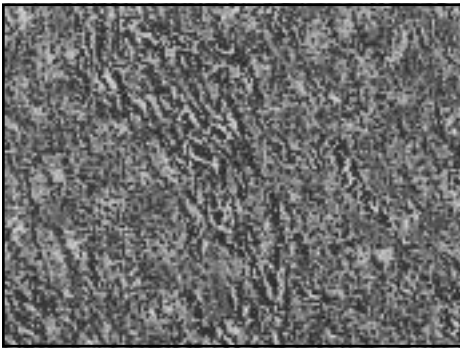
Skor	Görünüm
0	normal
1	eritrosit ekstravazasyonu, mononükleer lökosit (MNL) infiltrasyonu, tubuler hücre vakuolizasyonu, %25'den az.
2	eritrosit ekstravazasyonu, MNL infiltrasyonu, tubuler hücre vakuolizasyonu, %50'den az.
3	eritrosit ekstravazasyonu, MNL infiltrasyonu, tubuler hücre vakuolizasyonu, %75'den az.
4	eritrosit ekstravazasyonu, MNL infiltrasyonu, tubuler hücre vakuolizasyonu, yaygın her alanda.



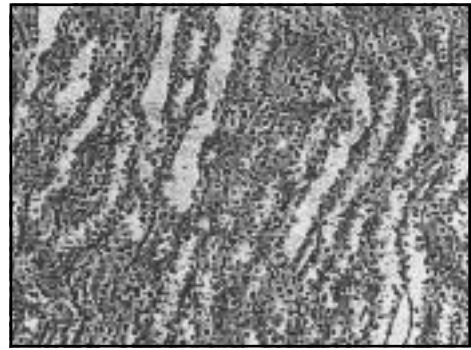
Resim 1. Kontrol grubuna ait böbrek korteks kesiti (H-E X33).



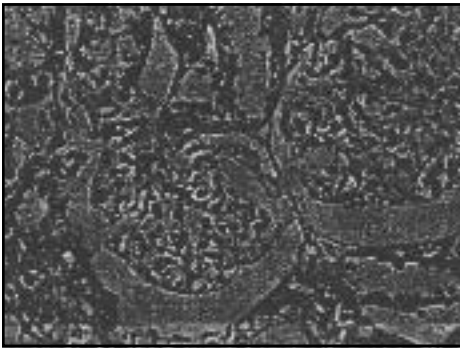
Resim 5. NAC+RKM verilen gruba ait korunmuş böbrek korteks kesiti (H-E X33).



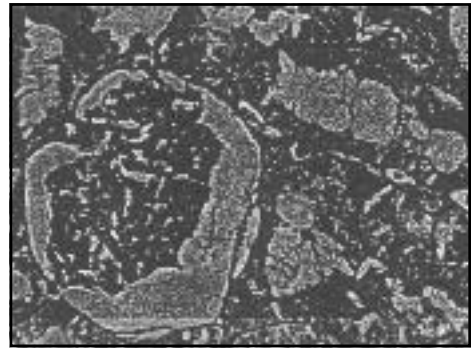
Resim 2. RKM verilen gruba ait böbrek medulla kesitinde intertisel alanda eritrosit ekstravazasyonu (H-E X13.2).



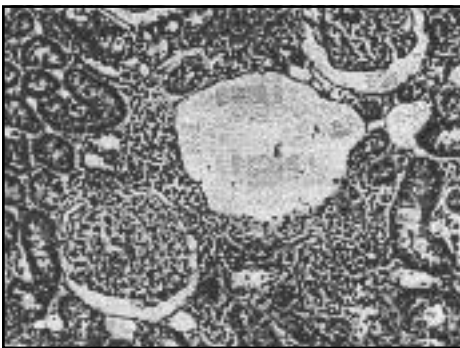
Resim 6. NAC+RKM verilen gruba ait korunmuş böbrek medullakesiti (H-E X33).



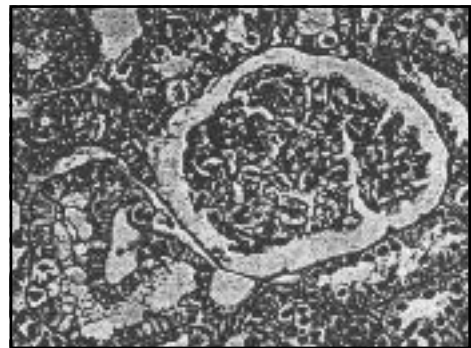
Resim 3. RKM verilen gruba ait böbrek korteksinde tubuler hücre vakuolizasyonu (H-E X66).



Resim 7. RKM verilen gruba ait böbrek korteks kesitinde korunmuş bazal membran (PAS X66).



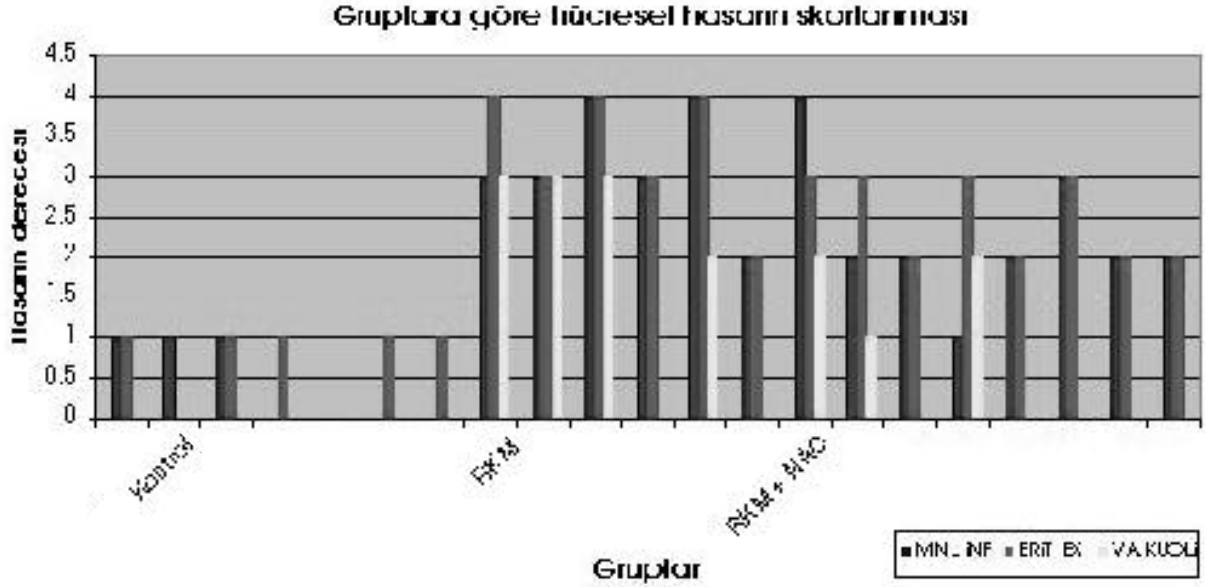
Resim 4. RKM verilen gruba ait böbrek korteks kesitinde mononükleer lökosit infiltrasyonu (H-E X33).



Resim 8. NAC+RKM verilen gruba ait böbrek korteks kesitinde korunmuş bazal membran (glomerulusun idrar kutbu) (PAS X66).

Tablo II. Gruplara göre histolojik bulguların dağılımı (n=sıçan sayısı).

Bulgular	Kontrol (n: 7)	RKM (n: 7)	NAC+RKM (n: 7)
Mononükleer lökosit infiltrasyonu	3	7	7
İntertisyumda eritrosit ekstrasvazasyonu	5	7	7
Tubulus hücrelerinde vakuolizasyon	0	5	2



## Bulgular

Elde ettiğimiz kesitlerin histopatolojik değerlendirilmesinde kontrol grubuna ait sıçanların üçünün böbreklerinde mononükleer hücre infiltrasyonu, beşinde intertisyumda eritrosit ekstrasvazasyonu tespit edilirken tubuler hücrelerde vakuolizasyona rastlanmadı. (Tablo II, Resim 1). Korteksten alınan kesitlerde; glomerüller, tubulusların kıvrıntılı parçaları olan pars kontortalar, Bowman kapsülünün iç ve dış yaprakları normal olarak gözlemlendi.

RKM grubundan elde edilen böbrek dokusu örnekleri incelendiğinde, hepsinde mononükleer hücre infiltrasyonu ve intertisyumda eritrosit ekstrasvazasyonu, beşinde tubuler hücre vakuolizasyonu izlendi (Tablo II, Resim 2-4).

RKM+NAC grubuna ait sıçanların böbrek doku örnekleri incelendiğinde tümünde mononükleer hücre infiltrasyonu ve intertisyumda eritrosit ekstrasvazasyonu gözlenirken sadece ikisinde tubuler hücre vakuolizasyonu bulgusuna rastlandı (Tablo II, Resim 5-6).

Kruskal Wallis Testi ile 3 grup bir arada değerlendirildiğinde sonuçlar mononükleer hücre infiltrasyonu ve tubuler hücre vakuolizasyonu için anlamlı bulunurken

( $p < 0.05$  ve  $p < 0.05$ ), intertisyumda eritrosit ekstrasvazasyonu değerlendirildiğinde anlamsız bulundu ( $p > 0.05$ ) (Tablo II, Grafik 1).

Yalnız diatrizoate uygulanan gruplara ait tüm histolojik bulgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Mononükleer hücre infiltrasyonu, RKM grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0.05$ ). İntertisyumda eritrosit varlığı RKM grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla gözlemlendi ( $p < 0.05$ ). Tubulus hücrelerinde vakuolizasyon RKM grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0.05$ ).

Tubulus hücrelerinde vakuolizasyon; RKM grubunda, RKM+NAC grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0.05$ ).

PAS (Periodic Acid Schiff) ile boyanan tüm doku örnekleri incelendiğinde, tubuluslarda ve glomerüllerde bazal membranın korunduğu gözlemlendi (Resim 7-8).

## Tartışma

RKM'lerin birçok yan etkileri yanında nefrotoksisite, akut böbrek yetmezliği gelişiminde önemli bir etken olarak



kabul edilir. Risk faktörleri bu etkiyi artırmaktadır ve bu yüzden çalışmamızda risk faktörü yaratmak için dehidratasyon sonrası RKM uygulanmıştır.

RKM verilmesi sonrası oluşan proksimal epiteliyal hücre vakuolizasyonu, interstisyel inflamasyon, hücre nekrozu ve artmış enzimüri, RKM'nin böbrek epitel hücre toksisitesinin göstergeleridir. Çalışmamızda ise proksimal epiteliyal hücre vakuolizasyonu, eritrosit ekstravazasyonu ve mononükleer lökosit infiltrasyonu dışında ışık mikroskopik bulgulara rastlanmadı. Yani ışık mikroskopik düzeyde nekroz, fırçamsı kenar ve bazal membran kaybı gözlenmemesi ağır olmayan bir toksisitenin göstergesiydi. RKM'lerin nefrotoksisite yaptığı gösterilmiştir. Bu nedenle daha çok böbrek fonksiyonlarının bozulmasına eşlik eden hastalıkların varlığında, nefrotoksisite oldukça sık sorun yaratan bir durumdur (16-20).

Son yıllarda yapılan hayvan çalışmalarında serbest oksijen radikallerinin böbrek hastalıklarında fizyopatolojik önemi saptanmıştır (21). RKM verilmesi sonrası serbest oksijen radikali oluşumu, çeşitli mekanizmalara bağlı olabilir. İyonik kontrast maddeler, serbest oksijen radikali üretimi ile hiperozmotik özelliklerine bağlı olarak da glomerüler bazal membran ve mezengiyuma lökosit göçüyle doku hasarı oluşturur. Son çalışmalar serbest oksijen radikallerinin sıçanlarda izole glomerül ve mezengiyum kontraksiyonuna neden olduğunu göstermiştir. Bu durum glomerüler filtrasyon katsayısını azaltarak GFR'de azalmaya neden olabilir (22). Diğer mekanizma ise RKM'lerin benzoik asit halkasının doğrudan serbest oksijen radikali oluşumuna neden olabileceğidir. RKM nefropatisi gelişimini engelleyebileceği düşüncesiyle teofilin, kalsiyum kanal blokerleri, dopamin, vazodilatörler, atrial natriüretik peptid, furosemide ve mannitol gibi pek çok ajan denenmiş ancak etkinliği konusunda görüş birliğine varılamamıştır (7-9, 23,24).

NAC'in, patogenezinde glutathione (GSH) azalması olan farklı bir takım hastalıklar için bağımsız tedavi şekli olabileceği ümit edilmektedir (25). NAC, önemli sitoprotektif etkilere sahip olduğu düşünülen bir ajandır. Çünkü hücrel hasarlarda (sepsis, travma, yanıklar, pankreatit, hepatik yetmezlik, hemoraji ve akut myokardial infarktüsünü takiben doku reperfüzyonu ile ilgili) endojen antioksidanların (glutathione: GSH gibi) tükenme ve etkilenmesi çok sayıda serbest radikalın oluşmasına aracılık ettiği yönünde yayınlar vardır. NAC bir oksijen serbest radikal temizleyicisidir. Ayrıca NAC ek antioksidan savunma teorisinde ve tükenen intrasellüler glutathione'nu

yerine koyma yeteneğinde bir glutathione prekürsörüdür (26-36). Son çalışmalar NAC'in sülfidril kaynağı olmasının yanısıra, vazodilatör etkileri de olduğunu ortaya koymaktadır. NAC bu etkilerini NO ile birleşerek daha stabil ve guanilat siklazı daha potent olarak aktive eden bir molekül olan S-nitrosothiol oluşturarak yapar (37,38).

Holt ve arkadaşları erken dönem hepatorenal sendromlu hastalar üzerinde yaptıkları kontrolsüz çalışmada NAC verilmesi ile böbrek fonksiyonlarında düzelme olduğunu bildirmişlerdir (39). Tariq ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada değişen dozlarda siklosporin ve NAC verdikleri sıçan gruplarını karşılaştırdıklarında, yalnızca siklosporin verilen gruplarda BUN ve kreatinin değerlerinde yükselme gözlerken, NAC verilen grupta değişim gözlemediklerini ve siklosporin ile birlikte kullanıldığında NAC'in koruyucu etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde siklosporin kullanımı ile oluşan doku lipid hidroperoksit, konjuge dien düzeylerinde artma ve GSH düzeylerinde azalmayı NAC kullanımı ile gözlemediklerini bildirmişlerdir. Beklendiği üzere histolojik incelemede NAC'ın, siklosporinin oluşturduğu histolojik değişiklikleri engellediği gösterilmiştir (40). Bu araştırmacıların bulgularına benzer olarak bizim çalışmamızda da NAC'ın diatrizoate'ın böbrek üzerinde yarattığı toksik etkileri azalttığı bulunmuştur. Ancak bu çalışmadan farklı olarak, bizim çalışmamızda diatrizoate, toksik ajan olarak seçilmiştir.

Aynı zamanda, RKM'lerin uygulanmasından sonra böbrekte serbest oksijen radikali üretiminin arttığına dair kanıtlar da vardır (6). Superoksit dismutaz ve allopürinol gibi serbest radikalleri azaltan maddelerin infüzyonunun, bu nefrotoksisitede iyileştirici etkilerinin olduğu bulunmuştur (1).

1998 yılında Shaikh ve ark.'nın sıçanlar üzerinde yaptıkları kronik kadmiyum intoksikasyonuna bağlı gelişen hepatorenal toksisitelerinin bir mekanizması olan oksidatif stresin antioksidanlarla önlenmesiyle ilgili yapılar çalışmada NAC yararlı bulunmuştur (41). 1999 yılında aynı araştırmacı ve ark. tarafından sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise, NAC uygulamasının kronik kadmiyum alımına bağlı nefrotoksisiteyi engellediği bildirilmiştir (42). Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde, NAC'ın kadmiyuma benzer şekilde diatrizoate'ın böbrekte yarattığı toksik etkileri azalttığını gördük.

2000 yılında Tepel ve ark. bilgisayarlı tomografi çekilen orta dereceli böbrek yetersizliği olan yüksek riskli bir hasta grubunda, RKM uygulamadan bir gün önce ve

aynı gün birinci gruba NAC (2x600 mg, 2 gün) kontrol grubuna plasebo uygulanmışlardır. Bu çalışmada böbrek fonksiyonlarının belirgin bir biçimde korunduğunu gösterilmiştir (43). Bu klinik çalışmanın sonuçları bizim deneysel çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Manganelli ve arkadaşları, normal hidrasyonu olan kronik böbrek yetmezliği olan hastalar üzerinde rezidüel kalan böbrek fonksiyonlarının korunması için NAC'in etkilerini araştırmışlardır. Hastalar biyokimyasal parametrelerle incelendiğinde oral profilaktik NAC kullanımı ile tek doz, düşük osmolaritede non-iyonik RKM kullanımı sırasında böbrek fonksiyonlarının daha iyi korunduğunu öne sürmüşlerdir (44). Bizim çalışmamızda da RKM tek doz olarak uygulanmıştır. Ancak kullandığımız RKM yüksek osmolariteye sahiptir. Bu nedenle çalışmamızda toksik etkinin daha fazla olacağını bekledik. Bununla birlikte NAC verilen grupta toksik etkilerin daha az olduğunu histolojik olarak gördük.

NAC'in RKM'ye bağlı nefrotoksisiteyi önleyici etkisinin, miyokard infarktüsünde gösterildiği gibi hücreye hasar veren serbest oksijen radikallerini süpürmesi olabileceği, (NO ile kombine edildiği zaman daha stabil ve potent bir vazodilatör olan S-nitrozotiyol formu oluştuğu için) aynı zamanda NO'nun biyolojik etkisini arttırabileceği belirtilmektedir (11). NAC ayrıca, NO sentaz ekspresyonunu arttırır ve kan akımını düzenler. Oksidan maddeler, sinyal transdüksiyon kaskadlarını ve apoptozisi provoke eden hücre ölümüne giden yollara karşı moleküler yanıtı aktive eder. Bu yollar NAC ile inhibe edilmektedir. NAC, oksidan stres altındaki hücrede tamir mekanizmalarını ve hücrenin yaşamını sağlayan yolları indükler (1).

### Sonuç ve öneriler

Böbrek fonksiyonları belirgin olarak azalmış kişilerde uygulanacak RKM'ler, nefrotoksisite açısından yüksek risk oluşturur. Bu nedenle böyle risk grubundaki hastalarda (bu amaçla çalışmamızda dehidratasyonlu sıçan modeli kullandık) nefrotoksisiteyi azaltmak amacıyla NAC'in kullanılabilirliğini düşünüyoruz. Bu çalışmada ulaştığımız diğer sonuç ise, diatrizoate gibi yüksek osmolariteli bir RKM'ye bağlı oluşan nefrotoksisitenin, NAC ile önlenebileceğidir. NAC'in fiyatının düşük, uygulanmasının kolay olması ve yan etkilerinin azlığı gibi nedenlerle de nefrotoksisitenin önlenmesinde seçilme nedeni olabilir. Ancak NAC'in etkilerini ve mekanizma

larını açıklayabilmek için multidisipliner yaklaşım (elektron mikroskopik, farmakolojik ve biyokimyasal yöntemler gibi) ile daha kapsamlı incelenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

### Kaynaklar

1. Safirstein R, Andrade L, Vieira JM. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents: A new use for an old drug. *N Engl J Med* 2000; 20; 343(3): 210-2.
2. Kasuya F, Fukui M, Yanagawa Y, Kimura A, Fujiwara H. Metabolism of an ionic contrast medium and the related agents. *Journal of Chromatography* 2000; B, 746; 25-31.
3. Lancelot E, Idée JM, Couturier V, Vazin V, Corot C. Influence of the viscosity of iodixanol on medullary and cortical blood flow in the rat kidney: a potential cause of nephrotoxicity. *J Applied Toxicol* 1999; 19 (5): 341-346.
4. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, Lautin JL, Braha S, Kadish EG, Sprayregen S. Radiocontrast-associated renal dysfunction incidence and risk factors. *Am J Roentgenol*, Vol 157, 49-58.
5. Deray G. Nephrotoxicity of Contrast Media. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2602-2606.
6. Bakris GL, Lass N, Gaber AQ, Jones JD, Burnett JC Jr. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol* 1990; 258: 115-120.
7. Kurnik BRC, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS. Prospective study of renal atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 674-680.
8. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416
9. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, et al. Exacerbation of radio contrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; 57: 1675-1680.
10. Dzgoeva FU, Musselius SG, Kutyrina IM. New approaches to the pathogenetic therapy and prevention of acute kidney failure related to the use of X-ray contrast agents. *Ter Arkh* 1996; 68(6): 37-40.
11. Arstall MA, Yang J, Stafford I, Betts WH, Horowitz JD. N-Acetylcysteine in combination with nitroglycerin and streptokinase for treatment of evolving acute myocardial infarction: safety and biochemical effects. *Circulation* 1995; 92: 2855-2862.
12. Dimari J, Megyesi J, Udvarhelyi N, Price P, Davis R, Safirstein RL. N-acetyl cysteine ameliorates ischemic renal failure. *Am J Physiol* 1997; 272: 292-298.
13. Weinbroum AA, Rudick V, Ben-Abraham R, Karchevski E. N-acetyl-L-cysteine for preventing lung reperfusion injury after liver ischemia-reperfusion: a possible dual protective mechanism in a dose-response study. *Transplantation* 2000; 69: 853-859.

14. Niu G. Experimental histopathological studies of renal lesions induced by high- or low-osmolality contrast media. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1993; Dec; 60(6): 390-405
15. Klelly KJ, Baird NR, Greene AL. Induction of stress response proteins and experimental renal ischemia/reperfusion. *Kidney Inter* 2001; 59: 1798-1802.
16. Heyman SN, Brezis M, Reubinoff et al. Acute renal failure with selective medullary injury in the rat. *J Clin Invest* 1988; 82: 401-412.
17. Battenfeld R, Khater AER, Drommer W, Guenzel P, Kaup F.J. Loxaglate induced light and electron microscopic alterations in the renal proximal tubular epithelium of rats. *Invest Radiol* 1991; 26: 35-39.
18. Hunter JV, Kind PRN. Nonionic radiocontrast media potential renal damage assessed with enzymuria. *Radiology* 1992; 183: 101-104.
19. Donadio C, Tramonti G, Auner L, et al. Nephrotoxicity and Tubular Effects of Contrast Media. *Contrib Nephrol* 1990; 83: 237-244.
20. Hartmann HG, Braedel HE, Jutzler GA. Detection of renal tubular lesions after abdominal aortography and selective renal arteriography by quantitative measurement of brush border enzymes in the urine. *Nephron* 1985; 39: 95-101.
21. Katzberg RW, Schulman LG, Meggs LG et al . Mechanism of renal response to contrast medium in dogs: Decrease in renal function due to hypertonicity. *Invest Radiol* 1983; 18: 80-84.
22. Puyol R, Duque DI, Obregon L et al. Reactive oxygen species contract is olated glomeruli and cultured mesangial rat cells. *Kidney Int* 1989; 35: 319.
23. Morcos SK, Thomsen HS, Web JAW and Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast medium induced nephrotoxicity: A concensus report. *Eur Radiol* 1999; 9: 1602-1613.
24. Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 177-182.
25. Ruffmann R, Wendel A. GSH Rescue by N-Acetylcysteine. *Klin Wochenschr* 1991 Nov 15; 69(18): 857-62.
26. Henderson A & Hayes P. Acetylcysteine as a Cytoprotective antioxidant in patients with severe sepsis: Potential new use for an old drug. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1086-1088.
27. Bakker J, Zhang H, Depierreux M et al. Effects of N-acetylcysteine in endotoxic shock. *J Crit Care* 1994; 9: 236-243.
28. Grech ED, Dodd NJF, Bellamy CM et al. Free-radical generation during angioplasty reperfusion for acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341: 990-991.
29. Davies SW, Ranjadayan K, Wickens DG et al. Free radical activity and left ventricular function after thrombolysis for acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1993; 69: 114-120.
30. Farb A, Kolodgie FD, Jenkins M et al . Myocardial infarct extension during reperfusion after coronary artery occlusion: pathological evidence. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1245-1253.
31. Kirshenbaum LA, Thomas TP, Randhawa AK et al: Time-course of cardiac myocyte injury due to oxidative stress. *Mol Cell Biochem* 1992; 111: 25-31.
32. Rackow EC & Astiz ME: Pathophysiology and treatment of septic shock. *JAMA* 1991; 266: 548-554.
33. Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD et al: Septic Shock; Pathogenesis. *Lancet* 1991; 338: 732-736.
34. Ferrari R, Alfieri O, Curello S et al: Occurrence of oxidative stress during reperfusion of the human Heart. *Circulation* 1990; 81: 201-211.
35. Blaustein A, Deneke SM, Stolz RI et al: Myocardial glutathione depletion impairs recovery after short periods of ischemia. *Circulation* 1989; 80: 1449-1457.
36. Ceconi C, Curello S, Cargnoni A et al: The role of glutathione status in the protection against ischaemic and reperfusion damage: Effects of N-acetylcysteine. *J Mol Cell Cardiol* 1988; 20: 5-13.
37. Jones AL, Haynes W, Macgilchrist AJ, Webb DJ, Hayes PC. N-acetylcysteine (NAC) is a potent peripheral vasodilator. *Gut* 1994; 35: Suppl 5: 10.
38. Zhang H, Spapen H, Nguyeh DN, Rogiers P, Bakker J, Vincent JL. Effects of N-acetyl-L-cysteine on regional blood flow during endotoxic shock. *Eur Surg Res* 1995; 27: 292-300.
39. Holt S, Goodier D, Marley R, Patch D et al. *Lancet* 1999; 353(23): 294-295.
40. Tariq M, Morais C, Sobki S, Sulaiman MA, Khader AA: N-acetylcysteine attenuates cyclosporin induced nephrotoxicity in rats. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 923-929.
41. Shaikh A Z, Zaman K, Vu TT. Oksidative stress as a mechanism of cadmium-induced hepatotoxicity and renal toxicity and protection by antioxidants. *Oxicology and Applied Pharmacology* 1999; Aug,154, 256-263.
42. Shaikh ZA, Zaman K, Tang W, Vu T. Treatment Cadmium Nephrotoxicity by N-Acetylcysteine. *Toxicology Letters* 1999; 104: 137-142.
43. Tepel M, Giet M, Schwvarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention radiographic contrast agent induced reductions in renal function by N-acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343(3): 180-184.
44. Manganelli B, Golia G, Riviezzo P et al . Effects of N-acetylcysteine to prevent acute decrease in renal function induced by radiocontrast agents. *Am J Cardio*, 2001 Sept 11: TCT-294.

**Yazışma adresi**

Dr. H. Alper Bağrıyanık  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İnciraltı-İzmir  
Tel : 0232 59 59 59 / 45 57  
E-mail: alperbagriyanik@deu.edu.tr

# Deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanların böbrek glomerül değişikliklerine E vitamininin antioksidan etkisinin araştırılması

*The assesment of antioxidant effect of vitamin E on kidney glomerule changes in the experimental induced diabetes in rats*

Işıl Tekmen Güven Erbil Ülker Sönmez

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

## Özet

**Giriş ve amaç:** Sistemik bir hastalık olan diabetes mellitus'ta (DM) ateroskleroz ve böbrek yetmezliği en önemli komplikasyonlardandır. Son yıllarda diyabetin komplikasyonlarının etiolojisinde serbest oksijen radikallerinin rolüne ilgi artmıştır. Önemli bir endojen ve eksojen antioksidan olan E vitamininin başlıca fonksiyonlarından biri, serbest oksijen radikallerinin biyomembranlarda oluşturabileceği lipid peroksidasyonunu önlemek ve hücrel membranların bütünlüğünü korumaktır. Bu çalışmanın amacı, streptozotosin ile deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanların böbrek glomerül değişikliklerine E vitamininin antioksidan koruyucu etkisini araştırmaktır.

**Gereç ve yöntem:** 21 adet sıçan; kontrol, diyabet oluşturulup tedavi edilmeyen ve diyabet oluşturulup E vitamini ile tedavi edilen grup olmak üzere 3 gruba ayrıldı. 2. ve 3. gruptaki sıçanlara tek doz intraperitoneal streptozotosin enjekte edilerek deneysel diyabet modeli oluşturuldu. 8 hafta sonra bu gruplara ait böbrek kesitleri HE ve PAS ile boyandı. Her glomerülün glomeruloskleroz derecesi hesaplandı. Sonuçlar Mann-Whitney U testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** E vitamini ile tedavi edilen grubun böbreklerindeki glomerulosklerozun, tedavi edilmeyen diyabetik gruba göre anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi.

**Sonuç:** Bu çalışmada E vitamininin, erken diyabet evresinde oluşan reverzibl değişikliklere koruyucu etkisi gözlemlendi. Böbrek yetmezliğine gidişin önlenmesinde, erken dönemde E vitamini kullanımının önemli rol oynayacağı kanısındayız.

**Anahtar sözcükler:** Diabetes mellitus, E vitamini, glomeruloskleroz

## Summary

**Intraduction and aims:** The most important complications of diabetes mellitus, a systemic disease, are atherosclerosis and renal insufficiency. In recent years there has been increased interest in the role of oxygen free radicals in the development of diabetic complications. Vitamin E is an important endogenous and exogenous antioxidant. One of its main functions is to preserve the cell membrane by preventing lipid peroxidation of biomembranes by oxygen-free radicals.

The aim of this study is to investigate the antioxidant effect of vitamin E on the changes in glomeruli associated with diabetes experimentally induced by streptozotocin.

**Materials and methods :** Twenty-one rats were divided into three groups, control, non-treated diabetes and a diabetic group treated with vitamin E. The second and third group diabetes was induced by a single intraperitoneal injection of streptozotocin. After eight weeks, kidney sections from the second and third group were stained for HE and PAS. The degree of glomerulosclerosis was assessed. The Mann-Whitney U test was used to compare differences between the groups.

**Results :** There was significantly less glomerulosclerosis in the kidneys of rats treated with vitamin E compared to the untreated group ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** In this study we found that vitamin E was able to protect the glomeruli from the early reversible changes associated with diabetes. We postulate that the early use of vitamin E might play an important role in the prevention of renal insufficiency seen in diabetes.

**Key words :** Diabetes mellitus, vitamin E, glomerulosclerose

**D**iyabetes mellitus; absölu ya da rölatif insülin yetersizliği nedeniyle karbonhidrat metabolizmasındaki düzensizlik, hiperglisemi ve indirekt olarak protein, lipid metabolizmasındaki değişikliklerle belirli sistemik, metabolik bir hastalıktır (1). Diyabetik hastalarda, morbidite ve mortalitede ana neden kardiovasküler komplikasyonlar ve terminal böbrek yetmezliğidir (2- 4). Ateroskleroz ve böbrek yetmezliği diyabetde hala erken ölümün en sık nedenleridir. Son yıllarda birçok patolojide olduğu gibi, diyabetin komplikasyonlarının patogenezinde de serbest oksijen radikallerine ilgi artmıştır (5). Serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu oksidatif hasar "oksidatif stres" olarak tanımlanır ve oksidan üretiminin artması, antioksidan savunma sistemlerinin azalması ile karakterizedir (6-8). Diyabetde, plazma serbest radikal konsantrasyonunun artması ve antioksidan savunmanın azalması oksidatif stresi oluşturmaktadır (6, 7, 9). Diyabetik komplikasyonların etiolojisinde oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı çalışmalarla gösterilmiştir (6, 9).

Önemli bir endojen ve eksojen antioksidan olarak, hücre membranlarının bütünlüğünün korunması E vitamininin başlıca fonksiyonlarından biridir. E vitamini, serbest oksijen radikallerinin biyomembranlarda oluşturabileceği lipid peroksidasyonunu önlemektedir (9- 14).

Diyabetik nefropatinin klinik sendromu ortaya çıkmadan önce glomerül hemodinamiğinde değişiklikler olmaktadır. Erken diyabet evresinde oluşan bu değişiklikler reverzibildir. Uygun tedavi yöntemleriyle giderilmedikleri takdirde, yıllarca sürebilen ara devreye girilir. Bazal membran ve mezangyumda reaktif, morfolojik bozukluklar oluşur. 10-15 yıl sonra böbrek yetmezliğinin başlamasıyla son evreye girilir (15).

Bu çalışmada, streptozotosin ile deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanların böbrek glomerül değişikliklerine E vitamininin antioksidan koruyucu etkisi araştırılmıştır.

## Gereç ve yöntem

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında gerçekleştirildi. Bu çalışmada, ağırlıkları 260-300 gr olan erkek Wistar sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar, herbiri 7 sıçandan oluşan 3 gruba ayrıldı.

1. grup: kontrol grubu.
2. grup: diyabet oluşturulup tedavi edilmeyenler.
3. grup: diyabet oluşturulup E vitamini ile tedavi edilenler.

Tüm sıçanların deney öncesi kan şekeri ölçüldü. Diyabet oluşturulacak 2. ve 3. grup sıçanlara tek doz 65 mg/kg streptozotosin, 1. gruba ise aynı miktarda serum fizyolojik intraperitoneal olarak enjekte edildi (16). Streptozotosin enjeksiyonundan 48 saat sonra kuyruk veninden alınan kan ile 2. ve 3. grup sıçanlarda diyabet oluştuğu doğrulandı. 8 hafta süresince, 3.grup sıçanlara intragastrik sonda ile 100 mg/kg/gün E vitamini, 1. ve 2. grup sıçanlara ise aynı miktarda serum fizyolojik verildi (17).

8 haftanın sonunda kan şekeri ve vücut ağırlıkları ölçüldükten sonra ketalar anestezisi altında sıçanlar perfüze edildi. Alınan böbrekler %10'luk nötral formalin ile tespit edildi. DEÜ. Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında rutin histolojik işlem uygulanarak parafin bloklara gömüldü. Alınan kesitler Hematoksilin-Eosin (HE) ve Periodic Acid Schiff (PAS) ile boyandı. Saito ve ark.'nın metodu kullanılarak glomeruloskleroz derecesi hesaplandı (18, 19). PAS ile boyanan böbrek kesitlerinde, her denek için 100 adet rastgele seçilmiş glomerul incelenerek, her glomerulun skleroz derecesi subjektif olarak 0-4 arası derecelendirildi (Tablo I).

Tablo I. Glomeruloskleroz derecesi (18,19).

Derece 0: Değişiklik yok, normal görüntü
Derece 1: Sklerotik bölge glomerulun %25'inden az
Derece 2: Sklerotik bölge glomerulun %25-50'si kadar
Derece 3: Sklerotik bölge glomerulun %50-75'i kadar
Derece 4: Sklerotik bölge glomerulun %75-100'ü kadar

$$\text{Glomeruloskleroz İndeksi} = G\acute{I} = \frac{(1 \times N_1) + (2 \times N_2) + (3 \times N_3) + (4 \times N_4)}{N_0 + N_1 + N_2 + N_3 + N_4}$$

Nx = Her skleroz derecesinin sayısı

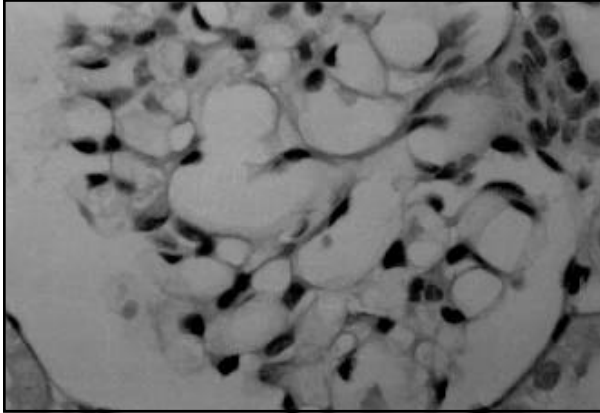
Grupların ortalamaları arasındaki fark, Mann-Whitney U testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

## Bulgular

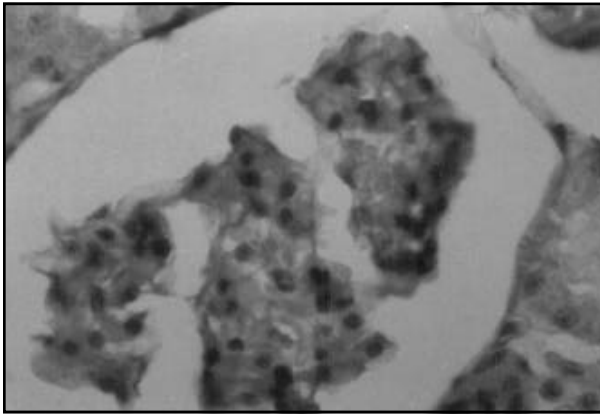
Yapılan histolojik kesitlerde 1. gruba (kontrol) ait böbrekler normal görünümdeydi. Glomerül kesitleri normal olarak değerlendirildi (Resim 1). Glomeruloskleroz indeksi (Gİ), diğer iki gruba göre düşük bulundu (P<0.01), (Tablo I). Deney öncesi ve deney sonu kan şekeri değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmazken (P>0.05), vücut ağırlıklarının deney sonunda arttığı gözlemlendi.

2. grubunun (diyabet) histolojik kesitlerinde yaygın olarak diffuz ve segmental glomeruloskleroz vardı (Resim 2, 3). Glomerüllerde atrofi ve fibrozis oldukça belirgindi. Proksimal kıvrımlı tübüllerde ve distal tübüllerde Armanni-Ebstein lezyonları ve bazı distal tübüllerde dilatasyon gözlemlendi (Resim 4). Glomeruloskleroz indeksi diğer iki gruba göre oldukça yüksek bulundu. Kontrol grubunda normal glomerül (N0) oranı %94 iken, diyabetik grupta %2 olarak hesaplandı. Ciddi sklerotik glomerül (N3, N4) oranı ise kontrol grubunda %0 iken, diyabetik grupta %50 idi (Tablo I). Sekiz haftanın sonunda kan şekerinde artış, vücut ağırlığında azalma saptandı.

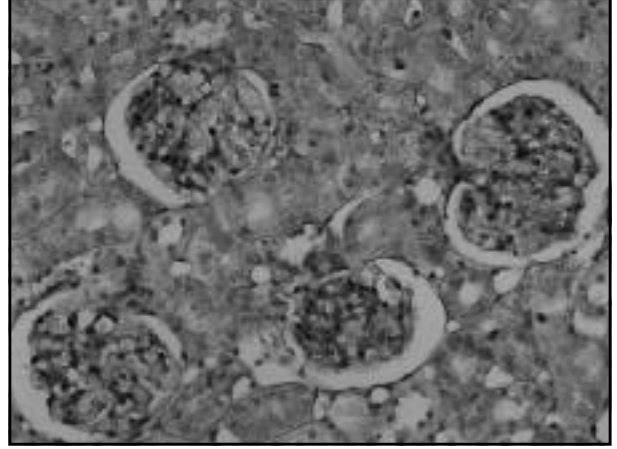
3. grubun (E vitamini verilen diyabetik) histolojik kesitlerinde az sayıda glomeruloskleroz gözlemlense de genel glomerüler yapılar normaldi (Resim 5). Glomeruloskleroz indeksi, kontrol grubuna göre fazla olmasına karşın, ikinci gruba göre belirgin derecede düşüktü. Normal glomerül (N0) oranı; diyabetik grupta %2, E vitamini alan grupta %41 bulundu. Ciddi sklerotik glomerül (N3, N4) oranı diyabetik grupta %50, E vitamini alan grupta ise %1 olarak hesaplandı (Tablo II).



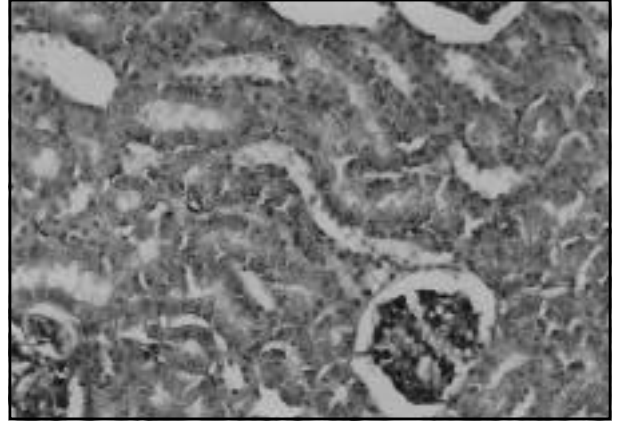
Resim 1. Kontrol grubuna ait glomerul görünümü (PAS X600).



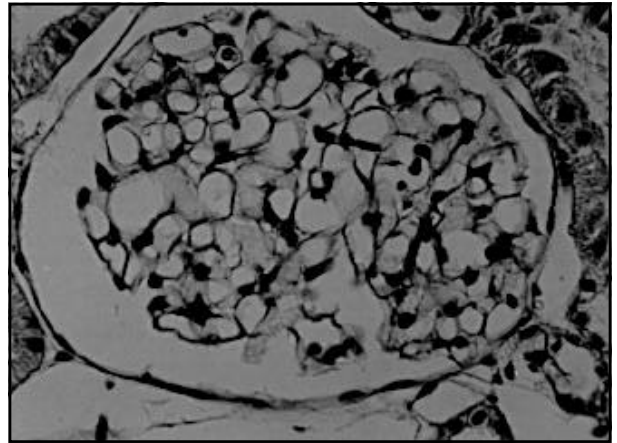
Resim 2. Diyabet grubuna ait diffüz glomeruloskleroz görünümü (PAS X600).



Resim 3. Diyabet grubuna ait segmental glomeruloskleroz görünümü (PAS X200).



Resim 4. Diyabet grubuna ait distal tübüllerde dilatasyon ve Armanni-Ebstein lezyonları (PAS X200).



Resim 5. E vitamini verilen diyabet grubuna ait glomerul görünümü (PAS X400).

Tablo II. Grupların glomeruloskleroz derecelerinin oranları.

Glomeruloskleroz derecesi	Kontrol	Diyabet	Diyabet+E vitamini
N0	%94	%2	%41
N1	%5	%17	%41
N2	%1	%31	%17
N3	0	%45	%1
N4	0	%5	0
Glomeruloskleroz İndeksi	0.08±0.01*	2.34±0.08*	0.80±0.09*

\*: p<0.01 N= Glomeruloskleroz derecesi

## Tartışma

Diabetes mellitus, insülin yokluğu, anormal sentezi ya da etkisiz olması sonucu meydana gelen sistemik bir hastalıktır. Kimyasal diyabete neden olan tek doz intraperitoneal streptozotosin (stz) en çok tercih edilen deneysel diyabet modelidir. Bu çalışmada, daha önce diyabete neden olduğu gösterilmiş olan tek doz 65 mg/kg intraperitoneal streptozotosin kullanılmıştır (16).

Streptozotosin enjeksiyonundan 48 saat sonra kan şekeri yüksekliği meydana gelmektedir (20). Bu çalışmada da daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak streptozotosin enjeksiyonundan 48 saat sonra tüm sıçanlarda kan şekerinin yüksekliği saptanmıştır. Streptozotosin enjeksiyonundan 8 gün sonra akut diyabet, 3 hafta sonra kronik diyabet oluşmaktadır (21).

Rösen ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 5 haftalık diyabet sonrası vücut ağırlığında kontrol ve diyabetik sıçanlar arasında anlamlı bir fark olmadığı halde, sadece 17 hafta ve daha uzun süreli diyabet sonunda anlamlı fark olduğu bildirilmiştir (22). Cortes ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda 4. günden itibaren kontrol grubuna göre anlamlı kilo kaybı gözlenmiştir (23). Çalışmamızda da Cortes ve ark.'nın çalışmasıyla uyumlu sonuçlar elde ettik. Diyabet oluşturulan tüm sıçanlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı kilo kaybı saptadık (p<0.01).

Morel ve ark. (24) ile Karasu ve ark.'nın (25) çalışmalarında E vitamininin diyabetteki kilo kaybına etkisinin olmadığını göstermiştir. Kendi çalışmamızda ise diyabetik gruptaki sıçanların kilo kaybı, E vitamini alan diyabetik gruba göre anlamlı olarak fazlaydı (p<0.01).

Çalışmamızda diyabetik grup ile E vitamini alan diyabetik grubun kan şekerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunmadığı görülmüştür (p>0.05). Bu sonuç daha önce yapılan çalışmalarla uyumludur (17, 22, 24, 25).

Diyabetik nefropati, özellikle IDDM'de oldukça sık rastalanan bir komplikasyon ve başlıca klinik sorundur. Diyabete bağlı glomeruloskleroz artışı çalışmalarla gösterilmiştir (17, 26). Çalışmamızda da Glomeruloskleroz İndeksinin diyabetik grupta anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir.

Diyabetik nefropati gelişiminde klinik seyir 5 evreye ayrılır (27). Birinci evre, klinik sendrom oluşmadan önceki hiperfonksiyon ve hipertrofi evresidir. Bu evrede oluşan değişiklikler reverzibl olduğu için, bu aşamada tanı ve tedavi son derece önemlidir (28). İkinci evre, sessiz evredir. Ana yapısal değişiklik bazal membran kalınlaşması ve mezengiyal genişlemedir. Kapiller bazal membranında belirgin diffüz bir kalınlaşma, nodüller ve diffüz glomeruloskleroz gözlenir. Üçüncü evre, başlangıç diyabetik nefropati evresidir. Mikroalbuminüri görülmeye başlar. Dördüncü evre, belirgin diyabetik nefropati evresidir. Proteinüri oldukça yüksektir. Beşinci evre, üremik evredir. Terminal böbrek yetmezliği sahneye hakimdir (27). Çalışmamızda, E vitamini verilmeyen diyabetik grupta yaygın, diffuz glomeruloskleroz vardı. Tüm mezengiyal alanlar belirgin olarak genişlemişti. Birçok glomerülün vasküler lümeninde belirgin daralma izlendi. Glomerüller yapılar, E vitamini alan grupta ise korunmuştu.

Bu çalışmada, E vitamini verilen diyabetik grupta, tedavi edilmeyen diyabetik gruba göre, Glomeruloskleroz İndeksinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır (p<0.01). E vitamininin damar duvarını koruyucu etkisi yönündeki bu bulgularımız, önceki çalışmalarla uygunluk göstermektedir (17, 22, 24, 25,29).

Sonuç olarak çalışmamız, E vitamininin erken diyabet evresinde oluşan reverzibl değişikliklerin ve bu dönemde tedavi edilmezse, böbrek yetmezliğine gidişin önlenmesinde önemli rol oynadığını desteklemektedir.

## Teşekkür

DEÜTF Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Tülay Canda ve Prof. Dr. Sülen Sarıoğlu'na, Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Dr. Murat Civaner'e katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

**Kaynaklar**

1. Canda Ş, Canda T. Temel Patoloji Sivas Kanser Savaş Derneği Yayınları: 6, Sivas: Dilek Basımevi. 1988; 393-411.
2. King GL, Kunisaki M, Nishi Y, Inoguchi T, Shiba T. Biochemical and molecular mechanisms in the development of diabetic vascular complications. *Diabetes* 1996; 45: 105-108.
3. Zheng F, Striker Ge, Esposito C, Lupia E, et al. Strain differences rather than hyperglycemia determine the severity of glomerulosclerosis in mice. *Kidney Int* 1998; 54: 1999-2007.
4. Ruhe RC, McDonald RB. Use of antioxidant nutrients in the prevention and treatment of type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr* 2001; 20( 5 Suppl): 363S- 369S.
5. Kucharska J, Gvozdjakova A, Stefek M, Sotnikova R, et al. Adaptive changes of antioxidant status in development of experimental diabetes. *Bratisl Lek Listy* 2001;102 (11):515-9.
6. Volkova K, Chorvathova M, Jurcovicova M, Koszeghyova L, Bobek P. Antioxidative state of myocardium and kidneys in acute diabetic rats. *Physiol Res* 1993; 42: 251-255.
7. Giugliano D, Cereiello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19 (3): 257-267.
8. Kenneth B, Beckman KB, Ames BN, et all. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev* 1998; 78 (2): 547-581.
9. Paolisso G, Giugliano D. Oxidative stress and insulin action: is there a relationship? *Diabetologia* 1996; 39: 357-363.
10. Bieri JG, Corash L, Hubbard VS. Medical uses of vitamin E. *The New England J Med* 1983; 1063-1069.
11. Halliwell B. Drug Antioxidant effects. *Drug* 1991; 42 (4): 570-596
12. King GL, Kunisaki M, Nishi Y, Inoguchi T, Shiba T. Biochemical and molecular mechanisms in the development of diabetic vascular complications. *Diabetes* 1996; 45: 105-108.
13. Je HD, Shin CY, Park HS, Huh IH, et al. The comparison of vitamin C and vitamin E on the protein oxidation of diabetic rats. *J Auton Pharmacol* 2001; 21(5-6): 231-6.
14. Garg MC, Bansal DD. Protective antioxidant effect of vitamins C and E in streptozotocin induced diabetic rats. *Indian J Exp Biol* 2000; 38 (2): 101-4.
15. Beler B. Diabetik nefropatinin patogenezinde yeni görüşler ve tedaviye getirdikleri. *Türk Diabet Yıllığı* 1988-1989. İstanbul: Tur Ofset, 1990; 30-46.
16. Vega P, Gaule C, Mancilla J. Comparison of alloxan and streptozotocin induced diabetes in rats differential effects on microsomal drug metabolism. *Gen Pharmacol* 1993; 24 (2): 489-495
17. Lee HS, Jeong JY, Kim BC, Kim YS, Zhang YZ. Dietary antioxidant inhibits lipoprotein oxidation and renal injury in experimental focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1997; 51: 1151-1159.
18. Saito T, Sumithran E, Glasgow EF, Atkins RC. The enhancement of aminonucleoside nephrosis by the co-administration of protamine. *Kidney Int* 1987; 32: 691-9.
19. Kelly DJ, Wilkinson JL, Allen TJ, Cooper ME, et al. A new model of diabetic nephropathy with progressive renal impairment in the transgenic (mRen-2) 27 rat (TGR). *Kidney Int* 1998; 54: 343-52.
20. Cameron NE, Cotter MA. Interaction between oxidative stress and a-linolenic acid in impaired neurovascular function of diabetic rats. *Am J Physiology* 1996; 271: E 471-E 476.
21. Malder H, Ahren B, Sundler F. Islet amyloid polypeptide (amylin) and insulin are differentially expressed in chronic diabetes induced by streptozotocin in rats. *Diabetologia* 1996; 39: 649- 657.
22. Rösen P, Ballhausen T, Bloch W, Addicks K. Endothelial relaxation is dusterbed by oxidative stress in the diabetic rat heart: influence of tocopherol as antioxidant. *Diabetologia* 1995; 38: 1157- 1168.
23. Cortes P, Zhao X, Riser BL, Narins RG. Role of glomerular mechanical strain in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1997; 51: 57- 68.
24. Morel DW, Chisolm GM. Antioxidant treatment of diabetic rats inhibits lipoprotein oxidation and cytotoxicity. *J Lipid Research* 1989; 30: 1827-1834.
25. Karasu C, Ozansoy G, Bozkurt O, Erdoğan D, Ömeroğlu S. Antioxidant and triglyceride- lowering effects of vitamin E associated with the prevention of abnormalities in the reactivity and morphology of aorta from streptozotocin diabetic rats. *Metabolism* 1997; 46 (8): 872- 879.
26. Zheng F, Striker Ge, Esposito C, Lupia E, Striker LJ. Strair differences rather than hyperglycemia determine the severity of glomerulosclerosis in mice. *Kidney Int* 1998; 54: 1999- 2007.
27. Nuhad İ, Bryan B, Piotr S. Renal disease and hypertension in NIDDM. *Kidney Int.* 1999; 55: 1- 28.
28. Mogensen CE, Cshimtihz O. The diabetic kidney. *Med Clin North Am* 1998; 72: 1465-1472.
29. Jachec W, Tomasik A, Tarnawski R, Chwalinska E. Evidence of oxidative stress in the renal cortex of diabetic rats: favourable effect of vitamin E. *Scant J Clin Lab Inves* 2002; 62(1): 81- 8.

**Yazışma adresi**

Yrd. Doç. Dr. Işıl TEKMEK  
 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
 Histoloji- Embriyoloji Anabilim Dalı , İnciraltı-İzmir  
 Tel : 2595959 / 4554 Fax: 2590541  
 E-mail : isil.tekmen@deu.edu.tr



# Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi ile tanı alan metastatik tümörler (6 olgu)

*Metastatic tumors in fine-needle aspiration biopsy of the thyroid (6 cases)*

Işın Soyuer<sup>1</sup>

Serdar Soyuer<sup>2</sup>

Özlem Canöz<sup>1</sup>

Fahri Bayram<sup>3</sup>

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Talas-Kayseri

<sup>1</sup> Patoloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

<sup>3</sup> Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

## Özet

**Giriş ve amaç:** Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) ile tanınan metastatik tümörler tiroid bezinin malign tümör-leri içerisinde çok az görülmektedir (%0.1-0.3). Bununla birlikte daha önce yayınlanmış bir dizide, malignite öyküsü ve tiroid nodülü olan hastalarda bu oranın %17'ye ulaştığı saptanmıştır. Bu çalışmadaki amacımız bölümümüzde TİİAB ile metastatik tümör tanısı konulan olguların değerlendirilmesidir.

**Gereç ve yöntem:** Son iki yılda bölümümüzde incelenen 1468 TİİAB materyali incelendi ve bunların içerisinde metastatik tümör tanılı olanlar yeniden değerlendirildi.

**Sonuçlar:** Bu dönem içerisindeki TİİAB'lerinin altısında (% 0.4) metastatik tümör bulundu. Bu hastaların ikisinde primer odak böbrek parankim karsinomu, birinde plevral mezotelyoma, üçünde ise malign lenfoma idi.

**Tartışma:** Tiroid bezinin ince iğne aspirasyon biyopsilerinin değerlendirilmesinde metastatik tiroid maligniteleri, ayırıcı tanıda düşünülmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Tiroid, metastaz, ince iğne aspirasyon biyopsisi

**T**iroid bezinin metastatik tümörleri, primer tiroid malignitesi izlenimi verebilir ve bu nedenle tanı güçlüğüne yol açar (1-6). Malign tümör öyküsü olan hastalarda tiroid bezinin metastatik tutulma riski primer tiroid tümörü gelişiminden daha yüksektir (1). Öyküsünde malignite tanısı ve tiroid bezinde kuşkulu kitlesi olan hastalarda tiroid bezindeki nodüllerin %17'sinin metastatik, %6'sının ise primer tiroid malignitesi ve kalan olguların

## Summary

**Introduction and purpose:** Metastatic malignancies of thyroid in fine needle aspiration materials are extremely rare (0.1- 0.3 %). In one reported series on patients having prior malignancies associated with a thyroid nodule, it was found that in 17 % of patients the thyroid nodule represented metastatic malignancy. The aim of this study is to evaluate the percentage of metastatic malignancies of thyroid in fine needle aspiration materials at our department.

**Materials and methods:** During the last two years we have evaluated 1468 thyroid fine needle aspiration materials. The cases diagnosed as metastatic malignancies were reevaluated.

**Results:** Six of the 1468 thyroid fine needle aspiration materials were diagnosed as metastatic malignancies. Metastases were from kidney in two cases, from mesothelioma of pleura in one case and from malignant lymphoma in three cases. The percentage of metastatic malignancies were found as 0.4 %.

**Conclusion :** During the evaluation of fine needle aspiration materials of thyroid, metastatic malignancies must be kept in mind in the differential diagnosis.

**Key words:** Thyroid, metastasis, fine needle aspiration biopsy

da benign tanı aldığı bildirilmektedir (3). Bununla birlikte, metastatik tiroid tümörlerinin çoğu ancak otopsi dizilerinde tanınmıştır (7). Örneğin meme kanserli hastaların otopsi dizilerinde tiroid bezine metastaz %9.5 oranında bulunurken, primer bir tiroid malignitesinin bulunma olasılığı %0.1'den azdır (8). Benzer gözlemler akciğer, böbrek kanserli hastalarda malign melanomlu ve malign lenfomalı hastalarda da bildirilmiştir (9).

Tiroid bezine en sık metastaz yapan tümörler; böbrek, akciğer, meme kanserleri, malign melanom ve lenfomadır. Bu dizilerin birkaçında tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) ile tanıya ulaşılmıştır (3,4,6,9-16).

Bu çalışmanın amacı tiroid bezindeki metastatik tümörleri ve TİİAB'nin metastatik tiroid tümörlerinin tanısında önemini ilgili kaynakların ışığında vurgulamaktır.

## Gereç ve yöntem

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinde son iki yıl içerisinde (Ocak/1999-Aralık/2000) TİİAB ile tanı alan tüm hastaların dökümü yapıldı. Bu hastalar içerisinde metastatik tiroid tümörü tanısı verilen hastalara ait klinik bilgiler ve laboratuvar bulguları arşiv dosyalarından elde edildi. Hastaların üçüne klinisyen tarafından üçüne sitopatolog tarafından 22 gauge 20mL' lik enjektör ile TİİAB yapıldı. Tüm materyal havada kurutma yöntemi ile fikse edilerek May-Grünwald-Giemsa ile boyandı. Işık mikroskopundaki incelemeye ek olarak yaymaların bir kısmı 10 dakika süre ile soğuk asetonda tutulduktan sonra immuno sitokimya uygulandı. Aynı hastalara ait doku kesitleri yeniden incelendi.

## Bulgular

Fakültemizde Ocak/1999-Aralık/2000 günleri arasında TİİAB ile tanınan 1468 hasta bulunmaktaydı. Bu hastaların %4'üne (58 hasta) malignite tanısı verildi. Aynı grup içinde metastatik tiroid tümörü tanısı alan altı hasta (%0.4) bulunmaktaydı. Olguların üçüne yüksek gradeli malign lenfoma, ikisine metastatik renal hücreli karsinom son hastaya ise malign mezotelyoma metastazı tanısı verildi.

Malign lenfoma tanısı verilen hastaların ilki 68 yaşında diğeri 48 yaşında kadın hasta idi. Her iki hastada tiroid bezinde ani ortaya çıkan şişlik nedeni ile kliniğe başvurdu ve her ikisinin de yaygın tiroid bezi tutulumuna eşlik eden çok sayıda servikal lenfadenopati bulunmaktaydı. Primer tiroid malignitesi düşünülerek yapılan TİİAB ve lenf bezi İİAB sonuçları yüksek grade malign lenfoma olarak verildi. Her iki hastanın ileri incelemeleri sonucunda mediastinal ve batın içi çok sayıda lenfadenopati ve kemik iliği tutulumu bulundu ve hastalık sistemik kabul edildi. Malign lenfoma tanısı alan diğeri hasta ise pediatri kliniğinde malign lenfoma nedeni ile izlenen 7 yaşındaki erkek çocuktur. Bu hastanın tiroid bezinde ani ortaya çıkan nodülüne TİİAB yapıldı ve yüksek grade

malign lenfoma (lenfoblastik tip) tanısı verildi. Bu hastaların immunositokimya boyamaları B hücre belirleyiciler ile pozitif (+) sonuç verdi.

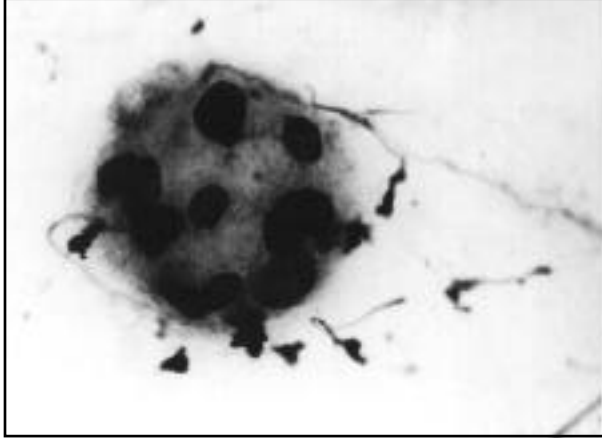
Metastatik renal karsinom tanısı verilen hastaların ilki 78 yaşında erkek, diğeri 56 yaşında kadın hastaydı. Her iki hastanın da benzer klinik ve sito-patolojik görünümüleri bulunmaktaydı. Tiroid bezinde nodüle ek olarak akciğerde yaygın nodülleri ve yumuşak dokuda kitle lezyonları bulunmakta idi. TİİAB' de malign lezyon bulunmakla birlikte tiroidin primer karsinomlarına ait bulgu izlenmedi. Ekzantrik yerleşmiş nukleusları ve vakuollü sitoplazmaları ile metastatik karsinom ve öncelikle böbrek parankim karsinomunu düşünülürdü (Resim 1). Primer odağın böbrek olabileceği düşünülerek hastalar incelendiğinde böbrekte yer alan bir kitle olduğu anlaşıldı ve buradan alınan biyopsiye böbrek parankim karsinomu tanısı verildi.

Son hastamız yaklaşık bir yıldır malign mezotelyoma tanısı ile izlemdeki 48 yaşında erkek hastaydı. Bu hastanın tiroidinde ani ortaya çıkan kitleye TİİAB uygulandı. Nodülden enjektörün içerisine 2,5 cm<sup>3</sup> hacminde saydam koyu kıvamlı materyal geldi. Çok sayıda papiller yapı içeren bu tümörün (Resim 2,3) sitolojik özellikleri tiroid papiller karsinomunda olması gerekenlerden farklıydı. Mezotelyomadan ayırıcı tanı için hastaya diastazlı Periodic-asit Schiff (PAS), Alcian mavisi dokukimyasal boyaları uygulandı ve pozitif sonuç alındı. Materyale uygulanan immün sitokimyasal boyalardan tiroglobülin, B72.3, CEA negatif, kalretinin, keratin ve vimentin (Resim 4) pozitif sonuç verdi. Bu bulgular ile hastanın metastatik malign mezotelyoma olduğu kabul edildi.

## Tartışma

Metastatik tiroid kanserleri tiroid maligniteleri içinde az görülmektedir. Geniş dizilerde bu oran %0.1-24'dir (1,8-10,12). Otopsi materyalinde metastatik tiroid nodülü görülme sıklığı %3-24 arasında değişirken (2) malignite nedeniyle eksutus olanlarda bu oran %5-6 arasındadır (9,11). Kendi dizimizde TİİAB ile saptanan oran %0.4 olarak bulundu.

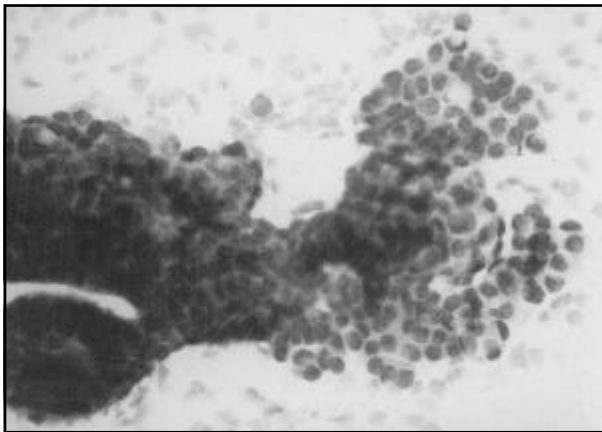
Tiroidin metastatik tümörleri içerisinde İİAB ile tanı alan hasta sayısı çok yüksek değildir. Bu hastaların çoğunluğunda primer odak olarak böbrek parankim karsinomu bulunmuştur (12-14). Kendi olgularımız içerisinde iki hastada primer odak böbrek parankim karsinomunun tiroid bezine metastaz yapması bu gerçeği desteklemektedir. Heffes ve ark., tiroide metastaz yapan böbrek parankim karsinomlarının incelendiği 36 olguluk dizisinde,



Resim 1. Tiroid bezinde renal hücreli karsinom metastazı (MGG X400).



Resim 4. Malign mezotelyoma da vimentin ile kuvvetli sitoplazmik boyanma (X400).



Resim 2 ve 3. Malign mezotelyoma metastazını oluşturan papiller, küresel gruplar halinde düşmüş, tekdüze hücreler (MGG X400).

olguların %36'sında ilk bulgu olarak tiroide metastaz saptamıştır. Bizim olgularımız da da tanıdan sonra böbrek incelendiğinde tümör bulundu. Tiroide saydam hücreli bir tümör görüldüğünde, böbrek parankim karsinomu düşünülmeli ve yapılabiliyorsa immun sitokimya uygulanmalıdır (15).

Metastatik tiroid kanseri olgularının yarısından çoğunda primer kanserin yaygın metastaz gösterdiği ve hastaların ileri evrelerde olduğu görülür (16,17). Kendi hastalarımızın da tümü bu özelliktedir. İleri evre kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada tiroid metastazı oldukça yüksek oranda bulunmuştur (18).

Metastatik tiroid kanserlerine TİİAB ile tanı konulurken primer tiroid kanserlerinden ayırt etmek son derece güç olabilir. Tiroid papiller karsinomu, medüller tiroid karsinomu ya da folliküler tiroid karsinomunda sitolojik bulgular biraz daha özgündür. Bununla birlikte, primer tiroid tümörlerinden küçük hücreli, dev hücreli ya da saydam hücreli olanlar da tanı güçlükleri ortaya çıkabilir. Bu durumda immun dokü kimyasal yöntemlerle kullanılan belirleyiciler sınırlı olmakla birlikte yardımcıdır. Tiroid bezinden kaynaklanan neoplazmlarda iyi diferansiye olan kısımlarda tiroglobülin ile kuvvetli pozitif boyanma gözlenirken undiferansiye ya da anaplastik kısımlarda boyanmanın gücü azalır, özellikle saydam sitoplazmik değişikliklerin olduğu kısımlarda tiroglobülin negatif bulunurken saydam sitoplazmik değişikliklerin olmadığı kısımlarda zayıf boyanma tanıya yardımcı olmaktadır (19, 20).

Malign mezotelyomanın uzak organ metastazı çok seyrek. Kaynaklarda yaygın iskelet sistemi metastazları

olan hastada otopsi incelemesi sırasında tiroid bezindeki metastaz bulunarak yayınlanmıştır (21). Kendi olgumuzun tiroid bezindeki malign mezotelyoma metastazının İİAB ile tanınması da özellik oluşturmaktadır.

Sitolojik olarak primer-metastatik tümör ayırımı yapılamayan bazı olgularda aynı zamanda histopatolojik olarak da ayırım yapılamayabilir. Klinik yaklaşım, görüntüleme yöntemleri ile tüm vücut taramasının yapılması önem

kazanabilir. Tüm bunlara karşın primer odağı saptanmayan olgularda kitlenin opere edilmesi primer odağın bulunması yönünde hastaya bir şans verebilir (9).

Sonuç olarak; TİİAB tiroidin her türlü kuşkulu kitlesinde tanı için yararlı olabilecek özellikle nodüler oluşumlarda ilk başvurulabilecek uygulamadır. Özellikle malignite öyküsü olan hastalarda immuno sitokimyasal yöntemlerle desteklenilen TİİAB primer ve metastatik tümörlerin ayırımında kullanılabilir.

## Kaynaklar

- Shimaoka K, Sokal JE, Pickren J. Metastatic neoplasms in the thyroid gland: Pathological and clinical findings. *Cancer* 1962; 15: 557-565.
- Green LK, Ro JY, Mackay B, Ayala AG, Luna MA. Renal cell carcinoma metastatic to thyroid. *Cancer* 1989; 63: 1810-1815.
- Fanning TV, Katz RL. Evaluation of thyroid nodules in cancer patients. *Acta Cytol* 1986; 30: 572-576.
- Porcell AI, Hitchcock CL, Keyhani-Rofagha S. Use of immunohistochemistry in fine-needle aspiration of thyroid nodules in patients with a history of malignancy. *Acta Cytol* 2000; 44: 393-398.
- Ivy HK. Cancer metastatic to the thyroid: A diagnostic problem. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 856-859.
- Michelow PM, Leiman G. Metastases to the thyroid gland. Diagnosis by aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 1995; 13: 209-213.
- McCabe DP, Farrar WB, Petkov TM, Finkelmeier W, O'Dwyer P, James A. Clinical and pathologic correlations in disease metastatic to the thyroid gland. *Am J Surg* 1985; 150: 519-523.
- Meisser WA, Warren S. Tumors of the Thyroid Gland. In *Atlas of Tumor Pathology. Second series, fascicle 4*. Washington DC: Armed Forces of Pathology. 1969; 121-123, 127-129.
- Chacho MS, Greenebaum E, Moussouris HF, Schreiber K, Koss LG. Value of aspiration cytology of the thyroid in metastatic disease. *Acta Cytol* 1987; 31(6): 705-712.
- Schmid KW, Hittmair A, Öfner C, Tötsch M, Ladurner D. Metastatic tumors in fine needle aspiration biopsy of the thyroid. *Acta Cytol* 1991; 35(6): 722-724.
- Greenebaum RE, Chacho M, Kucas M, Moussouris HF, Schreiber K, Koss LG. The value of aspiration cytology of the thyroid in metastatic disease. *Acta Cytol* 1986; 30: 573-577.
- Linsk JA, Franzen S. Aspiration cytology of metastatic hypernephroma. *Acta Cytol* 1984; 28: 250-260.
- Ericsson M, Biörlünd A, Cederquist E, Ingemansson S, Ackerman M. Surgical treatment of metastatic disease in the thyroid gland. *J Surg Oncol* 1981; 17: 15-23.
- Lasser A, Rothman JG, Galemia VJ. Renal cell carcinoma metastatic to thyroid. *Acta Cytol* 1984; 29: 856-858.
- Heffess CS, Wenig BM, Thompson LD. Metastatic renal cell carcinoma to the thyroid gland. *Cancer* 2002; 95: 1869-78.
- Nakhjavani MK, Gharib H, Goellner JR, Heerden JA. Metastasis to the thyroid gland; a report of 43 cases. *Cancer* 1997; 79: 574-578.
- Kini SR, Smith MJ, Miller JM. Fine needle aspiration cytology of tumors metastatic to the thyroid gland. *Acta Cytol* 1982; 26: 743-747.
- Li SY, Sheu WH, Chang MC, Tang KT, Lee TI, Lin HD. Diagnosis of thyroid metastasis in cancer patients with thyroid mass by fine needle aspiration cytology and ultrasonography. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2002; 65: 101-5.
- Harach HR, Franssila KO. Thyroglobulin immunostaining in follicular thyroid carcinoma: relationship to the degree of differentiation and cell type. *Histopathology* 1988; 13: 43-54.
- Ropp BG, Solomides C, Palazzo J, Bibbo M. Follicular carcinoma of the thyroid with extensive clear-cell differentiation: A potential diagnostic pitfall. *Diagn Cytopathol* 2000; 22(6): 398-399.
- Grellner W, Staak M. Multiple skeletal muscle metastases from malignant pleural mesothelioma. *Pathol Res Pract* 1995; 191: 456-462.

## Yazışma adresi

Dr. Işın SOYUER  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı  
Talas/Kayseri  
e-mail: soyuerisin@yahoo.com

# İnvaziv meme kanserlerinde laminin ve nm23 immün reaktivitesinin prognostik değeri

## *Prognostic value of laminin and nm23 immunoreactivity in invasive breast carcinomas*

Ulviye Yalçinkaya<sup>1</sup>

A. Kemal Kutlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Bursa <sup>2</sup> Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Edirne

### Özet

**Amaç:** İnvaziv meme kanserlerinde laminin ve nm23 immüno-reaktivitesinin prognostik etkisi araştırıldı.

**Yöntem:** Bu çalışma için 1992-2001 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına histopatolojik inceleme amacıyla gönderilmiş meme karsinomu olgularından invaziv lobüler karsinom (İLK) ve invaziv duktal karsinom (İDK) tanısı konmuş, rastgele 25 lenf düğümü (LD) tutulumu olan ve 25 LD tutulumu olmayan toplam 50 olgu seçildi. Yeni kesitler bilinen prognostik faktörler, laminin ve nm23 ile immün dokü kimyasal boyanma özellikleri açısından değerlendirildi.

**Bulgular ve sonuç:** Bilinen prognostik faktörler ile laminin ve nm23 ile boyanma özellikleri arasında yapılan istatistiksel karşılaştırma sonuçlarına göre LD tutulumu olsun olmasın laminin ile boyanma özelliklerinin vasküler invazyonun iyi bir belirleyicisi olarak kullanılabilceği düşünüldü. Ayrıca nm23 ile boyanmanın LD tutulumunun ve özellikle LD(+) olgularda nükleer derecenin (ND) bir göstergesi olabileceği, dolayısıyla da metastaz yapma eğilimini saptayarak prognozun belirlenmesinde yardımcı olabileceği düşünüldü. Çalışmamıza alınan olguların özelliklerinin ve bilinen prognostik faktörlerin dağılımının genelde kaynak bilgiler ile uyumlu olmasına karşın sonuçta tutarlı ve kesin çıkarımlarda bulunabilmek için ileri çalışmaların yararlı olacağı kanısına varıldı.

**Anahtar sözcükler:** İnvaziv meme kanseri, lenf düğümü metastazı, laminin, nm23, prognoz

### Summary

**Objective :** *The effect of immunostaining features of invasive breast carcinoma (IBC) with laminin and nm23 on prognosis were assessed.*

**Materials and methods :** *For this study, 25 lymph node positive (NP) and 25 lymph node negative (NN) IBC cases were selected out of the IBC cases administered for histopathological diagnosis to the Pathology Department of University of Trakya Medical School covering the years 1992-2001. The sections of the specimens were re-evaluated for routine prognostic factors and immunostaining properties with laminin and nm23.*

**Results and conclusions:** *According to the statistical comparison between the routine prognostic indicators and immunostaining features of IBC with laminin and nm23, laminin is found to be a useful indicator of vascular invasion especially in IDCa cases. We also believe that nm23 is a possible indicator of lymph node involvement in all subtypes. But it is especially noteworthy in NP cases where it indicates a possible increase in nuclear grade (NG) and thus helps determining prognosis. We conclude that in order to reach satisfactory results concerning the prognostic value of the factors mentioned above, further studies may prove helpful.*

**Key words :** *Invasive breast carcinoma, lymph node metastasis, laminin, nm23, prognosis*

**M**eme kanserleri tüm dünyada kadınlarda rastlanan en sık malignitedir ve kanserden ölüm nedenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır (1-4). Cerrahi sonrası ortaya

çıkan kozmetik sorunlar ve çözümleri ise sosyal bir sorun oluşturmaktadır. Aksiller lenf düğümü tutulumu en önemli prognostik faktördür. Diğer önemli faktörler arasında

nükleer ve histolojik derece, tümör boyutu, vasküler invazyon varlığı ve in situ komponent varlığı sayılabilir (1-4). Bunların yanısıra prognozu bazı onkosüpresör genler ve bazal lamina komponentleri de etkilemektedir. Konuyla ilgili olarak, en çok üzerinde çalışılan tümör belirleyici proteinler, hücrelerin birbiri ve bazal laminal ile bağlantısıyla ilişkili olan laminin, ve tümör süpresör genlerden olan nm23 olarak öne çıkmaktadır (5,6). Laminin inazyon yapma yeteneği için gerekli bir protein olduğu ve invaziv nitelikli tümör hücrelerinde fazla yapıldığı (2,7,9-11), azalan nm23 seviyeleri ile de metastaz olasılığının arttığı bildirilmektedir (12,13,15-17,19,20,22-25). Bu nedenle, histopatolojik olarak meme kanseri tanısı konmuş, aksiller lenf düğümü tutulumu olan ve olmayan olgularda biyopsi materyalinden hazırlanan kesitlerin immün dokukimyasal yöntemler ile laminin ve nm23 proteinleri yönünden boyanma özelliklerinin belirlenerek rutinde kullanımı olmayan bu proteinlerin yukarıda değinilen prognoz belirleyici parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkilerin olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

### Gereç ve yöntem

Bu çalışma için 1992-2001 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderilmiş meme kanserli olgularından invaziv lobuler karsinom (İLK) ve invaziv duktal karsinom (İDK) tanısı almış olanlardan rastgele 25 LD tutulumu olan ve 25 LD tutulumu olmayan toplam 50 olgu seçildi. Her iki küme için memenin primer tümörünün en iyi izlendiği parafin bloklar seçildi. Bu bloklardan yeniden yapılan kesitler üzerinde, immün dokukimya yöntemi ile laminin (1/20 oranında sulandırılarak, Z 0097, DAKO, Danimarka) ve nm23 (1/100 oranında sulandırılarak, A 0096, DAKO, Danimarka) için boyamalar yapıldı (5, 6). Hazırlanmış olan kesitler prognoza katkısı kabul edilmiş ölçütlerden olan nükleer derece, histolojik derece, vasküler invazyon varlığı, in situ komponent varlığı yanısıra, laminin ve nm23 ile oluşan boyanma paternleri yönünden değerlendirildi. Nükleer derece invaziv lobüler karsinom dışında kalan olgular için Bloom ve Richardson tarafından belirlenen kriterlere göre belirlendi (1-4). Çalışmaya alınan olguların yaş, cins, tümör çapı ve buna bağlı olarak belirlenen T değeri, piyesten diseke edilen lenf düğümü (LD) sayıları ve bunlarda tutulum olup olmadığı çıkarılmış olan raporlardan elde edildi. Vasküler invazyon ve in situ komponent varlığı rutin kesitler incelenerek belirlendi. İmmün dokukimyasal yöntemle laminin ile sitoplazmik boyanma için (-) den (++) e kadar ve nm23 ile sitoplazmik boyanma için ise (-) den (+++) e kadar subjektif değerlendirme sistemi kullanıldı (5, 6).

Elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi için T.Ü.T.F. Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezi'ne ait SPSS for Windows version 8.0 programı (Lisans No: 105192) zemininde duruma göre Ki-kare testi, Fisher kesin ki-kare testi, Spearman korelasyon analizi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Elde edilen  $p \leq 0.05$  olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Spearman korelasyon testi ile elde edilen r değerlerine göre  $0.00 \leq r \leq 0.25$  zayıf korelasyon,  $0.26 \leq r \leq 0.50$  orta derecede korelasyon,  $0.51 \leq r \leq 0.75$  güçlü korelasyon ve  $0.76 \leq r \leq 1.00$  çok güçlü korelasyon varlığı olarak kabul edildi. Elde edilen r değerinin (-) olması korelasyonun ters olduğu şeklinde yorumlandı.

### Bulgular

Bu çalışmaya alınan olguların yaş dağılımı incelendiğinde, LD tutulumu olan grupta ortalama yaş  $49.88 \pm 13.72$  yıl (aralık 25-76 yaş), LD tutulumu olmayan grupta ise  $50.04 \pm 9.84$  yıl (aralık 33-66 yaş) olarak bulunmuştur. Olgular histopatolojik tanılarına göre sınıflandığında ise LD tutulumu olan 25 olgunun 5'i İLK, kalan 20'si ise çeşitli tiplerde İDK, LD tutulumu olmayan 25 olgunun ise 6'sı İLK, kalan 19'u ise yine çeşitli tiplerde İDK olarak sınıflanmıştır.

Olgular LD(+) ve LD(-) diye ayrılmadığında ise histopatolojik olarak 39 u (%78) İDK, kalan 11 i (%22) ise İLK altgruplarında yer almaktadır.

Olgularımızın 20'si T1 (2 cm veya daha küçük), 22'si T2 (2-5 cm), kalan 8'i ise T3 (5 cm üzeri) olarak değerlendirilmiştir. LD(-) olgular daha çok T1 ve T2 dağılımlı iken LD(+) olgular daha çok T2 ve T3 olarak bulunmuştur. Nükleer derece (ND) açısından incelendiğinde olguların 5'i ND 1, 25'i ND 2, kalan 20'si ise ND 3 olarak değerlendirilmiştir. ND 1 olan grupta hiç LD tutulumu izlenmemiştir. Bir diğer parametre olan histolojik derece (HD) değerlendirildiğinde olgularımızın 6'sı HD 1, 14'ü HD 2, kalan 30'u ise HD 3 olarak sınıflandırılmıştır. HD arttıkça LD tutulumu olasılığı da anlamlı şekilde artmış, HD 1 iken hiç LD tutulumu izlenmemiştir. Olgularımızın 25'inde vasküler invazyon görülürken, 25'inde görülmemiştir. Vasküler invazyon özellikle LD(+) olan olgularda saptanmıştır. İn situ komponent olgularımızın 16'sında görülmüştür. Kalan 34'ünde in situ komponente rastlanmamıştır. Östrojen reseptörü (ÖR) açısından incelendiğinde olgularımızın 10'u ÖR(+), 40'ı ise ÖR(-) olarak değerlendirilmiştir. Progesteron reseptörü (PR) ise olgularımızın 13'ünde pozitif olarak değerlendirilirken 37'sinde negatif olarak değerlendirilmiştir.

Olguların LD durumu ile ayrı ayrı laminin ve nm23 ile boyanma özellikleri karşılaştırılmak istendiğinde olgu sayılarının kısıtlı olması ve dağılım özellikleri nedeniyle yalnız nm23 ile istatistiksel analiz yapılabildi (Tablo I). Buna göre nm23 ile kuvvetli boyanan dokular daha az LD tutulumu yapmaktadır ( $p \leq 0.05$ ).

Tablo I. Olguların LD durumu ile nm23 ile boyanma özelliklerinin karşılaştırılması.

		LD Tutulumu		Toplam
		-	+	
nm23	-	4	1	5
	+	4	10	14
	++	6	12	18
	+++	11	2	13
Toplam	25	25	50	

Ki-kare testi ile  $p = 0.006$ , anlamlı.

Laminin ile boyanma özellikleri ile diğer ölçütlerin karşılaştırılması

Olguların laminin ile boyanma yoğunluklarının diğer prognostik faktörlerle karşılaştırılması ve uygun olanlarda bu verilerden yola çıkılarak yapılmış istatistiksel karşılaştırmalar sonucunda LD(+) olguların laminin ile boyanma özellikleri ile vasküler invazyon varlığı arasında güçlü bir korelasyon saptandı ( $r = 0.63$ ,  $p = 0.001$ ). Aynı şekilde LD (-) olgularda da laminin ile boyanma ile vasküler invazyon varlığı arasında çok güçlü bir korelasyon bulundu ( $r = 0.84$ ,  $p = 0.001$ ). Buna göre tüm olgular genelinde lamininin boyanma şiddetindeki artış ile vasküler invazyon görülme oranındaki artış bir paralellik göstermiştir (Tablo II).

Tablo II. Olguların laminin ile boyanmasının vasküler invazyon varlığı ile karşılaştırılması.

	Vasküler İnvazyon	laminin			Toplam
		-	+	++	
LD(+)*	-	1	6	0	7
	+	0	6	12	18
LD(-)**	-	6	12	0	18
	+	0	0	7	7
Toplam	7	24	19	50	

\* Spearman testi ile  $r = 0.63$ ,  $p = 0.001$ , güçlü korelasyon.

\*\* Spearman testi ile  $r = 0.84$ ,  $p = 0.001$ , çok güçlü korelasyon.

nm23 ile boyanma özellikleri ile diğer ölçütlerin karşılaştırılması

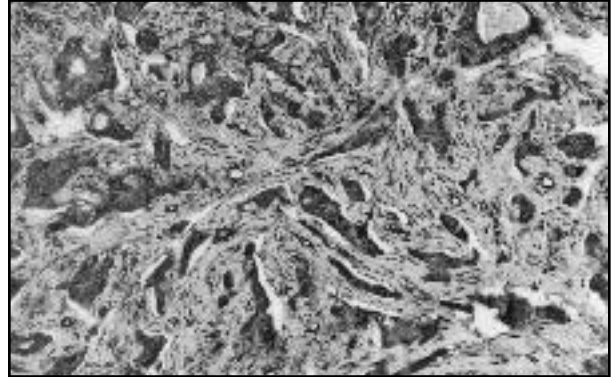
Olguların nm23 ile boyanma yoğunluklarının diğer prognostik faktörlerle karşılaştırılması ve uygun olanlarda bu

verilerden yola çıkılarak yapılmış istatistiksel karşılaştırmalar sonucunda LD(+) olgularda nm23 ile ND arasında güçlü bir negatif korelasyon tespit edilmiştir ( $r = -0.55$ ,  $p = 0.011$ ). Buna göre LD(+) olgularda ND arttıkça nm23 ile boyanma düzeyinde azalma izlendi (Tablo III). LD(-) olgularda ise böyle bir ilişki bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

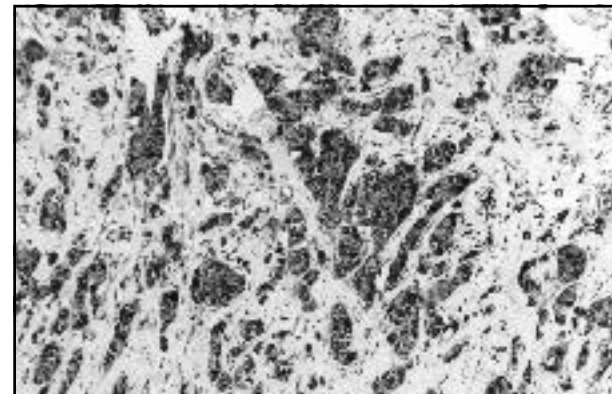
Tablo III. İDK Olgularında nm23 ile ND karşılaştırılması.

	ND	nm23				Toplam
		-	+	++	+++	
LD(+)*	1	0	0	0	0	0
	2	0	4	9	0	13
	3	1	5	1	0	7
LD(-)	1	1	0	2	2	5
	2	3	0	2	7	12
	3	0	1	1	0	2
Toplam	5	10	15	9	39	

\* Spearman testi ile  $r = -0.55$ ,  $p = 0.011$ , güçlü negatif korelasyon.



Resim 1. İnvaziv duktal karsinom olgusunda laminin ile (++) sitoplazmik boyanma (İmmün peroksidaz, X400).



Resim 2. İnvaziv duktal karsinom olgusunda nm23 ile (+++) sitoplazmik boyanma (İmmün peroksidaz, X400).

## Tartışma

Meme kanseri kadınlar arasında maligniteden ölüm nedenleri arasında ön sırada gelmektedir (1-4). Birçok araştırmacı bu hastalığın prognozunu belirlemek için çok sayıda çalışmalar yapmakta ve sonuçlarını bildirmektedir. Tüm bu çabalara karşın, meme kanseri ancak cerrahi sonrası elde edilen bilgilere göre klinik ve patolojik olarak evrelenebilmekte ve prognoz belirlenmeye çalışılmaktadır. Son yıllarda özellikle immün dokükimyasal yöntemlerin iyice gelişmesi ve birçok merkezde rutin kullanıma girmesi ile bu konuda yapılan araştırmalar sayıca hızla artmıştır. Konuyla ilgili olarak en çok üzerinde çalışılan immün dokükimya boyaları hücrelerin birbiri ve bazal lamina ile bağlantısıyla ilişkili olan laminin, ve onko supresör genlerden olan nm23 olarak öne çıkmaktadır. Çalışmamızda adı geçen immün dokükimya boyaları ile meme kanseri dokularının boyanma özellikleri ile rutin prognoz belirlemede kullanılan, klasik denebilecek parametrelerin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırdık.

Meme kanseri genellikle 4.-5. dekatlarda ortaya çıkmaktadır (1-4). Çalışmaya dahil edilen olguların ortalama yaşları ele alındığında LD(+) grupta ortalama yaş 49.88±13.72 yıl (aralık 25-76 yaş), LD(-) grupta ise 50.04±9.84 yıl (aralık 33-66 yaş) olarak bulunmuştur. Buna göre olgularımızın yaş grubu ve ortalaması kaynaklar ile uyumludur.

Lamininin invazyon yapma yeteneği için gerekli bir protein olduğu ve invaziv nitelikli tümör hücrelerinde yapımının arttığı bildirilmektedir (2, 7-10). Laminin aslında vasküler ve epitelyal bazal membranda bulunan ve bu şekilde parankim hücreleri ile bağ dokusunu birleştiren bir proteindir (5). Bu protein ile integrinler ailesinden olan reseptörleri, özel bağlanma yerleri aracılığıyla hücrelerin modülasyonu, tutunması, yayılma ve ilerlemesi üzerinde etkilidir (5, 8). İntegrinler a ve b alt ünitelerinden oluşan geniş bir reseptör ailesidir ve laminin yukarıda anlatılan işlevini bu reseptörler aracılığı ile gerçekleştirir (8). Tümör hücresinin invazyonunun en önemli aşaması bazal membranın penetrasyonudur. Bu nedenle tümör hücrelerinde bulunan laminin reseptörlerinin sayıca artışı agresif bir özelliği göstermektedir (7). Bu reseptörlerin invaziv hücrelerde artmış olduğu, hücrenin bu yolla matriks içinde ilerlediği gösterilmiştir (8). Yine bir bulgu da invaziv özellik sergileyen hücrelerin sitoplazması içinde bulunan laminin miktarının da artmış olduğudur (7, 9-11). Bu artış immün dokükimya yöntemleriyle ko-

layca gösterilebilmektedir. Yayınlarında laminin ile in situ karsinomlarda bazal laminanın düzenli boyandığı, invazyon gözlenen alanlarda ise parçalı boyandığı bildirilmekte ve genellikle boyanma var/yok ve düzenli/düzensiz şeklinde değerlendirilmektedir (7-11). Ülkemizde yapılmış bir çalışmada ise laminin ile sitoplazmik boyanma özellikleri yok, az ve çok olarak değerlendirilmiştir (5). Biz de bundan yola çıkarak çalışmamızda laminin ile boyanmayı (-) den (++) kadar olacak şekilde değerlendirdik.

Çalışmamızda tüm olgular ele alındığında LD tutulumu ile laminin ile boyanma özellikleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Diğer parametreler açısından bakıldığında lamininin LD (+) olan olgularda vasküler invazyon varlığı ile ( $r= 0.63$ ,  $p= 0.001$ ) güçlü bir pozitif korelasyon gösterdiği bulundu. Buna göre LD(+) olgularda laminin ile boyanma yoğunluğu arttıkça vasküler invazyon görülme olasılığı da anlamlı biçimde artmaktadır.

LD(-) olgular ele alındığında laminin ile vasküler invazyon varlığı arasında çok güçlü bir pozitif korelasyon saptandı ( $r= 0.84$ ,  $p= 0.001$ ). Buna göre LD(-) olgularda laminin ile boyanma yoğunluğu arttıkça vasküler invazyon görülme olasılığı da anlamlı biçimde artmaktadır.

Bu sonuçlara göre LD tutulumu olsun olmasın laminin ile boyanma özelliklerinin vasküler invazyonun iyi bir işaretleyicisi olarak kullanılabileceği düşüncesindeyiz. Vasküler invazyon arttıkça metastaz olasılığı artmakta olduğu bilgisinden hareketle laminin ile yoğun boyanan dokuların metastaz eğiliminin artmış olduğu, dolayısıyla prognozun kötü olduğu sonucuna varılabilir kanısındayız.

Bir onkosupresör gen olan nm23 ile ilgili özellikle son yıllarda çok çalışmalar bildirilmektedir (6,12-25). İlk olarak 1988 yılında Steeg ve ark. tarafından bildirilen bu gen sıçanlardan elde edilen melanom hücre kültürlerinde tanımlanmıştır (12). İnsanda 17 inci kromozomda g22 lokalizasyonda bunun benzeri iki gen bulunarak nm23H1 ve nm23H2 olarak adlandırılmıştır. Bunlardan nm23H1 geninin ekspresyonu ile metastaz eğilimi arasında ters ilişki olduğu bildirilmekle beraber (12, 13, 15-17, 19, 20, 22-25) nm23H1 in öngörüldüğünün tersine böyle etkileri olmadığını bildiren yayınlar da vardır (6, 14, 18, 21). nm23H2 geninin ise işlevi henüz belirlenememiştir. Her iki genin etkilerini nükleozit difosfat kinaz (NDP-K) etkili ürünlerle gösterdiği ve bu ürünlerin G proteinine guanidin trifosfat (GTP) temini ile etkili oldukları öne sürül-



mektedir (6). Bir başka olası etki yeri c-myc geninin regülasyonudur (6). Etki mekanizması ne olursa olsun in vitro şartlarda nm23 ile muamele edilen kanser hücrelerinin migrasyon dolayısıyla metastaz yapıcı özellikleri azalmaktadır (13, 14, 25). Bunun nedeninin yeni bazal membran oluşumuna yol açması olduğunu savunanlar olmuştur (17). Genin ekspresyonunun bazı viral enfeksiyonlardan sonra değişiklik gösterebildiği (24), bunun DNA metilasyonu yoluyla olduğu (25) diğer bilgilerdir. nm23 ekspresyon düzeylerinin immün dokümanya ile belirlenmesinin prognoz saptanmasında kullanılması da gündeme gelmektedir. Bazı çalışmalarda nm23 ekspresyonu ile ND arasında (15) ve azalan düzeyleri ile artan metastaz olasılığı arasında (12, 13, 15-17, 19, 20, 22-25) anlamlı ilişkiler bildirilmiştir.

Çalışmamızda da nm23 ile LD tutulumu arasında tüm olgular göz önüne alındığında istatistiksel anlamlı bir ilişki ( $p= 0.006$ ) tespit edildi. Buna göre LD(+) olgularda nm23 daha zayıf, LD(-) olgularda ise daha kuvvetli boyanmaktadır.

LD(+) olgular ele alındığında nm23 ile ND arasında güçlü bir negatif korelasyon bulundu ( $r= -0.55$ ,  $p= 0.011$ ). Buna göre ND arttıkça nm23 ile boyanma derecesi anlamlı biçimde azalmaktadır.

LD(-) olgular ele alındığında ise nm23 ile hiçbir ölçüt arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Buna göre nm23 ile boyanma yoğunluğundaki artışın LD tutulumu olasılığının azalmasının, ayrıca özellikle LD(+) olgularda da ND azalmasının göstergesi olabileceği kanısındayız. Dolayısıyla da nm23 ile boyanma yoğunluğu arttıkça metastaz yapma eğiliminin azaldığı düşüncesindeyiz. Yine de nm23 ile LD(-) olgularda hiçbir parametrenin anlamlı bir ilişki sergilememesi ilginç ve yukarıdaki kanımızı yıpratıcı niteliktedir.

Tüm bu bulgular bir bütün halinde değerlendirildiğinde hastaya radikal cerrahi uygulanmadan da prognozu belirlemek adına aranan prognostik faktör olduğu sanılan bu proteinler ile ilgili bulguların halen tartışmalı olduğu ortadadır. Çalışmamıza alınan olguların özelliklerinin ve bilinen prognostik faktörlerin dağılımının genelde kaynak bilgiler ile uyumlu olmasına karşın sonuçta tutarlı ve kesin çıkarımlarda bulunamamızın nedeni dizimizin küçük olmasından kaynaklandığı düşüncesiyle ileri çalışmaların yararlı olacağı kanısındayız.

## Kaynaklar

1. Tavassoli FA. Pathology of the Breast. 2nd ed. Stamford: Appleton & Lange, 1999; 1-74.
2. Vogel PM, Georgiade NG, Fetter BF, Vogel FS, McCarty KS Jr: The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. Am J Pathol 1981; 104: 23-34.
3. Lester SC, Cotran RS: The Breast. In: Cotran RS, Robbins SL, Kumar V (Eds.). Robbins Pathologic Basis of Disease 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co, 1999; 1093-1119.
4. Millis RR, Hanby AM, Oberman HA: The Breast. In: Sternberg SS (Ed). Diagnostic Surgical Pathology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 319-385.
5. Özer E, Canda T, Kurtoğlu B. The role of angiogenesis, laminin and CD44 expression in metastatic behavior of early-stage low-grade invasive breast carcinomas. Cancer Letters 1997; 121: 119-123.
6. İlhan R, Doğan Ö. İnvaziv meme kanserlerinde nm23, NDPK-A protein varlığının lenf ganglionu metastazı ile ilişkisi. Türk Patol Derg 1996; 12: 55-60.
7. Menard S, Bufalino R, Rile F, Cascinelli N, Veronesi U, Colnaghi MI. Prognosis based on primary breast carcinoma instead of pathological nodal status. B J Cancer 1994; 70: 709-712.
8. Tawil NJ, Gowri V, Djoneidi M, Nip J, Carbonetto S, Brodt P. Integrin a3b1 can promote adhesion and spreading of metastatic breast carcinoma cells on the lymph node stroma. Int J Cancer 1996; 66: 703-710.
9. Tagliabue E, Ghirelli C, Squicciarini P, Aiello P, Colnaghi MI, Menard S. Prognostic value of a6b4 integrin expression in breast carcinoma is affected by laminin production from tumor cells. Clin Cancer Res 1998; 4: 407-410.
10. Damiani S, Ludvikova M, Tomasic G, Bianchi S, Gown AM, Eusebi V. Myoepithelial cells and basal lamina in poorly differentiated in situ duct carcinoma of the breast. Virchows Arch 1999; 434: 227-234.
11. Niu Y, Fu X, Lv A, Fan Y, Wang Y. Potential markers predicting distant metastasis in axillary node-negative breast carcinoma. Int J Cancer 2002; 98: 754-60.
12. Steeg PS, Bavalacqua G, Pozzatti R, Liotta LA, Sobel ME. Altered expression of NM23, a gene associated with low tumor metastatic potential, during adenovirus 2 elA inhibitor of experimental metastasis. Cancer Res 1988; 48: 6550-6554.
13. Kantor JD, McCormick B, Steeg PS, Zetter BR. Inhibition of cell motility after nm23 transfection of human and murine tumor cells. Cancer Res 1993; 53: 1971-1973.

14. Sawan A, Lascu I, Veron M, Anderson JJ, Wright C, Horne CHW, et al. NDP-K/nm23 expression in human breast cancer in correlation to relapse, survival, and other prognostic factors: an immunohistochemical study. *J Pathol* 1994; 172: 27-34.
15. Royds JA, Rees RC, Stephenson TJ. nm23 – a metastasis suppressor gene? (editorial). *J Pathol* 1994; 173: 211-212.
16. Simpson JF, O'Malley F, Dupont WD, Page DL. Heterogenous expression of nm23 gene product in noninvasive breast carcinoma. *Cancer* 1994; 73: 2352-2358.
17. Howlett AR, Petersen OW, Steeg PS. A novel function for the nm23-H1 gene: overexpression in human breast carcinoma cells leads to the formation of basement membrane and growth arrest. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1838-1844.
18. Phillips KK, Welch DR, Miele ME, Lee J-H, Wei LL, Weismann BE. Suppression of MDA-MB-435 breast carcinoma cell metastasis following the introduction of human chromosome 11. *Cancer Res* 1996; 56: 1222-1227.
19. Russell RL, Geisinger KR, Mehta RR, White WL, Shelton B, Kute TE. nm23 – relationship to the metastatic potential of breast carcinoma cell lines, primary human xenografts, and lymph node negative breast carcinoma patients. *Cancer* 1997; 79: 1158-1165.
20. Baloğlu H, Demirel D, Akın ML, Aydın S, Yıldırım Ş, Küllü S. The definition of nm23 protein expression phenotype in breast carcinoma cells by densitometric-morphometric, textural parameters: an image cytometric (ICM) and consecutive-double-staining (CDS) study by SAMBA 4000. *Türkiye Ekopatol Derg* 1997; 3(3-4): 76-79.
21. Charpin C, Garcia S, Bonnier P, Martini F, Andrac L, Horschowski N, et al. Prognostic significance of Nm23/NDPK expression in breast carcinoma, assessed on 10-year follow-up by automated and quantitative immunocytochemical assays. *J Pathol* 1998;184: 401-407.
22. Heimann R, Hellman S. Individual characterisation of the metastatic capacity of human breast carcinoma. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1631-1639.
23. Vazquez-Ramirez FJ, Gonzalez-Campora JJ, Hevia Alvarez E, Fernandez-Santos JM, Rios-Martin JJ, Ota-Salaverri C, et al. P-glycoprotein, metallothionein and Nm23 protein expressions in breast carcinoma. *Pathol Res Pract* 2000; 196: 553-559.
24. Subramanian C, Cotter MA 2nd, Robertson ES. Epstein-Barr virus nuclear protein EBNA-3C interacts with the human metastatic suppressor Nm23-H1: a molecular link to cancer metastasis. *Nat Med* 2001; 7: 350-355.
25. Hartsough MT, Clare SE, Mair M, Elkahlon AG, Sgroi D, Osborne CK, et al. Elevation of breast carcinoma Nm23-H1 metastasis suppressor gene expression and reduced motility by DNA methylation inhibition. *Cancer Res* 2001; 61 2320-2327.

---

**Yazışma adresi**

Dr. Ulviye YALÇINKAYA  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Patoloji Anabilim Dalı  
Bursa 16059  
Tel : 224 442 8400 / 1181  
Fax : 224 442 8038  
e-mail : u\_yalcinkaya@yahoo.com

---

# Preeklampside termdeki plasent alarda PCNA indeksi ve bcl-2 onkogen ekspresyonu ilişkisinin araştırılması

## *Evaluation of the relationship of PCNA index and bcl-2 oncogene expression in preeclamptic term placentas*

G. Özlem Elpek Şeyda Karaveli Nuran Keleş

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Antalya

### Özet

**Giriş ve amaç:** Çalışmamızın amacı preeklampside termdeki plasentalarda villöz trofoblastlarda proliferasyon indeksi ve bcl-2 ekspresyonunu belirlemek ve elde edilen değerleri normal gebeliklerde izlenenler ile karşılaştırmaktır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmamıza 37 preeklampsi ve 10 normal gebelik olgusuna ait toplam 47 term plasenta alındı. Olgulara ait parafine gömülü doku örneklerinden hazırlanan kesitler proliferating cell nuclear antigen (PCNA) ve bcl-2 primer antikoları ile streptavidin biotin peroksidaz metodu kullanılarak immün dokü kimyasal olarak boyandı. Her bir kesitte bir oküler skalası kullanılarak PCNA pozitif ve negatif hücreler sayıldı.

**Bulgular:** Preeklampside proliferasyon indeksinin normal gebeliklerden daha yüksek olduğu izlendi ( $p<0.05$ ). bcl-2 ekspresyonu kontrol grubunda preeklampsi grubundan daha sık olarak izlendi. Ayrıca preeklampside bcl-2 ekspresyonu ile proliferasyon indeksi arasında ters bir oransal ilişki bulunduğu görüldü ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Sonuçlarımız preeklampside, villus yüzeyinde trofoblast proliferasyonunun normal gebeliklerden daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca, preeklampside sinsiyotrofoblastlarda azalan bcl-2 ekspresyonu artan trofoblast kütlelerinin dengelenmesi amacıyla oluşan apoptozis ya da Langhans hücrelerinin matürasyon yetmezliği ile ilişkili olabilir.

**Anahtar sözcükler:** Preeklampsi, trofoblast, proliferasyon, PCNA, bcl-2

### Summary

**Introduction and aim:** The aim of our study is to determine bcl-2 expression and proliferation index in villous trophoblasts of term placentas in preeclampsia and to compare with the values observed in normal pregnancies.

**Materials and methods:** We included a total of 47 placentas, 37 from preeclamptic cases and 10 normal placentas. Sections of our cases prepared from paraffin embedded tissue samples were stained immunohistochemically with Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and bcl-2 primary antibodies using streptavidin biotin peroxidase method. In each section by using an ocular grid PCNA positive and negative cells were counted.

**Findings :** In preeclampsia, proliferation index was observed to be higher than normal pregnancies ( $p<0.05$ ). bcl-2 expression was more frequent in the control group. Besides in preeclampsia an inverse correlation was noted between bcl-2 expression and proliferation index ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** Our results show that, in preeclampsia, trophoblastic proliferation on villous surface is higher than normal pregnancies. Besides, decreased bcl-2 expression in syncytiotrophoblasts in preeclampsia might be related to apoptosis which occurs to balance the increased trophoblastic mass or to the maturational deficiency of Langhans cells.

**Key words :** Preeclampsia, trophoblast, proliferation, PCNA, bcl-2

**P**reklampsin klinik olarak gebeliğin II. veya III. trimestrinde ortaya çıkan doğumdan sonra gerileyen ve plasenta ile ilişkili olduğu düşünülen bir sendromdur (1,2).

Preeklampsinin etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır, mültifaktöryel olduğu düşünülmektedir (3,4). Son yıllarda, plasentadaki trofoblast miktarının preeklampsinin oluşumunda tetiği çeken mekanizmalardan biri olabileceği öne sürülmüştür ve yapılan çalışmalarda trofoblastların proliferasyon indeksinin ve apoptozisin preeklampside, normal gebeliklerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (5-7). Ancak bu çalışmaların pek çoğunda proliferasyon, apoptozis ve bcl-2 gibi apoptozis ile ilişkili belirleyiciler uteroplasental yatakta yer alan trofoblast topluluklarında incelenmiştir. Maternal kan ile dolaysız olarak ilişkili olan villöz trofoblastlarda proliferasyon ile bcl-2 ekspresyonu ve bunların birbiri ile olan ilişkilerinin araştırıldığı çalışmalar ise az sayıdadır ve sonuçları birbirinden farklıdır (8,9).

Bu çalışmanın amacı, preeklampside termdeki plasentalarda villöz trofoblastların PCNA ile belirlenen proliferatif indeksini ve bcl-2 ekspresyonunu incelemek ve elde edilen değerleri normal gebeliklerde izlenen bulgular ile karşılaştırmaktır.

### Gereç ve yöntem

Çalışmamıza 1993-1996 yılları arasında preeklampsin tanısı alan 37 olgu ve 10 normal gebelik olgusuna ait toplam 47 plasenta alındı. Plasentaların perifer ve santral bölgelerinden hazırlanan parafine gömülü doku örneklerinden, çalışma için uygun özellikleri taşıyan bloklardan hazırlanan seri kesitler, krom alümlü lamlara alınarak deparafinize edildi. PCNA (Mouse Monoclonal, Dilution: 1/50) ve bcl-2 (Mouse monoclonal, dilution 1/50) primer antikoları ile streptavidin biotin yöntemi kullanılarak immün dokü kimyasal (IDK) olarak boyandı. Her bir kesitte, sistematik randomize olarak örneklenen alanlarda X400 büyütmede bir oküler skalası kullanılarak

PCNA pozitif ve negatif olan trofoblastlar ışık mikroskopunda sayıldı. Her bir olgu için, proliferasyon indeksi, sayım alanlarında izlenen pozitif hücre sayısının, aynı alanlarda yer alan toplam hücre sayısına bölünmesi ve yüzdelenmesi ile hesaplandı.

bcl-2 boyanması pozitif ve negatif olarak değerlendirildi. bcl-2 ve proliferasyon indeksinin karşılaştırması için her bir grupta proliferasyon indeksinin median değeri sınır olarak alındı ve olgular düşük ve yüksek proliferatif indeksli olan olgular olarak iki kümeye ayrıldı.

İstatistiksel analizde Ki-kare, bağımsız değişkenler için t testi ve Mann-Whitney-U testleri kullanıldı.

### Bulgular

Tüm olgularda PCNA pozitifliği villöz sitotrofoblastların (Langhans hücreleri) nükleusunda, bcl-2 ekspresyonu ise sinsiyotrofoblastlarda izlenmekteydi ( Resim 1-4).

Her iki gruba ait proliferasyon indeksleri ve bcl-2 ekspresyonu Tablo I'de özetlenmiştir.

İki grubun proliferasyon indeksleri arasındaki farkın anlamlı olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ). bcl-2 ekspresyonu ise kontrol grubunda, preeklampsin grubundan daha sık olarak izlendi.

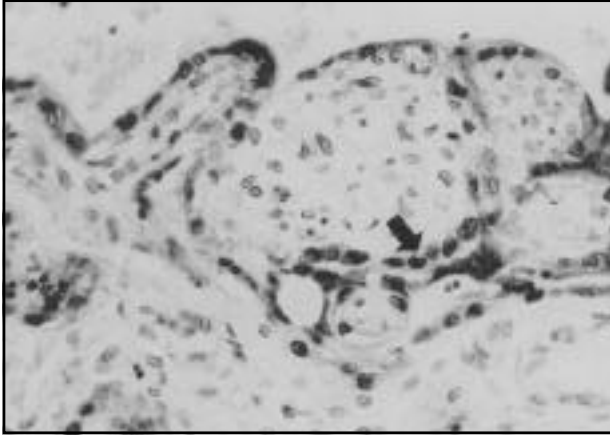
Preeklampside bcl-2 ekspresyonu ile proliferasyon indeksi arasında zıt bir istatistiksel ilişki olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ) (Tablo II).

Tablo I . Kontrol ve preeklampsin grubunda PCNA indekslerinin ortalamaları ve bcl-2 ekspresyonunun sıklığı. (a Student t testi, b ki-kare testi).

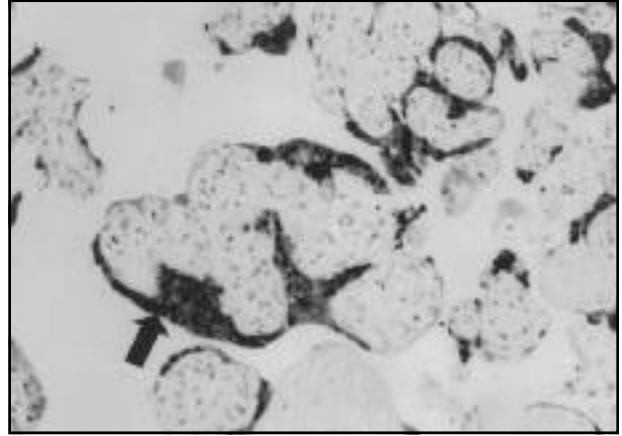
	Kontrol	Preeklampsin	P değeri
PCNA	34.43±11.97	50.12±18.84	0.007 <sup>a</sup>
Bcl-2			
Pozitif	7 (70)	13 (35.1)	
Negatif	3 (30)	24 (64.9)	0.047 <sup>b</sup>

Tablo II. Kontrol ve preeklampsin grubunda bcl-2 ekspresyonu pozitif ve negatif olan olgularda PCNA indeksinin ortalamaları ve dağılımları (a Student t testi, b ki-kare testi).

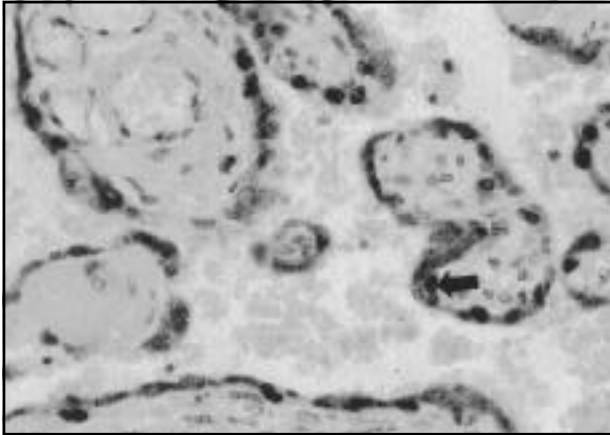
	bcl-2 pozitif	Kontrol bcl-2 negatif	p	bcl-2 pozitif	Preeklampsin bcl-2 negatif	p
PCNA						
Ortalama	45.66±8.43	21.54±2.047	0,0001 <sup>a</sup>	37.30±9.64	57.06±19.07	0.0001 <sup>a</sup>
Yüksek	5	-		-	20	
Düşük	2	3	0.03 <sup>b</sup>	13	4	0.001 <sup>b</sup>



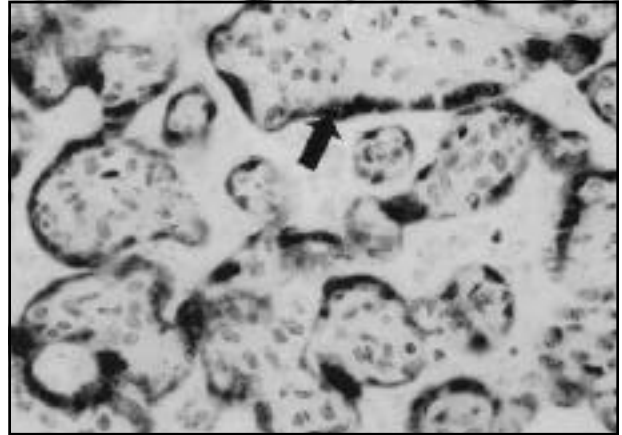
Resim 1. Preeklampside Langhans hücrelerinde izlenen PCNA pozitifliği (ok) (PC10, zıt boyama Harris hematoksileni C X400).



Resim 3. Preeklampside sinsisyotrofoblastlarda bcl-2 pozitifliği (ok) (bcl-2, zıt boyama Harris hematoksileni C X200).



Resim 2. Sağlıklı gebeliklerde Langhans Hücrelerinde izlenen PCNA pozitifliği (ok) (PC10, zıt boyama Harris hematoksileni C X400).



Resim 4. Sağlıklı gebeliklerde sinsisyotrofoblastlarda izlenen yaygın PCNA pozitifliği (ok) (PC10, zıt boyama Harris hematoksileni C X400).

## Tartışma

Günümüzde, Langhans hücrelerinin proliferasyonunu belirleyen mekanizmalar tam olarak anlaşılammamıştır. Ancak preeklampside artan trofoblast miktarının özellikle bu hücrelerde yer alan antijenlerin endotel hasarı ile sonlanan immün yanıtı tetikleyebileceği olasılığı göz önüne alındığında, hastalığın oluşumu ve bulguların ortaya çıkışında rol oynayabileceği düşünülmektedir (5).

Preeklampside Langhans hücre sayısının normal gebeliklerden daha çok olduğunu gösteren morfolometrik veriler vardır (7,10,11). Ki-67 ve Bromodeoksiüridin indekslerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada preeklampsili olgu

larda Langhans hücrelerinde Ki-67 indeksinin preeklampside daha yüksek oranlarda olduğu izlenmiştir (6). Benzer olarak uteroplasental yatakta yer alan intermedier trofoblastlarda PCNA indeksinin, preeklampsili olgularda normal gebeliklerden daha yüksek olduğunu saptanmıştır (5). Çalışmamızda preeklampsili grubunda Langhans hücrelerinin proliferasyon indeksi, kontrol grubundan yaklaşık 1.5 kat daha yüksektir ve iki grubun proliferasyon endeksleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Sonuçlarımız, preeklampside Langhans hücre proliferasyonunun normal gebeliklerden daha çok olduğunu göstermekte ve preeklampside bu hücrelerin proliferasyon indekslerinin normal

gebeliklerden daha yüksek oranlarda olduğu yönündeki verileri desteklemektedir.

Bu çalışmada bcl-2 ekspresyonu hem normal hem de preeklampsi grubunda yalnız sinsisyotrofoblastlarda izlenmiştir. Çalışmalarda bcl-2'nin normal gebeliklerde başlıca plasental villuslarda sinsisyotrofoblastlar tarafından ekspresyon edildiği saptanmıştır (12-15). Marzioni ve ark. (13) villus yüzey zedelenmesinin bulunduğu alanlarda sağlıklı villuslara oranla sinsisyotrofoblastlarda daha çok bcl-2 ekspresyonu izlenmişler ve bu hücrelerin devamlılığının sürdürülmesi ve matürasyonunda bcl-2'nin rolü olduğunu, bir başka deyişle normal gebeliklerde, maternal ve fetal dokuları birbirinden ayıran bu önemli bariyerin apoptozisden korunmasında bcl-2'nin önemli rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. Bu açıdan bakıldığında, çalışmamızda normal gebelik olgularında preeklampsi olgularından daha sık izlenen bcl-2 ekspresyonunu önceki çalışmaların verileri ile uyumludur ve bcl-2 ekspresyonunun trofoblast differansiasyonuna bağımlı bir şekilde düzenlendiği görüşünü desteklemektedir (12).

Preeklampside plasentada proliferasyon, apoptozis ve bcl-2 gibi apoptozis belirleyiciler ile yapılan çalışmalar az sayıdadır. Difederico ve ark.(7) preeklampside uteroplazental yatakta yer alan trofoblastlarda yaygın apoptozis ve azalmış bcl-2 ekspresyonu izlerken normal gebeliklerde yaygın bcl-2 pozitifliği ve az miktarda apoptozis bulunduğunu saptamışlardır. Ulaşabildiğimiz kaynaklarda preeklampside villöz trofoblastlarda bcl-2 ekspresyonunun araştırıldığı iki çalışma olduğu saptanmıştır. Allaire ve ark. (9) preeklampsi olgularında plasentada bcl-2 ekspresyonunun sağlıklı gebeliklerden farklı olmadığını izlemişlerdir. Buna karşın, Ishihara ve ark. (8) preeklampside sinsisyotrofoblastlarda bcl-2 ekspresyonunun sağlıklı gebeliklerden daha az olduğunu ve bu durumun artan apoptozis ile ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır. Kendi çalışmamızda villöz aralıkta bcl-2 ekspresyonu preeklampside normal gebeliklerden daha düşük oranda izlenmiştir ve olgularımızda her ne kadar apoptotik endeks belirlenmemiş olsa da verilerimiz preeklampside bcl-2 ekspresyonunun yalnız uteroplazental yatakta yer alan trofoblastlarda değil, villuslarda yer alan sinsisyotrofoblastlarda da azaldığını göstermekte ve Ishihara ve ark. 'nın (8) verilerini desteklemektedir.

Bu verilere ek olarak çalışmamızda normal gebeliklerde Langhans hücrelerinin proliferasyon indeksleri ile sinsisyotrofoblastların bcl-2 ekspresyonu arasında pozitif bir korelasyon izlenirken, preeklampside Langhans hücrele-

rinin proliferasyon indeksleri ile sinsisyotrofoblastlardaki bcl-2 ekspresyonu arasında zıt bir oransal ilişki izlenmiştir.

Hubertz ve ark. (16) Langhans hücrelerinin apoptotik kaskadı başlatarak füzyon ile sinsisyotrofoblastları oluşturduğunu, daha sonra bcl-2 ve Mcl-1 gibi antiapoptotik proteinlerin donasyonu ile bu kaskadın durduğu belirlenmişler ve böylelikle bcl-2 ekspresyonunun Langhans hücrelerinin sinsisyotrofoblastlara matürasyonunda önemli bir rolü olduğunu öne sürmüşlerdir. Aynı yazarlar apoptotik kaskadın sinsisyotrofoblastlar oluştuktan sonra tamamlanması durumunda, bu hücrelerin yitirilerek maternal sirkülasyona geçebileceğini belirtmişlerdir.

Tüm bu veriler göz önüne alındığında, çalışmamızın sonuçları preeklampside sinsisyotrofoblastlarda azalan bcl-2 ekspresyonunun artan trofoblast kütesininin dengelenmesi amacıyla oluşan apoptozis ile ilişkili olabileceğini ya da Langhans hücrelerinin sinsisyotrofoblastlara dönüşümündeki matürasyon yetmezliğini yansıtabileceği sonucuna ulaşılmış olmakla birlikte, daha geniş dizilerde, pro-apoptotik, anti-apoptotik proteinler ve apoptotik endeks ile birlikte değerlendirildiği ileri çalışmalarda ele alınması gerektiği kanısındayız.

## Kaynaklar

1. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM et al. Preeclampsia an endothelial cell disorder. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 1200-1204.
2. Walsh SW. Preeclampsia: An imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. Am J Obstet Gynecol 1985; 152: 335-340.
3. Burrows TD, King A, Loke YW. Expression of adhesion molecules by endovascular trophoblast and decidual endothelial cells: Implications for vascular invasion during implantation. Placenta 1994; 15: 21-33.
4. Bulmer JN. Immune aspects of pathology of the placental bed contributing to pregnancy pathology. Balliere's Clin Obstet and Gynaecol 1992; 6: 461-487.
5. Raymond W, Redline MD, Patterson BS. Pre-eclampsia is associated with an excess of proliferative immature intermediate trophoblast. Hum Pathol 1995 26: 594-600.
6. Arnholdt H, Meisel F, Fandrey K, Lörs U. Proliferation of villous trophoblast of the human placenta in normal and abnormal pregnancies. Virchow Archiv B Cell Pathol 1991; 60: 365-372.
7. Difederico E, Genbacev O, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with widespread apoptosis of placental cytotrophoblast within the uterine wall. Am J Pathol 1999; 155: 293-301.

8. Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, Laoag-Fernandez JB. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intra-uterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 158-66.
9. Allaire AD, Ballenger KA, Wells SR, McMahon MJ. Placental apoptosis in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 271-6.
10. Soma H, Yoshida K, Mukaida T, Tabuchi Y. Morphologic changes in the hypertensive placenta. *Contr Gynecol Obstet* 1982; 9: 68-75.
11. Teadstale F. Histomorphometry of the human placenta in maternal preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 25-31.
12. Sakuragi N, Matsuo H, Coukos G, Furth EE et al. Differentiation dependent expression of the bcl-2 proto-oncogene in the human trophoblast lineage. *J Soc Gynecol Invest* 1994; 1: 164-72.
13. Marzioni D, Mülhauser J, Crescimanno C, Banita M et al. Bcl-2 expression in the human placenta and its correlation with fibrin deposits. *Human Reprod* 1998; 13: 1717- 22.
14. Maruo T, Ishihara N, Samoto T, Murakoshi H et al. Regulation of human trophoblast proliferation and apoptosis during pregnancy. *Early Pregnancy* 2001; 5: 28-9.
15. Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, Laoag-Fernandez J et al. Changes in proliferative potential, apoptosis and Bcl-2 protein expression in cytotrophoblasts and syncytiotrophoblast in human placenta over the course of pregnancy. *Endocr* 2000; 47: 317-27.
16. Huppertz B, Frank H-G, Kingdom JCP, Reister F et al. Villous cytotrophoblast regulation of the syncytial apoptotic cascade in the human placenta. *Histochem Cell Biol* 1998; 110: 495-508.

---

**Yazışma adresi**

Dr. Gülsüm Özlem ELPEK  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı,  
07070, Antalya  
Tel : 242 227 44 88  
Fax : 242 227 44 90  
e-mail : elpek@med.akdeniz.edu.tr

---

# Hidrops fetaliste otopsinin değeri ve 27 olgunun incelenmesi

## Value of autopsy in hydrops fetalis and examine 27 cases

Sare Kabukçuoğlu<sup>1</sup> Kısmet Bildirici<sup>1</sup> Nilüfer Teğ<sup>1</sup> Özlem Eren<sup>1</sup>  
Turgay Şener<sup>2</sup> Mete Tanır<sup>2</sup>

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Meşelik-Eskişehir

<sup>1</sup> Patoloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

### Özet

**Giriş ve amaç:** Hidrops fetalis, fetusta yumuşak dokularda yaygın ödemle birlikte en az bir vücut boşluğunda sıvı birikimi ile belirlidir. Çalışmada hidrops fetalis saptanan 27 perinatal otopsi olgusunda, hidrops nedenlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmada, 4 yıllık dönemde (Ocak 1998- Aralık 2001) yapılan perinatal otopsiler prospektif olarak hidrops etyolojisinde rol oynayan nedenler açısından araştırıldı. Hidrops fetalisi olgular; detaylı klinik, laboratuvar ve ultrasonografi bulguları eşliğinde otopside saptanan patolojik bulgulara göre gruplandırıldı.

**Bulgular ve sonuç:** Dört yıllık süre içinde yapılan 64 perinatal otopside 27'sinde (%42.2) hidrops fetalis saptandı. Olguların 3'ü (%11) immun hidrops fetalis idi. Non-immun hidrops fetalis gözlenen 24 olgunun 13'ünde (%48) ölümcül konjenital malformasyon, 1'inde (%4) immatür teratom, 5'inde (%18) TORCH enfeksiyonu ve 1'inde (%4) plasental koranjyom saptandı. Bir olguda (%4) hidropsa neden olan durum belirlenemedi. Üç olguda (%11) maternal nedenler bulunmaktaydı. Sonuç olarak plasenta incelemesi ile birlikte uygulanan otopsi; fetal ultrasonografi, kordosentez ve genetik çalışma eşliğinde hidrops fetalis etyolojisini saptamakta etkili bir yöntem olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Hidrops fetalis, otopsi, sınıflandırma

### Summary

**Introduction and purpose:** Hydrops fetalis is a pathological generalized oedema of the soft tissues with an increase in fluid accumulation of the serous cavities in a fetus. The aim of the study was to evaluate the etiology of hydrops fetalis in our 27 cases.

**Material and method :** We investigated prospectively perinatal autopsy cases in a four year period (between January 1998 and December 2001). All hydrops fetalis cases were classified with detailed clinical, laboratory and pathologic findings.

**Results and conclusions:** Among 64 autopsies, we found 27 cases with hydrops fetalis (42.2%). We determined 3 (11%) cases with immune hydrops fetalis. Nonimmune hydrops fetalis was found to be associated with lethal congenital malformation in 13 (48%), immature teratoma in one (4%), TORCH infection in five (18%), maternal factors in three (11%) placental chorangioma in one (4%) of the 24 analyzed cases. Only one (4%) of the cases studied had no identifiable etiology. The autopsy in conjunction with placental examination, fetal ultrasound, cordocentesis and genetic tests represents the best combination to determine the etiology of hydrops fetalis.

**Key words :** Hydrops fetalis, autopsy, classification



**H**idrops fetalis, fetüste yumuşak dokularda yaygın ödemle birlikte en az bir vücut boşluğındaki sıvı birikimi olarak tanımlanır. Hidropik fetusta bu bulgular yanısıra polihidramnioz, plasental ödem ve umbilikal damarlarda değişiklikler bulunur. Hidrops fetalis insidensi yaklaşık 1500-3500 doğumda bir olup fetal ve neonatal mortalite %40-100'dür. Hidrops fetalis immun hidrops ve nonimmun hidrops fetalis olmak üzere ikiye ayrılır. Rh izoimmünizasyon sıklığı, 1960'ın erken dönemlerinden bu yana anti-D globulin kullanımıyla azalmakla birlikte, nonimmun hidrops fetalis sıklığı bu durumdan etkilenmemiştir. İmmun hidrops, ABO ve Rh uyumsuzluğuna bağlı olarak gelişebildiği gibi; talesemi, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği ve hemofilide de izlenmektedir (1,2).

Nonimmun hidrops fetalis gelişiminde ise çeşitli anatomik ve fonksiyonel bozukluklar rol oynar. Etkilenen fetusta ağır anemi, hemodinamik fonksiyon bozukluğu, hipoproteinemi ve lenfatik displazi bulgularından birisi ya da birkaçı saptanabilir. Nonimmun hidrops fetalis, çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen adaptasyon mekanizmalarının bir sonucudur (1,3-7). Bu çalışmada, hidrops fetalis tanısı alan 27 perinatal otopsi olgusu sunulmakta, bu duruma neden olan patolojik bulgular gözden geçirilmektedir.

### Gereç ve yöntem

Çalışma; 4 yıllık (Ocak 1998- Aralık 2001) dönemdeki Osmangazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na Eskişehir ve çevre illerden başvuran, ölü doğumla sonuçlanan ultrasonografik inceleme ve otopsi incelemesi sonucunda hidrops fetalis tanımlanan 27 fetusu kapsamaktaydı. Patoloji Anabilim Dalı'nda bu olgulara sistematik otopsi yapıldı ve olgulara ait plasentalar incelendi. Gebelik ile ilgili tüm bilgiler, hematolojik, biyokimyasal tetkikler, yapılmışsa kordosentez, amniosentez sonuçları ve genetik çalışmalar anne dosyasından öğrenildi.

Hidrops fetalis varlığı göğüs karın boşluğu ya da perikardda seröz sıvı toplanması, deride ödem saptanması, plasenta ağırlılığının normalden yüksek oluşu, villöz ödem bulunması, villus damarlarında fetal eritrositlerin bulunuşu, polihidramnioz ve akciğer hipoplazisi ile tanımlandı. İmmun hidrops fetalisli olgularda fetusta anemi, direkt Coombs testinde pozitiflik ve Rh uyuşmazlığının varlığı ile tanıya ulaşıldı. Akciğer hipoplazisi akciğer/vücut ağırlılığı oranının 28 haftanın altında 0.015'in, 28 haftanın üzerinde 0.012'nin üstünde olması ile tanımlandı.

Otopsielerde Royal Skorlama Yöntemi'ne göre kalite kontrolü yapıldı. Burada, maksimum skor 700 iken minimum standart skor 350 olup, tüm otopsielerde ortalama standart skor belirlendi (8). Olgular verilen tanı ile Genişletilmiş Wigglesworth Klasifikasyonu'na göre gruplandırıldı (9).

### Bulgular

1998-2001 yılları arasında intrauterin 22 hafta üzerinde yapılan 64 fetal otopsinin 27'sinde (%42.2) hidrops fetalis saptandı. Olguların üçünde (%11) immun hidrops fetalis vardı. Nonimmun hidrops fetalis 24 olguda (%89) saptandı. Bu olguların 13'ünde (%48) ölüm nedeni ölümcül konjenital malformasyonlardı (Tablo I). Ayrıca 3 olguda (%11) maternal nedenler vardı [annede anemi (1 olgu), annede hipoproteinemi (2 olgu)]. Olguların %11'inde (3 olgu) CMV enfeksiyonu, %7'sinde (2 olgu) toksoplazmozis, %4'ünde (1 olgu) immatür teratom, %4'ünde (1 olgu) plasental korangiom hidropsa neden olmuştu. Anne baba arasında akrabalık bulunan 1 olguda (%4) hidrops nedeni bulunamadı (Tablo II). Hidrops fetalisli olguların 12'sinde (%44.4) akciğer hipoplazisi gözlenmiştir. Bu olgulardan 7'si ölümcül konjenital malformasyon olup, birer olguda idiyopatik hidrops fetalis, immun hidrops, CMV enfeksiyonu, toksoplazmozis ve plasental korangiom mevcuttu. Olgulardan 6'sında (%22.2) polihidramnioz gözlenmiştir. Olguların Genişletilmiş Wigglesworth Klasifikasyonu'na göre dağılımı yapılmıştır (Tablo III). Yaptığımız otopsielerde ortalama standart skor 500 olup minimal standart skor olan 350'nin altında skoru olan olgumuz yoktu.

Tablo I. Konjenital malformasyon saptanan olgular.

Malformasyon türü	Olgu sayısı (n)
Triküspit atrezisi	1
Bochdalek hernisi	2
Kistik higroma	1
ASD ile birlikte iskelet sistemi anomalisi	1
Mikrognati ve düşük kulak	1
At nalı böbrek	1
Meningosel ve skolyoz	1
Meckel Gruber sendromu	1
Tanatorik displazi	1
Potter tip 4 böbrek anomalisi	1
Posterior üretral valv	1
Trizomi 18, tek umbilikal arter, hidrosefali, omfalosel	1
Toplam	13

Tablo III. Hidrops fetalis saptanan olguların Genişletilmiş Wigglesworth Klasifikasyonu'na göre dağılımı.

I	II	III	IV	V	VI	VII
Masere fetuslar	Malformasyonlar	Prematürel ve komplik.	Perinatal asfiksi	Özel nedenler	Enfeksiyonlar	Diğer Nedenler
–	*Triküspit atrezisi (1 olgu) *Bochdalek hernisi (2 olgu)  *Kistik higroma (1 olgu) *ASD+ iskelet sistem anomalisi (1 olgu) *Mikrognati ve düşük kulak (1 olgu) *Atnalı böbrek (1 olgu) *Meningosel ve skolyoz (1 olgu) *Meckel Gruber sendromu (1 olgu) *Tanatoforik displazi (1 olgu) *Potter tip 4 böbrek anomalisi (1 olgu) *Posterior üretral valv (1 olgu) *Trizomi 18+tek umbilikal arter+hidrosefali+omfalosel (1 olgu)	–	–	*İmmatür teratom (1 olgu) *Plasental koranjiom (1 olgu) *İmmun hidrops (3 olgu) *İdiopatik (1 olgu)	*CMV enf. (3 olgu) *Tosoplazmozis (2 olgu)	*Annede anemi (1 olgu) *Hipoproteinemi (2 olgu)

Tablo II. Hidrops fetalis gelişiminde rol oynayan patolojik nedenler.

Patolojik neden	Olgu sayısı (n)	%
Ölümcül konjenital malformasyon	13	48
Anne faktörü	3	11
CMV	3	11
Toksoplazma	2	7
Teratom	1	4
Koranjiom	1	4
İmmun hidrops	3	11
İdiopatik	1	4
Toplam	27	100

## Tartışma

Hidrops gelişiminde fetal, plasental anomaliler ve anne ile ilgili çeşitli anatomik ve fonksiyonel bozukluklar rol oynar. Rh uyumsuzluğu immün hidropsun en sık rastlanan nedeni olup diğer nedenler arasında homozigot a talesemi, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği, eritrosit enzim defektlerinden birisi olan pirüvat kinaz eksikliği vardır. Ayrıca Parvo virus B-19 da fetusta ağır anemi yaparak hidropsa neden olabilir (1,2).

Çeşitli nedenlerle oluşan hemolize bağlı olarak fetusta ağır anemi geliştiğinde artmış ekstramedüller hematopoez nedeniyle karaciğer büyür ve umbilikal venlerdeki tıkanıklık sonucunda portal hipertansiyon gelişir. Karaciğerde albumin yapımı azalır, hipoproteinemi ağırlaşır.

Bu da plasental ödem ve asit gelişimine neden olur. Ağır düzeydeki fetal aneminin bir nedeni de plasentadan kanama ile fetal-maternal transfüzyon olmasıdır (1-7). Dizimizde 3 olguda Rh uyumsuzluğuna bağlı immün hidrops fetalis saptanmıştır.

Annedeki aneminin nonimmün hidrops ile ilişkisi bilinmemektedir. Ayrıca annedeki hipoproteinemi de hidrops nedenleri arasında yer almaktadır. Fetusta anemi sık değildir, fakat hipoproteinemiye olguların çoğunda rastlanır. Olgularımızdan 3'ünde (%11) annedeki anemi ve hipoproteinemi hidrops nedeni olarak saptanmıştır. Annede hipoproteinemi saptanan 2 olgunun otopsisindeki ortak özellik bilateral renal hipoplazi ve kardiak atrofinin görülmesiydi (5). Konjenital hepatitlerde karaciğerde albumin yapımının azalması ya da konjenital nefrozlarda protein kaybı sonucunda hipoproteinemi gelişebilir (3,4,10-14). Dizimizde bu grupta 3 CMV, 2 toksoplazma enfeksiyonu sonucu gelişmiş hidrops fetalis ile 1 idiyopatik hidrops fetalis olgusu vardı. Fetusta konjenital yapısal kalp anomalisi ile birlikte kromozom anomalisinin bir arada bulunması da nonimmün hidrops nedenleri arasında bulunur (1). Kardiomegali volum yüklenmesi sonucu gelişir. Kardiak atrofi az görülen bir bulgu olup düşük debi ile ilişkili olabilir (13-15).

Fetusta yüksek debili kalp yetmezliği yapan yapısal ve fonksiyonel malformasyonlar arasında arteriovenöz malformasyonlar, büyük vasküler dolaşım hacmi olan teratom ve koranjiomlar sayılabilir (14,16). Dizimizde 2 olgu

da hidrops nedeni olarak immatür teratom ve koranjim belirlenmiştir.

Akciğer hipoplazisi, hidrops fetalisli olgularda sık olarak bulunur ve akciğer ağırlığı normalin %30-40 altında olduğunda ölüm nedeni olur. Akciğer gelişiminde gebeliğin 16. haftasından önceki dönemlerde karşılaşılan teratojenler, göğüs boşluğunu etkileyen mekanik faktörler, mezanşim epitel etkileşimleri, büyüme faktörleri, hormonlar ve trizomi 8, 13, 18 gibi kromozom anomalilerinin önemli etkileri vardır (17-20). Kendi olgularımızın 12'sinde (%44.4) akciğer hipoplazisi saptadık.

Fetusta venöz dönüş tikanıklığı yapan lezyonlar hidrops nedeni olabilir. Bunlar arasında toraksta yer kaplayan lezyonlar, konjenital kistik adenomatoid malformasyonlar, torasik hipoplazi, diafragma hernisi, konjenital şilotoraks, pulmoner lenfanjektazi ve pulmoner sekestrasyon vardır. Konjenital siroz, göbek kordonunda düğümler, larengeal atrezi bu grupta yer alan diğer lezyonlardır (19). Dizimizde 2 olguda Bochdalek hernisi saptanmıştır.

Lenfatik damarlar venöz damarlarla yakından ilişkili olup proteinden zengin sıvının periferden kan dolaşımına katılmasını sağlarlar. Lenfatik dokudaki gelişimsel defektler konjenital lenfatik displazi olarak adlandırılır. Merkezi venöz sistemle lenfatik boşluklar arasındaki yetersizliğe bir örnek kistik higromadır. Bu dizideki 1 olgumuzda non-immün hidrops fetalis nedenini kistik higroma olarak saptadık.

Tek major malformasyon ve malformasyon sendromlu olgularda dolaşım sistemi, böbrek fonksiyonları, hematopoez ve bir çok organın gelişimi etkilendiğinden bu olgularda hidrops gelişiminde sayılan mekanizmaların çoğu değişen derecelerde rol oynamaktadır.

Klinik ve laboratuvar bulguları ile otopsinin incelenmesi sonucunda hidrops nedenini bulmak kolay gibi görünse de, invaziv teknikler kullanılarak yapılan sistematik yaklaşıma ayrıntılı genetik tetkiklerin eklenmesi esas nedeni bulmak için gereklidir. Jauniaux ve ark. nonimmün hidrops fetalis saptanan olguların %15.7'sinde kromozomal anomali saptamışlardır (15). Dizimizde 13 olguda (%48) malformasyon ya da malformasyon sendromu tanımlanmasına rağmen olgularımızdan sadece birisinde (%4) hidrops nedeni genetik testlerle Trizomi 18 olarak tanımlanmıştır.

Hidropsun önemli ultrasonografik bulgularından biri olan polihidramnion 25. haftadan sonra saptanabilir (1,14). Olgularımızın 6'sında (%22.2) polihidramnion vardı. İyi

bir perinatal izleme hidrops gelişmeden önce olgularda ki malformasyonlar ve enfeksiyonlar saptanabilirse de, bu olgularda erken dönemde abortus kararı vermek, hidropsa neden olan kardiyak anomaliler ve diafragma hernisi gibi bazı anomalilerin operasyonla düzeltilebilir olması ve fetusun yaşam hakkı nedeniyle güçtür (21-23). Hidrops az da olsa kendiliğinden ya da tıbbi girişimle düzelen bir durumsa da, başarılı bir sağaltım yöntemi olmadığından bu olgular sıklıkla fetal ve neonatal dönemde ölümle sonuçlanır. Yaşamla bağdaşmayacak düzeyde etkilenmiş olan fetuslarda bu nedenle invaziv tanısal yaklaşımlar ve sistematik otopsi incelemesi genetik danışma verilmesi amacıyla uygulanmaktadır (1,2,11, 15,22).

Geçmiş yıllara ait kaynaklarda nonimmün fetalisli olguların %30-60'ında neden bilinmemekte idi (1-3). Holzgrave ve ark. olgularda ayrıntılı klinik bilgi ile birlikte, kordosentez, amniotik mayi incelemesi, koryon villus biyopsisi ve genetik çalışma yapıldığında otopsielerde idiyopatik olgu sayısının azaldığını belirtmiş ve kendi çalışmasında bu oranı %16'ya indirmiştir (4). Çalışmamızda idiyopatik olgu oranı, klinikte invaziv tanı yöntemleri kullanılması ve prenatal ayrıntılı otopsi incelemesi ile %4'e inmiştir. Bu sonucun elde edilmesinde, Royal Skorlama Yöntemine göre minimal standart skorun üzerinde (ortalama skor: 500) bir kalitede sistematik ayrıntılı otopsi yapılması etken olmuştur. Çalışmamız sistematik ayrıntılı otopsi incelemesinin nonimmün hidrops fetalisli olgularda etyolojik nedenin aydınlatılmasındaki katkısını vurgulamaktadır.

## Kaynaklar

1. Keeling JW. Hydrops Fetalis and Other Forms of Excess Fluid Collection in the Fetus. In Wigglesworth JS, Singer DB eds. Textbook of Perinatal Pathology. First Ed. Boston: Blackwell Scientific Publications 1991; 429-59.
2. Santolaya J, Alley D, Jaffe R, Warsof SL. Antenatal classification of hydrops fetalis. Obstet Gynecol 1992; 79: 256-259.
3. Hutchison AA, Drew JH, Yu YVH et al. Nonimmunologic hydrops fetalis: A review of 61 cases. Obstet Gynecol 1982; 59: 347-352.
4. Holzgrave W, Curry CJR, Golbus MS et al. Investigation of non immun hydrops fetalis. Am J Obstet Gynaecol 1984; 150: 805-12.
5. Kabukcuoğlu S, Tel N, Şener T, Artan S. İki taraflı akciğer hipoplazisi ve renal hipoplazi, atrofik kalp ve hipoproteineminin eşlik ettiği non-immün hidrops fetalis. T Klin Tıp Bil Derg 1999; 19: 285-89.

6. Forestier F, Tissot JD, Vial Y, Daffos F, et al. Haematological parameters of parvovirus B19 infection in 13 fetuses with hydrops foetalis. *Br J Haematol* 1999; 104: 925-927.
  7. Albano G, Pugliese A, Stabile M, Sirimarco F, et al. Hydrops foetalis caused by hepatic haemangioma. *Acta Paediatr* 1998; 87: 1307-1309.
  8. Royal College of Pathologist Guidelines for postmortem reports. London-RC Path,1993.
  9. Keeling JW, Mac Gillivray I, Golding J, Wigglesworth J, et al. Classification of perinatal death. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1345-1351.
  10. Yang YH, Teng RJ, Tang JR, Yau KI, et al. Etiology and outcome of hydrops fetalis. *J Formos Med Assoc* 1998; 97: 16-20.
  11. Rodriguez MM, Chaves F, Romaguera RL, Ferrer PL, et al. Value of autopsy in nonimmune hydrops fetalis: series of 51 stillborn fetuses. *Pediatr Dev Pathol* 2002; 5: 365-374.
  12. Sosa ME. Nonimmune hydrops fetalis. *J Perinat Neonatal Nurs* 1999; 13: 33-44.
  13. White LE. Nonimmune hydrops fetalis. *Neonatal Netw* 1999; 18: 25-30.
  14. Bruner JP, Fleischer AC, Jeanty P, Boehm FM. Sonography of Nonimmune Hydrops Fetalis. In *Sonography in Obstetrics and Gynecology*. Fifth edition. London: Principle and Practice. 1996, 565-582.
  15. Jauniaux E, Van Madergem L, Munter C, Moscoso G, et al. Nonimmun hidrops fetalis associated with genetic abnormalities. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 568-572.
  16. Kabukçuoğlu S, Öner Ü, Tel N, İlgici D, Şener T. Plasental korangiomlar. *Tr Patol Derg* 2001; 17: 34-37.
  17. Nakamura Y. Pulmonary disorders in infants. *Acta Pathol Japonica* 1993; 43: 347-359.
  18. Nakamura Y, Harada K, Yamamoto I, Uemura Y, et al. Human pulmonary hypoplasia. *Arch Pathol Lab Med* 1992 116: 635-642.
  19. Nakamura Y, Yamamoto I, Fukuta S, Hashimoto T. Pulmonary acinar development in diaphragmatic hernia. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 372-376.
  20. Engellenner W, Kaplan C. Pulmonary agenesis association with nonimmune hydrops. *Pediatric Pathology* 1989; 9 725-730.
  21. Has R, Recep H. Non-immune hydrops fetalis in the first trimester: a review of 30 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001; 28: 187-190.
  22. Iskaros J, Jauniaux E, Rodeck C. Outcome of nonimmune hydrops fetalis diagnosed during the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 321-325.
  23. Wafelman LS, Pollock BH, Kreutzer J, Richards DS, et al. Nonimmune hydrops fetalis: fetal and neonatal outcome during 1983-1992. *Biol Neonate* 1999; 75: 73-81.
- 
- Yazışma adresi**  
Dr. Kısmet BILDIRICI  
Akarbaşı Mah. Arısoy Sok. Ayşe Ana Sitesi No: 19 B Blok D: 8  
26020-Eskişehir  
Tel : 0.222.2392979/4541  
E-mail : kismetb@ogu.edu.tr
-

# Endometrioziste atipinin değerlendirilmesi

## Evaluation of atypia in endometriosis

Ali Riza Kandiloğlu

Olcay Ak Nalbant

Olcay Baştürk

Aydın İşisağ

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Manisa

### Özet

**Amaç:** Endometriozis olgularında epitelyal atipi nadiren görülebilmektedir. Bu çalışmada, endometriozis de izlenen değişik histolojik özellikleri araştırmak ve epitelyal atipinin önemi üzerinde durmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada yaş ortalaması 38.04 olan 68 olgunun materyalleri değerlendirilmiştir. Endometriozis odaklarında; epitelyal ve stromal komponentlerin miktarları, adenoid yapılar; epitelde atipi, stratifikasyon, papiller projeksiyon, tufting, hobnail hücreleri, sekretuar değişiklik; makrofajlar; yangı ve metaplazi gibi özellikler incelenmiştir. Olgular, atipi kriterlerini karşılamasına bakılarak olağan, reaktif atipik ve atipik olarak 3 kategoriye ayrılmıştır. Atipik ve reaktif atipik olguların tümü ve olağan olgulardan rasgele seçilmiş bir gruba p53, Ki-67 ve bcl-2 immüdüdü kimyasal boyaları uygulanmıştır.

**Bulgular:** Reaktif atipi kategorisine giren, epitelde yangı ve atipik değişikliklerin bulunduğu 8, yukarıda tanımlanan yangı dışındaki üç ya da daha çok ölçütün izlendiği belirgin atipili bir olgu görülmüştür. Yalnızca atipik olguda seyrek nükleer Ki-67 pozitifliği izlenmiştir.

**Sonuç:** Atipik endometriotik epitelde az sayıda hücrede izlenen Ki-67 pozitifliği nedeniyle daha geniş bir dizide ve daha çok proliferasyon belirleyicisi ile çalışılmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Endometriozis, atipi, immün dokü kimya

Endometriozis endometrial dokunun endometrium veya myometrium dışında bulunmasıdır. En sık ovaryumda görülmekte; daha az sıklıkla uterin ligament (uterosakral, round, broad), rektovajinal septum, Douglas boşluğu (cul de sac) yanı sıra uterus, tuba, rektosigmoid, ureter ve mesane peritonunda izlenmektedir (1). Çoğu hastanın asemptomatik olması nedeniyle gerçek prevelansı bilinmemekle birlikte, temel olarak reproduktif yaş grubundaki kadınları etkilemektedir (1,2).

### Summary

**Aim:** Epithelial atypia is rarely seen in endometriosis. In this study, our aim was to investigate various histologic features seen in endometriosis with special emphasis on epithelial atypia.

**Methods:** Materials of sixty-eight cases, with an average age of 38.04, were investigated in this study. A number of features including amount of epithelial and stromal component, adenoid structures; epithelial atypia, stratification, papillary projection, tufting, hobnail cells, secretory changes; macrophages, inflammation and metaplasia were investigated. Cases were categorized into 3 groups according to their atypia, which were subgrouped as normal (no atypia), reactive atypia and severe atypia. All of atypical and reactive atypical cases and some randomly selected cases from normal group were stained immunohistochemically with p53, Ki-67 and bcl-2 antibodies.

**Results :** There were eight cases in the category of reactive atypia having atypical changes and inflammation in epithelium; and one case with severe atypia which exhibited more than three above-mentioned criteria, except inflammation. Occasional nuclear Ki-67 positivity was seen only in one case which had severe atypia.

**Conclusion:** Due to the Ki-67 positivity seen in a few cells of atypical endometriotic epithelium larger series of cases with atypical endometriosis should be investigated with more markers of proliferation.

**Key words:** Endometriosis, atypia, immunohistochemistry

Sampson (3), 1925 yılında ilk kez, basit endometriozis ile malign tümörlerin birlikte olabileceğini bildirmiş ve bazı kriterler tanımlamıştır. Ovaryum endometriozisi olgularının kimi kaynaklara göre %0.3-0.8'inde (1,4), kimi çalışmalara göre de %0.7-1 (5), %1'inde (6) malign tümör geliştiği bildirilmektedir. Ancak pelvik endometriozise sekonder gelişen tümörlerin sıklığı tam olarak bilinmemektedir (1,4). Bu tümörlerin yaklaşık olarak %75'inin ovaryumdan, %25'inin ovaryum dışından doğduğu düşünül-

mektedir (1,4,5). Ovarian endometriozis zemininde en sık endometrioid ve berrak hücreli karsinom gelişmektedir (1,2,4,5,7-9).

Endometriumdaki prekanseröz değişikliklere benzer biçimde, ovarian ya da ekstraovarian endometriozisde izlenen epitel değişikliklerini yansıtan atipik endometriozis nadir görülmekte ve malign potansiyele sahip olabileceği düşünülmektedir (7,9). Czenobilsky ve Morris (10) ile LaGraned ve Silverberg (11) tarafından epitelde atipiyi değerlendirmeye yönelik bazı kriterler tanımlanmıştır.

## Gereç ve yöntem

Arşivimizdeki değişik yerleşimlerde saptanan endometriozis tanısı almış 93 olgu yeniden değerlendirildi. Bu olgulardan endometriozisin diğer özelliklerini taşıyan ancak, yeterli epitel alanı içermeyen 25'i çalışmadan çıkarıldı. Gerekli görülen bazı olguların parafin bloklarından 4-5 µ kalınlığında yeni kesitler yapıp hematoksilin ve eozin ile boyandı. Tüm olgularda endometriozis odaklarındaki epitel ve adenoid yapılar yanı sıra endometrium stroması ve makrofaj infiltrasyonu değerlendirilip derecelendirildi. Endometriozis alanlarında incelenen özellikler Tablo I'de gösterilmiştir. Bu özellikler göz önüne alınarak olgular olağan, reaktif atipik ve atipik olarak üç kategoriye ayrıldı. Atipik ve reaktif atipik olguların tümü ile olağan olarak değerlendirilen ve epitel içeriği fazla olan beş olguya steptavidin biotin peroksidaz kompleksi yöntemi ile p53, Ki-67 ve bcl-2 boyaları uygulandı.

Tablo I. Endometriozis olgularında epitel ve stromada değerlendirilen özellikler.

Epitel bulguları	Stroma bulguları
Atipi	Akut ya da kronik yangı
Nükleolus varlığı	Kanama
Akut ya da kronik yangı	
Papiller projeksiyon	
Stratifikasyon	
Tufting	
Sekretuar değişiklik	
Metaplazi	

## Bulgular

Olgu dizisinde en küçük yaş 17, en büyük yaş 89 olup, yaş ortalaması 38.04 idi. Toplam 68 olguya ait 17 sağ salpingooferektomi (SO), 17 sol SO, 4 bilateral salpingooferektomi (BSO), 2 bilateral ovaryumdan insizyonel

biopsi, 7 total abdominal histerektomi (TAH) ve unilateral SO (3 sağ, 4 sol), 19 TAH+BSO materyali yanı sıra hangi taraf ovaryum olduğu saptanamayan 2 ooferektomi materyali değerlendirildi.

Endometriozis; 25 olguda sağ, 27 olguda sol, 6 olguda bilateral ve hangi taraf olduğu anlaşılamayan 6 olguda olmak üzere, toplam 70 ooferektomi materyalinde izlendi. İki olguda sağ, 2 olguda sol ovaryum ve aynı taraf tubalarda, 1 olguda bir taraf ovaryum ve bilateral tubalarda, 1 olguda yalnızca sağ, 2 olguda da yalnızca sol tubada olmak üzere toplam 9 salpenjektomi materyalinde ve 1 histerektomi materyalinde ise servikste endometriozis odağı görüldü (Tablo II).

Sağ ovaryum ve tubasında endometriozis izlenen bir olguda appendiks çevresinde, her iki ovaryumda endometriozis izlenen bir olguda da uterus serozasında endometriozis odağı gözlemlendi. Sol ovaryumunda endometriozis saptanan bir olguda bilateral seröz kistadenom, bir başka olguda sağ ovaryumda seröz kistadenofibrom, sağ ovaryumunda endometriozis saptanan bir olguda da sol ovaryumda seröz ve saydam hücreli adenokarsinom birlikteliği izlendi.

Tablo II. Endometriozis odakları ve olgu sayıları.

Endometriozis	Olgu Sayısı (n)
Ovaryum	
Sağ	25 (1 atipik, 6 reaktif atipik)
Sol	27 (1 reaktif atipik)
Bilateral	6
Belirsiz	6 (1 reaktif atipik)
Tuba	
Sağ	3
Sol	4
Bilateral	1
Serviks	1

Toplam 70 ovarian, 9 tubal, 1 servikal endometriozis olgusunda epitel ve bez varlığı ile endometrial stroma ve makrofaj varlığı incelendi. Yüzey epiteli ve bez yapıları Tablo I'de sunulan özellikler gözönüne alınarak incelendi. Buna göre, 68 olgudan yangı dışında üç ve daha çok özelliğin izlendiği 1 olgu (% 1.47) atipik (Resim 1), yangı ve atipik değişiklikler gösteren epitelin izlendiği 8 olgu (% 11.76) reaktif atipik (Resim 2) olarak değerlendirildi (Tablo III). Bu olgularda izlenen epitel, stroma, makrofaj ve adenoid yapılar derecelendirildi (Tablo IV). Geri kalan 59 olgu (% 86,76) olağan kabul edildi. Olağan olguların bazılarında atipi olmaksızın, epitel ve bezde akut

Tablo III. Atipik ve reaktif atipik olgularda epitel ve stromada izlenen özellikler.

Olgu No (n)	Atipi	Nükleol	Epitel				Stroma				
			Yangı Akut	Yangı Kronik	Papiller projeksiyon	Stratifikasyon	Tufting	Sekretuar değişiklik	Metaplazi	Yangı	Kanama
1.*	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
2.	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
3.	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
4.	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
5.	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
6.	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
7.	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-
8.	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
9.	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-

\* Atipik olgu

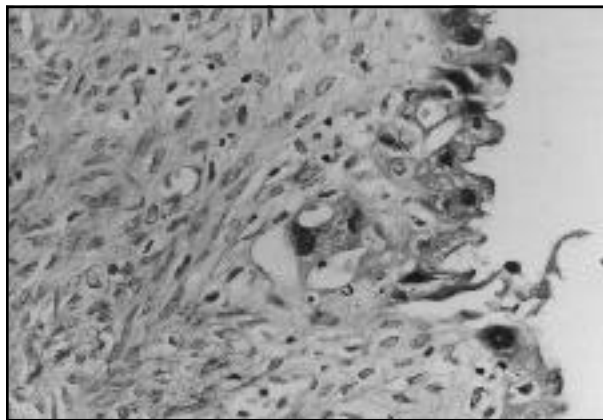
Tablo IV. Atipik ve reaktif atipik endometriozis olgularında epitel, stroma, makrofaj ve adenoid yapı derecelendirilmesi.

Tanı	Epitel				Stroma		Makrofaj		Adenoid Yapı	
	+	++	+++	-	+	-	+	-	+	-
Atipik (n=1)	-	-	1	-	1	-	1	-	-	1
Reaktif atipik (n=8)	3	4	1	-	8	-	8	-	4	4

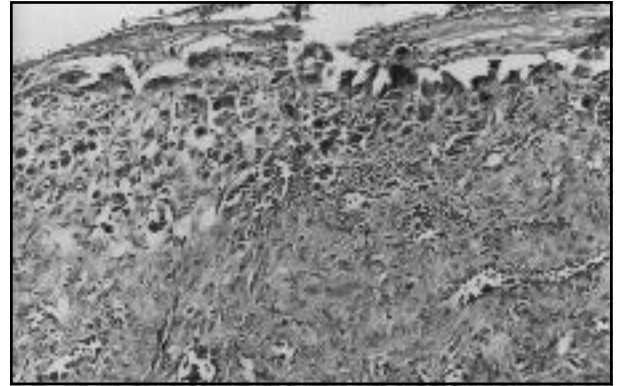
ve kronik yangı, stratifikasyon ve sekretuar değişiklik gibi özellikler izlendi. Servikal endometriozis olgusunda bu özelliklerin hiç biri görülmedi.

Endometriozis odağında izlenen stromada yangısal hücre infiltrasyonu ve stromal hemoraji değerlendirildi.

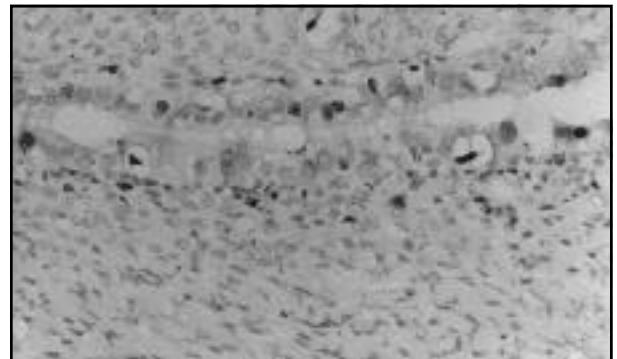
Atipik olguya, tüm reaktif olgulara ve seçilen 5 olağan olguya uygulanan p53, Ki-67 ve bcl-2 immün dokü kimyasal işlemlerde, tek tük nükleer Ki-67 pozitifliği dışında boyanma görülmedi (Resim 3).



Resim 1. Atipik endometriozis olgusunda epitelial değişiklikler (H+E X400).



Resim 2. Reaktif atipi izlenen bir olguda epitelial değişiklikler (H+E X200).



Resim 3. Atipik endometriozis olgusunda tek tük nükleer Ki-67 pozitifliği (Ki-67 X400).

## Tartışma ve sonuç

Endometriozis, hastaların çoğunun asemptomatik olması nedeniyle prevalansı kesin olarak bilinmeyen, ancak sıklıkla reproduktif yaş grubundaki kadınlarda görülen benign bir durumdur (1,2,8). Bununla birlikte bu yaş grubundaki hastalarda % 1-7 (12) ve % 10 (13) oranında endometriozis görüldüğünü bildiren çalışmalar vardır. Bir başka çalışmada da, laparotomi yapılan kadınların %29'unda endometriozis saptanmıştır (14).

Endometrioziste az da olsa atipik değişiklikler olabilmektedir. Bu oranın % 3-6 olduğunu bildiren yayınlar vardır (5). Czernobilsky ve Morris (10) ile LaGrenade ve Silverberg (11) tarafından endometriozis epitelinde atipiyi ve atipinin derecesini saptamak için bazı kriterler tanımlanmıştır. Czernobilsky ve Morris'in hafif atipi, LaGrenade ve Silverberg'in inflamatuvar atipi olarak adlandırdıkları grupta, epitel tek sıralı, hafif eozinofilik, küboidal ya da düz, büyük, hiperkromatik ve pleomorfik hücrelerden oluşmaktadır. Bu özellikler yanı sıra stromada epitel yıkıma uğratan yoğun yangı vardır. Ciddi atipi olarak değerlendirilen grupta ise, epitelde, eozinofilik sitoplazmalı, büyük hiperkromatik ya da soluk nükleuslu hücreler, orta ya da belirgin pleomorfizm, nükleositoplazmik oranda artma, hücresel kalabalıklaşma, stratifikasyon ve tufting bulunmalıdır. Bu özelliklerden üç ya da daha çoğunu içeren olgularda ciddi atipiden söz edilmektedir (7,15).

Yapılan çalışmalarda atipik endometriozisin sıklığı, % 1,7 (7), % 3,6 (10), %5,8 (15) olarak bulunmuştur. Bir çalışmada reaktif atipi oranının % 30,8 olduğu bildirilmektedir (15). Bu çalışmadaki olgu dizisinde atipik endometriozis % 1,47 oranında iken, reaktif atipi % 11,76 oranında saptandı.

Atipik endometriozis olgularında epitel altında yangı olabilmektedir. Czernobilsky ve Morris'in (10) çalışmasında, 7 olgunun 3'ünde epitel altında yangı görülmüştür. Atipik olarak değerlendirilen olgumuzda da epitel içinde ve stromada karışık yangısal hücre infiltrasyonu dikkati çekti. Epiteli infiltre eden yagısal hücrelerin olduğu olgular reaktif atipi sınıfına alınmasına karşın, Tablo 1'de epitel için sözü edilen tüm özelliklerin varlığı nedeniyle, bu olgu ciddi atipi olarak değerlendirildi.

Endometriozis olgularında malign transformasyon insidansı ve prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Malign transformasyon oranının % 0,3-1 arasında olduğu bildirilmektedir (1,2,5,6). Ancak, tümör endometriotik odakları yıkıma uğratabildiğinden sıklığın tanımlanandan daha fazla olduğu düşünülmektedir. Bazı yazarlar tüm

ovaryum tümörlerinin % 8-17'sinin benign pelvik endometriozisle birlikte olduğunu düşünmektedir (5). Ovaryumda tümör ve endometriozis birlikteliğini araştıran bir çalışmada 224 ovaryum tümörü olgusunun 21'inde tipik, 33'ünde atipik olmak üzere, toplam 54'ünde (% 24,1) endometriozis görülmüştür (7). Endometriozise sekonder gelişen tümörlerin yaklaşık olarak % 75'i ovaryumda görülmektedir. En sık görülen ovaryum dışı bölgeler ise, rektovajinal septum, mesane, diğer pelvik organlar ve abdomendir (1,4,5). Endometrioid karsinom ve saydam hücreli karsinomun endometriozise sekonder görülen en sık tümörler olduğu bildirilmiştir. Kimi araştırmacılar (1,4,5,8) endometrioid karsinomun, kimileri ise (2,7,9) saydam hücreli karsinomun daha sık görüldüğünü belirtmektedirler. Ekstragonadal endometriozis zemininde en sık endometrioid tümörlerin (% 66) ve daha az sıklıkla sarkomların (% 25) görülüşü bildirilmiştir (5). Az da olsa, karsinosarkom ve mikst mezodermal tümör de görülebilmektedir (6).

DNA ploidi analizleri, endometrium, serviks, vulva, meme, kolon, özofagus ve diğer organlarda premalign lezyonların davranışlarını değerlendirmede yararlı bir yöntemdir. Bu organlarda normal ve reaktif doku genellikle diploid, premalign lezyonların önemli bir kısmı da aneuploiddir. Czernobilsky ve Morris'in tanımladığı kriterlere göre ciddi atipik ya da hafif atipik olguların belirlendiği 36 olguluk bir çalışmada, hafif atipik olguların diploid, ciddi atipik olguların ise aneuploid olduğu görülmüştür (15).

Klonalite analizleri neoplastik hastalıkların histogenezi ve progresyonu hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Genel olarak neoplazmların çoğunun monoklonal orijinli olduğu kabul edilmektedir. Ovaryum endometriozisinin klonalitesi net olarak bilinmemekle birlikte, yapılan bir çalışmada büyük çoğunluğunun monoklonal olduğu görülmüştür (17).

Bronş epiteli, oral kavite, larinks, özofagus, mide, safra kesesi displazisi, kolorektal adenomlar ve servikal intraepitelial displazi gibi bazı preneoplastik lezyonlarda, p53 immünreaktivitesi gözlenebilmektedir. Çoğu tümörde de p53 tümör supresör gen mutasyonu olduğu bilinmektedir. Bir çalışmada 7 atipik, 39 reaktif atipik, 10 olağan, 10 endometrioid karsinom olgusuna p53 immünhistokimyasal boyası uygulanmış, atipik, reaktif atipik ve olağan olgularda boyanma izlenmezken tümör olgularından 3'ünde boyanma görülmüştür (15). Endometriozis olgularında p53 pozitifliğinin endometriozisin agresifliğini göstermede de yardımcı olabileceği düşünülmüştür (18).



Bir başka çalışmada, olağan endometriozis alanlarında p53'ün negatif olması, buna karşın tümöral alanlarda orta derecede bir boyanma görülmesi, p53'ün endometriozisin malign transformasyon göstermesinde rolü olabileceği düşüncesine yol açmıştır (19). Bu çalışmada p53 immüno dokukimyasal boyası uygulanan olgularda boyanma görülmedi.

Ki-67, G0 ve erken G1 fazı dışında tüm hücre siklusu boyunca proliferen hücrelerin nükleusundan salınan non-histon bir protein ile reaksiyon verir. Yapılan bir çalışmada, atipik endometriozis olgularının Ki-67 proliferasyon indeksinin, tipik endometriozisli olgularınkinden daha yüksek, ancak, ovarian karsinom olgularınkinden daha düşük olduğu bulunmuştur (20). Bu olgu dizisinde atipik olguda izlenen tek tüm nükleer Ki-67 immünreaktivitesi dışında boyanma gözlenmedi.

Bcl-2 apoptozisin regülasyonunda önemli bir genidir. Kaynaklarda endometriozis olgularında bcl-2'nin çalışıldığı az sayıda olgu bildirilmiştir. Bunlardan birinde endometriozisde bcl-2 ile immüno dokukimyasal olarak boyanma olmadığı görülmüştür (21). Kendi çalışmamızda bcl-2 immün reaktivitesi saptamadık.

Atipik endometriozis olgularında daha fazla olmak üzere tüm endometriozis olgularında düşük de olsa malign transformasyon riski söz konusudur. Bu nedenle endometriozis olgularının çok sayıda örnek ve seri kesitlerle değerlendirilmesi uygun olur. Malign transformasyon riskini saptamak için daha geniş serilerde, daha geniş bir immüno dokukimyasal panelle çalışmaya gereksinim olduğu düşünülmüştür.

## Kaynaklar

- Philip B. Clement. Diseases of the Peritoneum. In: Robert J. Kurman, editor. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Fourth edition, New York: Springer-Verlag, 1994; 660-680.
- K M Feeley, M Wells. Precursor lesions of ovarian epithelial malignancy. Histopathology 2001; 38: 87-95.
- Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue in that organ. Arch Surg 1925; 10: 1-72.
- Philip B. Clement, Robert H. Young, and Robert E Scully. The Peritoneum. In: Sternberg SS, editor. Diagnostic Surgical Pathology. Third edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999; 2472-2433.
- James M Heaps, Roberta K. Nieberg, and Jonathan S. Berek. Malignant neoplasms arising in endometriosis. Obstet Gynecol 1990; 75: 1023-1028.
- Ute M. Moll, John C. Chumas, Eva Chalas, and William J. Mann. Ovarian carcinoma arising in atypical endometriosis. Obstet Gynecol 1990; 75: 537-539.
- M. Fukunaga, K. Nomura, E. Ishikawa, S. Ushigome. Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours. Histopathology 1997; 30: 249-255.
- Paolo Vercellini, Fabio Parazzini, Giorgio Bolis, Silvestro Carinelli et al. Endometriosis and ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1993; 69: 181-2.
- Mostoufzadeh M, Scully RE. Malignant tumors arising in endometriosis. Clin. Obstet Gynecol 1980; 23(3): 951,
- Bernard Czernobilsky, and William J. Morris. A histologic study of ovarian endometriosis with emphasis on hyperplastic and atypical changes. Obstet Gynecol 1979; 53: 318-323.
- Alana LaGrenade, and Steven G. Silverberg. Ovarian tumors associated with atypical endometriosis. Hum Pathol 1988; 19: 1080-1084.
- Barbieri RL. Etiology and epidemiology of endometriosis. Am J Obst Gynecol 1990; 162: 565-567.
- Wheeler JM. Epidemiology of endometriosis-associated infertility. J Reprod Med 1989; 34: 41-46.
- Houston DE. Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race and socioeconomic status. Epidemiol Rev 1984; 6: 167-191.
- Bayramoglu H, Duzcan E. Atypical epithelial changes and mutant p53 gene expression in ovarian endometriosis. Pathol Oncol Res 2001; 7(1): 33-8
- Fayez Ballouk, Jeffrey S. Ross, and Barbara C. Wolf. Ovarian endometriotic cysts: An analysis of cytologic atypia and DNA ploidy patterns. Am J Clin Pathol 1994; 102: 415-419.
- Haruko Jimbo, Yoshiaki Hitomi, Hiroyuki Yoshikawa, Tetsu Yano et al. Evidence for monoclonal expansion of epithelial cells in ovarian endometrial cysts. Am J Pathol 1997; 150: 1173-1178.
- Ismail SM, Vandeginste S, Shaw RW. An unusually aggressive case of endometriosis showing p53 expression. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2001; 8(2): 278-284.
- Aaron C. Han, Susan Hovenden, Norman G. Rosenblum, Hernando Salazar. Adenocarcinoma arising in extragonadal endometriosis: An immunohistochemical study. Cancer 1998; 83: 1163-9.
- Shinji Ogawa, Tsunehisa Kaku, Satoshi Amada, Hiroaki Kobayashi et al. Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: A clinicopathological and immunohistochemical study. Gynecol Oncol 2000; 77: 298-304.
- Suganuma N, Harada M, Furuhashi M, Nawa et al. Apoptosis in human endometrial and endometriotic tissues. Horm Res 1997; 48 Suppl 3: 42-7.

## Yazışma adresi

Prof. Dr. Ali Rıza KANDİLOĞLU  
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı,  
Manisa  
Tel : 0 236 2323133 (257, 403)  
e-mail : ark@scientist.com

# Is the age of diagnosis of the familial Mediterranean fever different among the children living in urban and rural areas?

*Kentsel ve kırsal yörede yaşayan çocuklarda ailesel Akdeniz ateşinin tanı yaşı farklı mı?*

Alper Soylu Mehmet Türkmen Salih Kavukçu

Dokuz Eylül University, Medical Faculty, Department of Pediatrics, İnciraltı, İzmir

## Summary

**Purpose:** We aimed to evaluate the relation of Tel Hashomer clinical score to the age at diagnosis in children with familial Mediterranean fever.

**Methods:** Age at the onset of symptoms and at the time of diagnosis, time gap between the onset of symptoms and diagnosis, and Tel Hashomer scores were determined retrospectively in the children with familial Mediterranean fever. Then, correlation of Tel Hashomer scores to the age at diagnosis were performed for the whole children and also separately for the children living in the rural and urban areas.

**Results:** The total number of the patients were 25 (M/F: 14/11), and 14 of them were living in urban areas. Mean age at the onset of symptoms and at the time of diagnosis, and the time gap between the onset of symptoms and diagnosis were  $3.0 \pm 2.2$  and  $6.6 \pm 2.7$ ,  $8.0 \pm 3.7$  and  $11.1 \pm 3.6$ , and  $5.0 \pm 4.0$  and  $4.1 \pm 2.7$  years, respectively. Mean Tel Hashomer scores were  $6.3 \pm 1.1$  and  $5.9 \pm 2.0$ , respectively. Overall, there was no significant correlation of the age at diagnosis to Tel Hashomer scores ( $r: -0.245$ ,  $p: 0.248$ ), and of the time gap between the onset of symptoms and diagnosis to Tel Hashomer scores ( $r: 0.043$ ,  $p: 0.844$ ). On the other hand, age at the onset of symptoms and age at diagnosis were significantly higher among the children living in rural areas ( $p: 0.004$  and  $p: 0.045$ , respectively).

## Özet

**Amaç:** Ailevi Akdeniz ateşi olan çocuklarda Tel Hashomer klinik puanlaması ile tanı yaşı arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

**Yöntem:** Ailevi Akdeniz ateşi olan çocuklarda semptomların başladığı dönemde ve tanı konulduğundaki yaşları, semptomların başlangıcı ile tanı yaşı arasında geçen süre ve Tel Hashomer puanları retrospektif olarak değerlendirildi. Daha sonra, hem bütün çocuklar için, hem de kentsel ve kırsal kesimlerde yaşayanlar için ayrı ayrı olmak üzere, Tel Hashomer puanları ile tanı yaşı arasındaki korelasyon varlığı araştırıldı.

**Bulgular :** Toplam 25 hastanın (14 erkek), 14'ü kentse kesimlerden gelmekteydi. Kentsel ve kırsal kesimlerde yaşayan hastalarda, semptomların başlangıcındaki ve tanı konulduğu dönemdeki ortalama yaşlar ve semptomların başlangıcından tanı konuluncaya dek geçen ortalama süre sırası ile  $3.0 \pm 2.2$  ve  $6.6 \pm 2.7$ ,  $8.0 \pm 3.7$  ve  $11.1 \pm 3.6$ , ve  $5.0 \pm 4.0$  ve  $4.1 \pm 2.7$  yıl olarak belirlendi. Bu iki gruptaki hastaların ortalama Tel Hashomer skorları sırası ile  $6.3 \pm 1.1$  ve  $5.9 \pm 2.0$  yıl idi. Tüm hastalar göz önüne alındığında Tel Hashomer skorları ile tanı yaşı ve semptomların başlangıcı ile tanı konuluncaya dek geçen süre arasında korelasyon saptanmadı (sırası ile  $r: -0.245$ ,  $p: 0.248$  ve  $r: 0.043$ ,  $p: 0.844$ ). Öte yandan, kırsal kesimde yaşayan hastalarda semptomların başlama yaşı ve tanı yaşı anlamlı derecede büyüktü (sırası ile  $p: 0.004$

Furthermore, there was a significant negative correlation between the age at diagnosis and Tel Hashomer scores in this group of children (r: -0.785, p: 0.036).

**Conclusion:** We concluded that the older ages at the onset of symptoms and at the time of diagnosis among the children with familial Mediterranean fever living in rural areas could be due to the delay of the families and/or doctors in those areas in distinguishing the symptoms and/or considering the diagnosis of familial Mediterranean fever.

**Key words:** Childhood, familial Mediterranean fever, Tel Hashomer score

**F**amilial Mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessively inherited disease. The disease affects the people of Jewish, Arabic, Turkish and Armenian ancestry (1). Its hallmark is short attacks of fever and serositis (2). The diagnosis of FMF should be considered in individuals of an appropriate ethnic background who present with febrile disease of episodic nature. Although differential diagnosis is broad and includes numerous infectious, inflammatory and genetic diseases, very specific general and site-restricted features of the FMF attacks help to determine the diagnosis of FMF (3). Tel Hashomer criteria were proposed as highly sensitive and specific in diagnosis of FMF and in distinguishing FMF from other periodic febrile diseases in 1997 (Table I) (4). Although the diagnosis of FMF has until recently been entirely based on clinical signs alone, discovery of the MEFV gene has enabled a molecular approach to diagnosis (5). It has been showed that using this molecular approach could lead to more frequent diagnosis of FMF than the use of the Tel Hashomer clinical criteria alone (6). This means that some patients with FMF could be overlooked by these criteria alone. In addition, diagnosis could be delayed in some of the patients. Thus, we aimed to evaluate the relationship between the clinical score with respect to Tel Hashomer criteria and the age at diagnosis in children with FMF.

### Patients and methods

The children who were diagnosed to have FMF with respect to Tel Hashomer criteria and/or to molecular genetic analysis in Pediatric Nephrology Department in Dokuz Eylül University in İzmir were enrolled in this study.

ve p: 0.045). Ayrıca, bu grupta tanı yaşı ile Tel Hashomer skorları arasında anlamlı negatif bir korelasyonun varlığı gözlemlendi (r: -0.785, p: 0.036).

**Sonuç:** Kırsal kesimlerde yaşayan ailevi Akdeniz ateşi olan çocuklarda semptomların başlama yaşının ve tanı yaşının, kentsel bölgelerde yaşayanlara göre daha büyük olmasının nedeni, bu bölgelerdeki aile ya da hekimlerin semptomların farkına varma ve/veya ailevi Akdeniz ateşi tanısını göz önüne almalarındaki gecikmeden kaynaklanıyor olabilir.

**Arahtar sözcükler:** Çocukluk çağı, ailevi Akdeniz ateşi, Tel Hashomer skoru

Present age, sex, the age at the onset of symptoms, the age at diagnosis, time gap between the onset of symptoms and diagnosis of FMF and Tel Hashomer clinical scores were determined retrospectively from their files. On the other hand, the parameters described above were also evaluated separately in children living in İzmir city center (urban areas) and in children coming from the rural areas around İzmir.

Then we evaluated the correlation between the Tel Hashomer scores and the age at diagnosis. In addition, we evaluated the relation of the age at the onset of symptoms to the time gap between the onset of symptoms and diagnosis of FMF. These evaluations were performed for both the whole children and also separately for those children living in rural and urban areas.

Table I. Tel Hashomer criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever.

#### Major criteria

1. Recurrent febrile episodes accompanied by peritonitis, synovitis or pleuritis
2. Amyloidosis of AA type without predisposing disease
3. Favorable response to continuous colchicine treatment

#### Minor criteria

1. Recurrent febrile episodes
2. Erythema like erythema
3. FMF in a first degree relative

Definitive diagnosis: 2 major or 1 major + 2 minor criteria

Probable diagnosis: 1 major and 1 minor criteria

Table II. Clinical characteristics of the patients.

	All patients	Patients living in urban areas	Patients living in rural areas
Number of patients	25	14	8
Male / female	14/11	8/6	4/4
Present age (year)	13.7±5.2	11.7±5.6a	17.1±3.3
Age at onset of symptoms (year)	4.5±2.9	3.0±2.2 b	6.6±2.7
Age at diagnosis (year)	9.1±3.8	8.0±3.7 c	11.1±3.6
Time gap between the onset of symptoms and diagnosis (year)	4.7±3.5	5.0±4.0d	4.1±2.7
Tel Hashomer score	6.2±1.4	6.3±1.1e	5.9±2.0

- a Significantly lower compared to the patients living out of İzmir (p: 0.01).  
b Significantly lower compared to the patients living out of İzmir (p: 0.004).  
c Significantly lower compared to the patients living out of İzmir (p: 0.045).  
d Not different compared to the patients living out of İzmir (p: 0.689).  
e Not different compared to the patients living out of İzmir (p: 0.482).

## Results

The total number of the patients were 25, and 14 (56%) of them were male. Ten (40%) of the children were diagnosed to have FMF by both clinical and molecular approach. Mean age of the children were 13.7±5.2 years. Mean age at the onset of symptoms, mean age at the time of diagnosis and the time gap between the onset of symptoms and diagnosis of FMF were 4.5±2.9, 9.1±3.8 and 4.7±3.5 years, respectively. Mean Tel Hashomer clinical score was 6.2±1.4 (Table II).

The numbers of patients living in urban and rural areas were 14 (M/F: 8/6) and 8 (M/F: 4/4), respectively. There was no record of residence in the files in three of the children. Mean age of the children were 11.7±5.6 and 17.1±3.3 years, respectively. Mean age at the onset of symptoms, mean age at the time of diagnosis and the time gap between the onset of symptoms and diagnosis of FMF were 3.0±2.2 and 6.6±2.7, 8.0±3.7 and 11.1±3.6, and 5.0±4.0 and 4.1±2.7 years, respectively. Mean Tel Hashomer clinical scores were 6.3±1.1 and 5.9±2.0 (Table II).

When we consider the whole patients, there was no significant correlation of the age at diagnosis to Tel Hashomer scores (r: -0.245, p: 0.248), and of the time gap between the onset of symptoms and diagnosis of FMF to Tel Hashomer scores (r: 0.043, p: 0.844). On the other hand, age at diagnosis was positively correlated to age at the onset of symptoms (r: 0.491, p: 0.017).

When we compared the parameters of the children living in urban and rural areas, age at the onset of symptoms and age at diagnosis were found to be significantly higher among the children living in rural areas (Figure 1, p: 0.004 and p: 0.045, respectively).

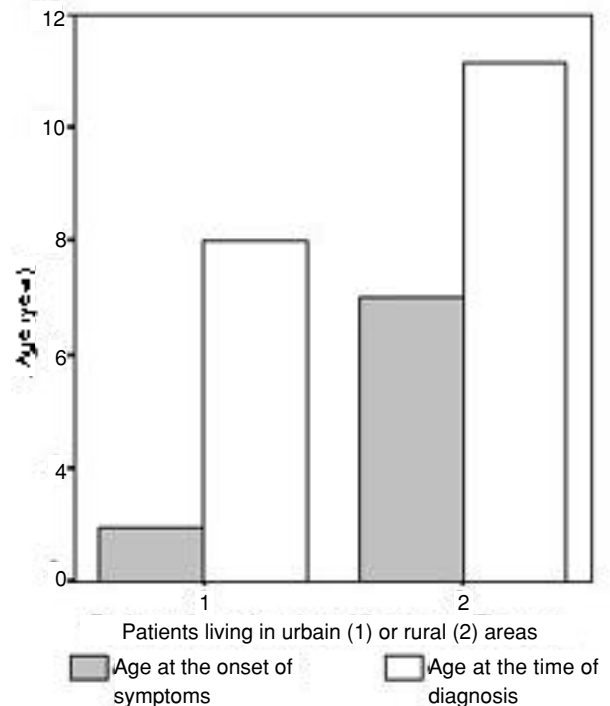


Figure 1. Age at the onset of symptoms and at the time of diagnosis in the patients who live in urban (1) or rural (2) areas. Children who live in urban areas have significantly younger ages with respect to those living in rural areas (p: 0.004 and p: 0.045, respectively).

On the other hand, when we consider only the children living in rural areas, there was a significant negative correlation between the age at diagnosis and Tel Hashomer clinical scores (Figure 2, r: -0.785, p: 0.036).

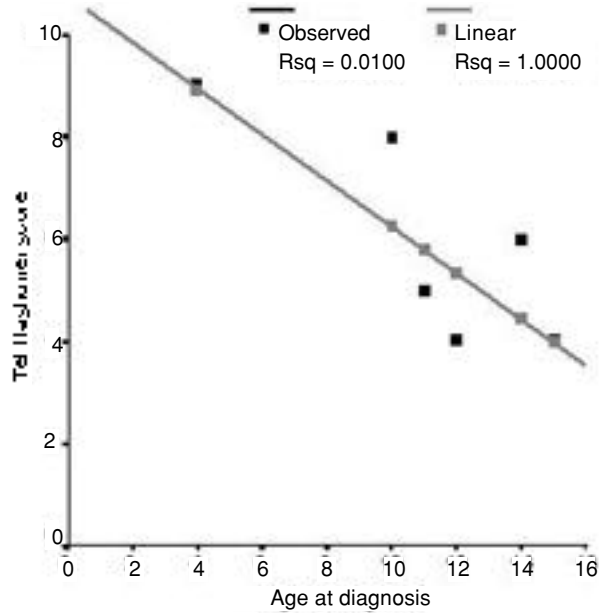


Figure 2. Correlation between the age at diagnosis and Tel Hashomer disease severity score in children living in rural areas ( $r: -0.785, p: 0.036$ ).

## Discussion

In this study, we evaluated retrospectively the effect of clinical disease scores of the children with FMF on the age of diagnosis and the time gap between the onset of symptoms and age of diagnosis. All of our patients were diagnosed as FMF by Tel Hashomer clinical criteria (4) and having been treated with colchicine before molecular studies were performed to confirm the diagnosis in a subgroup ( $n=10$ ) of the patients.

When all of the children were taken into consideration, Tel Hashomer clinical scores were not correlated to the age at diagnosis and to the time gap between the onset of symptoms and diagnosis of FMF.

When we considered the children living in the urban and rural areas separately, we noticed that those children living in rural areas had their first symptoms related to FMF in a significantly older age. In accordance with this, they were diagnosed clinically to have FMF in a significantly older age than those children living in urban areas. In addition, there was a significant negative correlation between the age at diagnosis and Tel Hashomer clinical score in this group of children. On the other hand, the time gap between the onset of symptoms and the clinical diagnosis of FMF were not different in between these two groups of children. Furthermore, there was no significant difference between the two groups with respect to Tel Hashomer clinical scores. Thus, the problem related to this group of children seems to be the late recognition of the first symptoms related to FMF by the parents and/or doctors living in rural areas.

The most important complication of this disease is the development of amyloidosis. Colchicine is beneficial in prevention of both the symptoms of FMF and also the development of amyloidosis (7). It has been demonstrated that the risk of amyloidosis increases greatly in the presence of family history of amyloidosis and consanguinity (2). In addition, it has also been reported that the number of patients with amyloidosis increases through the adolescent period (7). Thus, although there was no child with amyloidosis among our patients living in rural areas, delay in the recognition of the manifestations of the disease could lead to increased incidence of amyloidosis among the patients with FMF.

In conclusion, the older ages at the onset of symptoms and at the time of diagnosis among the children with FMF living in rural areas could be explained by the delay of the families and/or doctors in those areas in distinguishing the symptoms and/or considering the diagnosis of FMF.

## References

1. Akarsu AN, Saatci U, Ozen S, Bakkaloğlu A, Besbas N Sarfarazi M. Genetic linkage study of familial Mediterranean fever (FMF) to 16p13.3 and evidence for genetic heterogeneity in the Turkish population. *J Med Genet* 1997, 34: 573-578.
2. Saatci U, Özen S, Özdemir S, Bakkaloğlu A, Beşbaş N, Topaloğlu R, Arslan S. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 619-623.
3. Livneh A, Langevitz P. Diagnostic and treatment concerns in familial Mediterranean fever (abstract). *Baillieres Bes Pract Res Clin Rheumatol* 2000, 14: 477-498.
4. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, Migdal A, Padeh S, Pras M. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997, 40: 1879-1885.
5. Yılmaz E, Özen S, Balcı B, Düzova A, Topaloğlu R, Beşbaş N, Saatci U, Bakkaloğlu A, Özgüç M. Mutation frequency of familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001, 9: 553-555.
6. Grateau G, Pecheux C, Cazeneuve C, Cattani D, Dervichian M, Goossens M, Delpech M, Amselem S, Dode C. Clinical versus genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. *QJM* 2000, 93: 223-229.
7. Kocak H, Beşbaş N, Saatci Ü, Bakkaloğlu A. Amyloidosis in children with familial Mediterranean fever. *Turk J Pediatr* 1989, 31: 281-287.

## Correspondance

Prof. Dr. Salih KAVUKÇU, MD  
Mithatpaşa Cad. No: 665/4, Küçükalya  
35280 İzmir-Turkey  
Tel : +90 232 2312610  
Fax : +90 232 2312610  
e-mail : s.kavukcu@deu.edu.tr

# Memenin histiositoid karsinomu (Olgu sunumu)\*

## *Histiocytoid carcinoma of the breast (A case report)\**

Bengü Çobanoğlu<sup>1</sup>

Osman Doğru<sup>2</sup>

M. Reşat Özercan<sup>1</sup>

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Elazığ

<sup>1</sup> Patoloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Genel Cerrahi Anabilim Dalı

### Özet

**Giriş ve am aç:** Histiositoid karsinom, meme karsinomlarının az görülen bir türüdür. Bazı meme karsinomu tipleri ve memenin benign lezyonlarına benzerlik göstermesi nedeniyle, tanıda zorluklara yol açmaktadır. Önceleri, lipid hücreli meme karsinomu ya da lobuler karsinomun bir varyantı olarak tanımlanan histiositoid karsinom, daha sonra ayrı tip bir meme karsinomu olarak kabul edilmiştir. Seyrek görülen bir tümör olması nedeniyle olgu, ilgili kaynaklar eşliğinde sunuldu.

**Olgu:** Bu çalışmada, sağ memesinde kitle ve meme başı akıntısı olan 26 yaşında bir kadın sunuldu. Kitle 3x4 cm boyutlarında, sert, mobil ve sağ meme üst dış kadranda lokalize idi. Aksillada 1 cm çapında bir adet lenfadenopati saptandı. Modifiye radikal mastektomi uygulandı ve kitleye histiositoid karsinom tanısı verildi. Aksillar metastaz saptanmadı.

**Anahtar sözcükler:** Meme kanseri, histiositoid karsinom, lipid hücreli karsinom

\* XV. Ulusal Patoloji Kongresi'nde sunulmuştur.

**H**istiositoid Karsinom terimi ilk olarak 1973 yılında Hood ve ark. tarafından ortaya atılmış ve hücrelerin histiosit benzeri görünümü nedeniyle memenin histiositoid karsinomu olarak adlandırılması önerilmiştir (1). Bazı araştırmacılar histiositoid karsinomu, invaziv lobuler karsinomun, geniş, soluk eozinofilik ya da küçük, vakuollü sitoplazması olan hücrelerin proliferasyonu ile karakterli, bir varyantı olarak kabul etmişlerdir (2).

Meme karsinomları ile ilgili büyük bir seriyi içeren bir çalışmada saf histiositoid karsinom sıklığı tüm meme kanserleri arasında %0.3 olarak bulunmuştur (2). Yine aynı çalışmada başka bir meme karsinomu ile birlikteliği de %0.3 olarak bildirilmiştir.

### Summary

**Introduction and aim:** Histiocytoid breast carcinoma is a rare variant of breast carcinomas. It causes a diagnostic problem because of its similarities to some other types of breast cancer and benign breast lesions. Histiocytoid breast carcinoma initially has been classified as a lipid-rich carcinoma or as a variant of lobular carcinoma. However it should be considered as a distinct type. Since it is an common tumor we herein report an additional case and review the literature.

**Case:** In this study, a 26 year old woman presenting with a mass in her right breast and nipple discharge is reported. The mass was 3x4 cm in size, hard, mobile and located in upper outer region of the right breast with a one centimeter lymphadenopathy in her axilla. A modified radical mastectomy was performed and the mass was diagnosed as histiocytoid breast carcinoma. No axillary metastasis was found.

**Key words :** Breast cancer, histiocytoid carcinoma, lipid-rich carcinoma

\* Presented in the XV. National Congress of Pathology.

Bu çalışmada, oldukça az görülmesi nedeniyle ilginç bulunan histiositoid karsinom olgusu klinik ve histopatolojik özellikleriyle sunularak, dokü kimyasal ve immün dokü kimyasal özellikleri belirlenmeye çalışıldı ve ilgili kaynak bilgiler gözden geçirildi.

### Olgu sunumu

Olgu (G.K-2001), 26 yaşında ve bekar bir genç kız olup, sağ memesinde 4 ay önce başlayan ağrı, ele gelen kitle ve seröz meme başı akıntısı yakınmaları ile kurumumuza başvurması sonucu, yapılan fizik bakışında, sağ meme üst dış kadranda 3x2 cm boyutlarında sert, hareketli bir kitle saptandı. Sol meme doğal olarak değerlendirildi.

Yapılan mammografide bilateral olarak meme dokusunun liposkleroze paternde olduğu, sağ meme orta zonda sınırları düzensiz, karşı meme parankimine göre daha hiperdens bir alan saptandı. Önceden yapılmış olan ince iğne aspirasyon sitolojisinde, "Derece V malign tümöral oşum" tanısı alan ve bu bulgularla operasyona alınan olguya yapılan frozen inceleme ve ardından çalışılan parafin kesitlerde "Lobüler karsinoma in situ" tanısı konuldu. Hastaya sağ modifiye radikal mastektomi ile aksiller küretaj uygulandı.

### Makroskopi

Üzerinde 14x8 cm'lik deri elipsi bulunan ve çevre yağ dokusu ile birlikte 28x17x4 cm boyutlarında olan mastektomi materyalinin seri kesitlerinde üst dış kadran periferik bölgede 4,5x2 cm gri-pembe renkli tümör alanı saptandı. Ayrıca biri üst iç kadran santral ve periferik bölümlerin sınırında, diğeri de üst iç kadran periferik bölümde yerleşmiş, her ikisinde en büyük çapı 3 cm'e ulaşan iki satelit tümör odağı belirlendi. Aksiller bölgeden en büyüğü 15 mm en küçüğü 3 mm çaplarında olan 31 adet lenf düğümü disseke edildi.

İşleme alınan örneklerden elde edilen ve hematoksil-eozinle boyanan kesitlerin mikroskopik incelemesinde, yoğun fibröz bir stromada yerleşmiş duktus ve asinüslerin içerisinde eozinofilik sitoplazmalı, küçük koyu yuvarlak nükleusa sahip, histiosite benzer hücrelerden oluşan tümör saptandı (Resim 1,2). Tümör hücreleri içeren bazı duktus ve asinüslerin lümenlerinde nekroz odaklarına rastlandı (Resim 3). Tümör hücreleri yer yer stromayı tek ya da küçük hücre grupları halinde invaze etmekteydi. Stromada özellikle tümöral duktus ve asinüs-ler çevresinde belirginleşen lenfosit infiltrasyonu vardı (Resim 4). Kan damarı ve lenfatik invazyonu ile meme başı ve fascia tutulumu saptanmayan olguda, aksilladan ayrılan lenf düğümlerinin hiçbirinde metastaza rastlanmadı.

Parafin kesitlere dokukimyasal olarak, Müsikarmin, PAS, d-PAS, PAS/AB, ayrıca frozen kesitlere Oil Red-O uygulandı; Tümör hücrelerinde sitoplazmik müsin müsikarminle, intrasitoplazmik lümenler PAS ile görüldü (Resim 5). Oil Red-O ile boyanma saptanmadı.

Uygulanan immun dokukimyasal boyamalarda Keratin ve CEA için pozitif, S-100 ile Östrojen ve Progesteron reseptörleri için negatif boyanma elde edildi.

### Tartışma

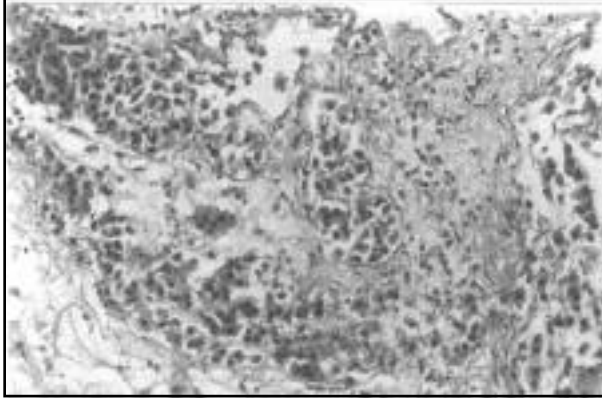
Histiositoid meme karsinomu az görülen, diğere meme lezyonlarıyla ayırıcı tanısı zor olan, klinik ve biyolojik davranışı ve orijini hakkında sınırlı veriler bulunan farklı bir meme karsinomu türüdür (2,3).

İn situ Lobüler Karsinom ile birlikteliği, indian file ve targetoid gelişimle karakterize invaziv paternin varlığı, bazı yazarlar tarafından ileri sürülen, histiositoid karsinomun invaziv lobuler karsinomun bir varyantı olduğu fikrini desteklemektedir(3). Walford ve Velden (1) tipik in situ lobüler karsinom hücrelerinden apokrin tip hücrelere geçişi gözlemlenmişler ve histiositoid karsinomun, lobuler karsinomun bir varyantı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca bu tümörlerde tümörün santral kısmında yoğun kollajen, histiositoid hücreler yanısıra nonneoplastik inflamatuvar lezyonlarla karışmasına neden olan lenfositlerin bulunduğunu belirtmişlerdir (1).

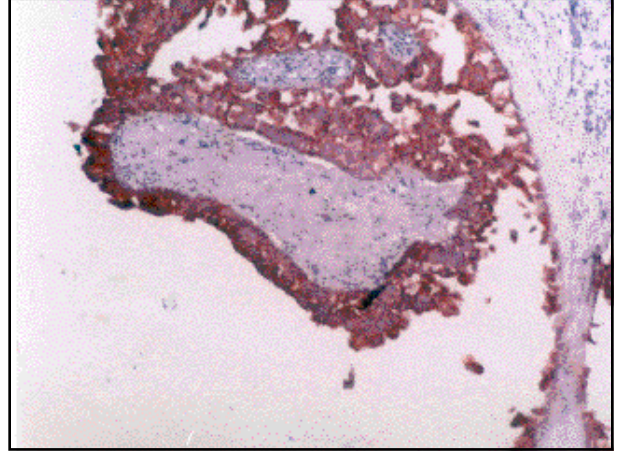
Nitekim olgumuzun frozen kesit için elde edilen biyopsi örneği lobuler karsinoma in situ özelliği taşıyordu. Ancak mastektomi materyalinden hazırlanan kesitlerde, histiosit benzeri hücrelerden oluşan tümörle karşılaşıldı. Yer yer bu hücrelerin tek yada küçük gruplar halinde stromayı invaze ettiği görüldü ve arada belirgin lenfosit infiltrasyonu saptandı.

Histiositoid karsinomda, nükleus apokrin karsinomdakinden daha küçük olup, yoğun kromatinlidir, nükleolus belirsizdir. İntrasitoplazmik lümenlerin ve müsinin varlığı, intrasitoplazmik lipidin yokluğu ile lipid hücreli karsinomdan ayrılır (3). Yine granüler hücrelerden, ksantomatöz lezyonlardan ve inflamatuvar durumlardan invaziv histiositoid hücrelerin ayrımı güç olabilir. Histiositoid karsinom hücreleri daha az granüler, hatta total olarak agranülerdir ve bazen vakuollü sitoplazma ve daha soluk bir eozinofiliye sahiptir (3). Granüler hücrelerin S-100 proteini için negatif immunreaksiyon vermesi, ksantomatöz hücrelerin müsin içermemesi ayırıcıda yardımcı olur. Nitekim olgumuzda S-100 ile negatif reaksiyon görüldü. Uygulanan histokimyasal boyamalarla çok sayıda intrasitoplazmik lümenlerin varlığı ortaya konuldu. Lipid hücreli karsinomdan ayırıcı tanısını yapmak amacıyla uygulanan Müsikarmin boyasıyla tümör hücrelerinin bir kısmında sitoplazmik boyanma saptanması, yine frozen kesitlerde Oil Red-O ile boyanma görülmemesi histiositoid karsinom lehineydi.

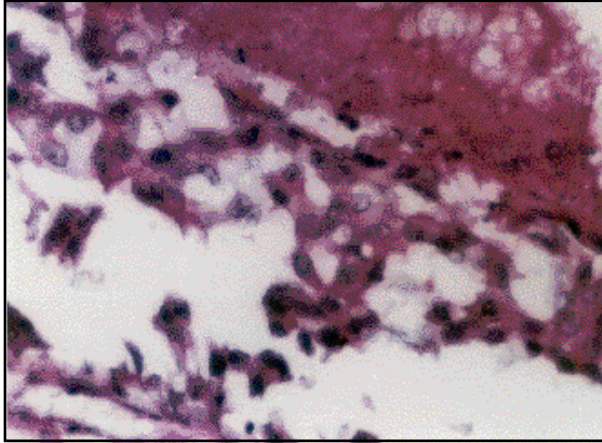
Eusebi ve ark. (4) tarafından, myoblastomatoid ya da histiositoid karsinom olarak tanı alan 13 olgu üzerinde



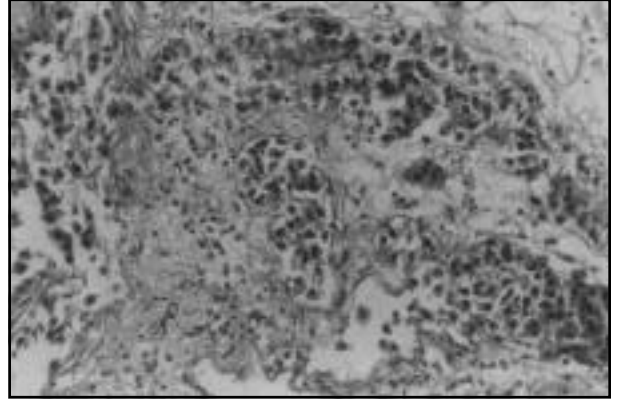
Resim 1. Histiosit benzeri hücrelerden oluşan tümör (H+E X200).



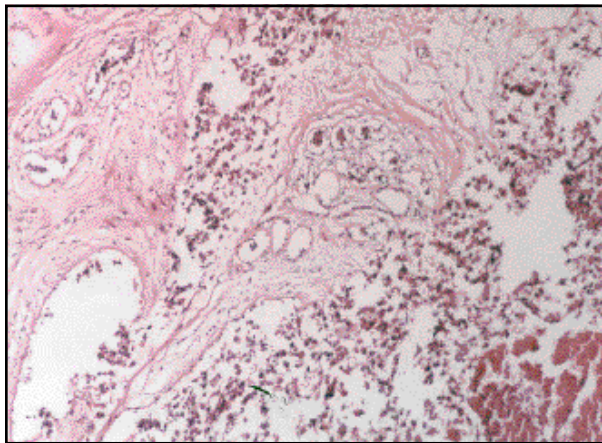
Resim 4. Belirgin lenfosit infiltrasyonu (H+E X100).



Resim 2. Lümen içinde yerleşmiş ya da stromaya invazyon gösteren histiosit benzeri hücreler (H+E X400).



Resim 5. İntrasitoplazmik lümen varlığı (PAS X200).



Resim 3. Asinüs lümenlerinde nekroz odakları (H+E X200).

yapılan bir çalışmada, olguların tümünde mitozun ender görüldüğü, 7 olguda fokal lenfositik infiltrasyonun bulunduğu, 2 olguda vasküler invazyona rastlandığı ve sadece 3 olguda nekroz saptandığı belirtilmiştir.

Olgumuzda da mitotik figüre, vasküler invazyona rastlanmadı, ancak duktus ve asinüslerin merkezinde nekroz görüldü.

Histiositoid karsinomun metastaz özelliğini ortaya koymak amacıyla yapılan bir çalışmada, pozitif aksiller lenf düğümüne sahip, invaziv lobüler karsinom nedeniyle 1979 ve 1982 yıllarında sırasıyla her iki meme için mastektomi geçiren 41 yaşındaki bir kadında, 2 yıl sonra progresif malign asit, multiple kemik lezyonları, bilateral plevral effüzyon geliştiği görülmüş ve bu nedenlerle kaybedilen olguya yapılan otopside uterus ve paratiroid bezde



histiositoid görünümüne sahip lobuler karsinom metastazı saptanmıştır. Böylece ilk olarak Hood ve ark. 13 olgunun 5'inde rastladıkları göz kapağı metastazından başka bölgelerde de metastaz bildirilmiştir (1,6).

Olgumuzda ise hem aksiller küretaj örneğinden ayrılan lenf düğümlerinde metastaza rastlanmadı, hem de vücudun diğer bölgelerinde henüz metastaza ait bir bulgu saptanmadı. Ancak yapılan çalışmalarda uzun zaman sonra dahi metastaz görüldüğü belirtildiğinden, metastaza karar verebilmek için olgunun belirli aralıklarla takibi gerekmektedir (1).

Meme karsinomlarının klinik davranışlarının bilinmesi, onların tedavilerinin düzenlenmesi açısından oldukça önemlidir. Özellikle primer tümörün biyolojik davranışı, nodal tutulum, östrojen reseptivitesi gibi parametrelerin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çok az görülmeleri nedeniyle bazı meme karsinomu tiplerinin klinik davranışları iyi tanımlanamamaktadır. Bunlardan biri olan histiositoid karsinomun, lipid hücreli karsinomla ilişkili olduğu da düşünülmüş fakat gerçekte farklı bir antite olduğu belirlenmiştir. Yapılan az sayıda araştırmada histiositoid karsinomun histolojik özellikleri tanımlanmaya çalışılmış ve bu bulgulara dayanılarak lipid hücreli tümörden veya lobüler karsinomdan ayrı bir grup olduğu görüşüne varılmıştır (5).

Bütün bu bilgiler ışığında memenin histiositoid karsinomu tanısıyla sunulan olguya, operasyondan sonra halen kemoterapi uygulanmaktadır. Prognoz ve metastaz konusunda değerlendirme yapabilmek henüz mümkün değildir. Sağaltım seçimi ile yaşam süreci arasındaki ilişkinin saptanması düzenli bir izlem ve bilgi birikimi ile olanaklıdır.

## Kaynaklar

1. Walford N, Ten Velden J. Histiocytoid breast carcinoma: an apocrine variant of lobular carcinoma. *Histopathology* 1989; 14 (5): 515-522.
2. Shimizu S, Kitamuro H, Ito T, Nakamura T et al. Histiocytoid breast carcinoma: histological, immunohistochemical, ultrastructural, cytological and clinicopathological studies. *Pathol Int* 1998; 48 (7): 549-556.
3. Tavassoli F.A: *Pathology of the Breast*. Second Edition, Hong Kong: McGraw-Hill Companies, 1991; 515-519.
4. Eusebi V, Foschini MP, Buosoloti G, Rossen P. Myoblastomatoid (Histiocytoid) Carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 1995; 19 (5): 553-562.
5. Eisenberg BL, Bagrall JW, Harding CT. Histiocytoid carcinoma: a variant of breast cancer. *J Surg Oncol* 1986; 31 (4): 271-274.
6. Patricia A, Allenby PA, Lokendro N, Chowdhury LN. Histiocytic appearance of metastatic lobular breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 759-760.

---

## Yazışma adresi

Dr. Bengü ÇOBANOĞLU  
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Patoloji Anabilim Dalı, Elazığ  
Tel : 0-424-233555 / 2172-2164

---

# Mesanedede prostatik epitelyal polip (Olgu sunumu)

## *Prostatic epithelial polyp in bladder (Case report)*

Ali Riza Kandiloğlu<sup>1</sup>

Olca Ak Nalbant<sup>1</sup>

Coşkun Büyüksu<sup>2</sup>

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa

<sup>1</sup> Patoloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Üroloji Anabilim Dalı

### Özet

**Giriş:** Prostatik epitel ile döşeli polipler üretrada ve mesanede az olarak görülen benign lezyonlardır. Bu lezyonlar mesanede az görülmesine karşın, sıklıkla trigonda yerleşmektedirler. Histogenezi tam bilinmemekle birlikte, metaplazi, embriyogenez defekti, embriyonik kalıntı gibi kuramlar ileri sürülmektedir. Nüks olasılığı son derece düşük olan bu lezyonlar tek başına olduklarında basit eksizyonla sağaltılabilmektedir.

**Olgu sunumu:** Hematüri yakınması olan 53 yaşındaki erkek hasta sunulmaktadır. Mesane tümörü nedeniyle opere edilen hastanın materyalinde rastlantısal olarak prostatik epitelyal polip saptandı. Olguda mesane tabanında yerleşim gösteren tümör, değişici epitel karsinomu niteliğinde (derece IIA; düşük dereceli ürotelyal neoplazm [WHO/ISUP]) ve baskın olarak papiller gelişim göstermekteydi. Tümör dokuları arasında ayrı, büyük oranda tipik prostatik epitel ve fokal olarak değişici epitel ile örtülü polipoid yapı izlendi. İmmün dokü kimyasal olarak, polibin prostatik epitelle örtülü yüzey alanlarının PSA (Prostat Spesifik Antijen) ile güçlü boyandığı görüldü.

**Sonuç:** Olgu, lezyonun mesanede gelişim göstermesi ve tümörle birlikte olması nedeniyle sunulmuştur.

**Anahtar sözcükler:** Üretral polipler, ektopik prostat, değişici epitel karsinomu

**P**rostatik epitel ile döşeli polipler erkeklerde üretrada ve mesanede az olarak görülen benign lezyonlardır (1,2). Daha çok prostatik üretrada ortaya çıkmasına karşın bulber ve membranöz üretrada da görülebilmektedir (1). Mesanede ve anterior prostatik üretrada daha az sıklıkta izlenmektedir (1,2). Mesanede gelişim gösterdiğinde en sık trigon ve mesane boynunda yerleşmektedir (1,3). Prostatik epitelyal polipte, prostatik tip

### Summary

**Introduction :** Polyps lined by prostatic epithelium are uncommon benign lesions in urethra and bladder. Although these lesions involve the bladder rarely, they are usually located at trigon. Histogenesis of these lesions are uncertain; though some theories advocating metaplasia, a defect in embryogenesis and remnants of embryonic tissue have been suggested. Recurrence rate is extremely low and it is cured simply by resection if there is no associated lesions.

**Case report:** We are report, a 53-year-old male patient who had hematuria. He has been operated because of a bladder tumor and incidentally, we found a prostatic epithelial polyp. In this case, the tumor involving bladder base was a transitional cell carcinoma (Grade IIA; low grade urothelial neoplasm [WHO/ISUP] with prominent papillary configuration. Among tumorous tissues a polypoid isolated lesion which was covered largely by typical prostatic epithelium, changing focally to transitional epithelium, was found. By immunohistochemistry, the prostatic epithelial areas of the polyp stained strongly positive with PSA (prostate specific antigen).

**Result :** This case has been found worth to be reported owing to its rarity and its association with a transitional cell carcinoma.

**Key words :** Urethral polyps, ectopic prostate, transitional cell carcinoma

kolumnar epitel alanları arasında adalar biçiminde değişici epitel alanları da izlenebilmektedir (1,4,5).

### Olgu

Değişici epitel karsinomu öntanısıyla sistoskopik tümör rezeksiyonu yapılan bir olguda rastlantısal olarak saptanan, prostatik tip kolumnar epitel ve arada değişici epitel ile örtülü mesane polibi sunulmaktadır.

**Klinik Bilgiler:** Hematüri yakınması olan 53 yaşındaki erkek hastanın yapılan batin USG'sinde mesane tabanında, solda, düzensiz kenarlı 11x16 mm'lik solid kitle görüldü. Sistoskopik bakıda da mesane tabanında papiller görünümlü tümöral lezyon izlendi. Tümör kitlesi içinde ya da olağan görünümlü mukozada farklı bir alan görülmedi. Tanı ve sağaltım amaçlı sistoskopik tümör rezeksiyonu yapıldı.

**Makroskopik Bulgular:** Tümörden alınan rezeksiyon materyali, toplam 2 cc hacimde, kirli beyaz sarı renkli, düzensiz doku parçalarından oluşmaktaydı. Ayrıca toplam 1 cc hacimde prostatik üretraya ait doku örnekleri de bulunmaktaydı.

**Mikroskopik Bulgular:** Hematoksilin-eozin ile boyamada, ince fibröz korlar çevresinde papiller yapılar oluşturan değişikçi epitel karsinomu alanları yanı sıra intra-sitoplazmik mukus içeriği belirgin tek sıralı prostatik tip epitel ile bu epitelin arasında dar odaklar biçiminde dağılmış değişikçi epitel alanlarıyla örtülü fibrovasküler bir kora sahip polipö yapı izlendi (Resim 1).

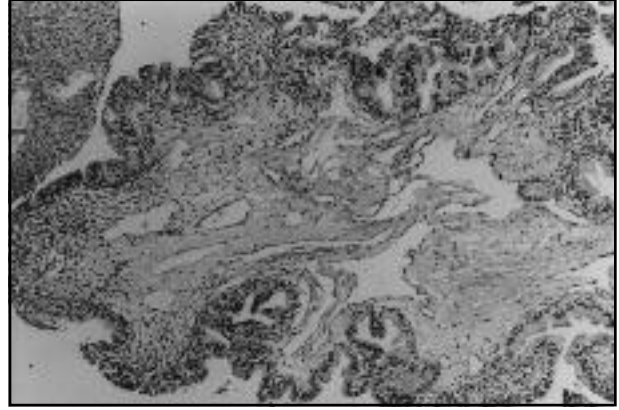
Tümör; modifiye Bergkvist sınıflamasına göre derece IIA; DSÖ/ISUP sınıflamasına göre ise düşük dereceli papiller neoplazm olarak değerlendirildi. Tümör hücrelerinin geniş, soluk eozinofilik, yer yer saydam sitoplazmalı, oval ya da yuvarlak nükleuslu oldukları görüldü. Kimi hücreler daha iri ve hiperkromatik nükleuslara sahipti. Lamina propria invazyonunun izlenmediği olguda biopsi örneklerinde kas dokusu görülmedi. Prostatik üretra örneklerinde tümöre ya da mesanede izlenen polibe benzer alanlar saptanmadı.

İmmünohistokimyasal boyama, PSA (Dako) primer monoklonal antikoru ile avidin-biotin kompleksi yöntemi uygulanarak yapıldı. PSA ile matür görünümlü prostatik tip epitel alanlarının diffüz olarak boyandığı değişikçi epitel alanlarının ise boyanmadığı gözlemlendi (Resim 2).

## Tartışma

Lezyonun histogenezi kesin olarak bilinmemektedir (1,3,6). Prostatik epitelyal polip, PSA ve PAP (prostatik asit fosfataz) ile pozitif boyanan prostatik tip kolumnar epitel ile örtülmüştür. Prostatik tip kolumnar epitel alanları arasında adalar biçiminde, PSA ile boyanmayan değişikçi epitel alanları da görülebilmektedir (1,4). Kimi çalışmalarda yüzey epiteli altında prostatik tip epitel ile döşeli asiner yapılar bildirilmektedir (3-7). Subepitelyal alanda fibrovasküler stroma görülmektedir (1,2,4-8).

Yayınlanan prostatik epitelyal poliplerin büyük çoğunun posterior üretra yerleşimli olduğu belirtilmektedir (7). Ancak, bu lezyon, prostatik üretrada görüldüğü gibi, üreter orifisi, bulber üretra ve mesanede de görülebilmektedir (1,2).



Resim 1. Prostatik tip epitel ve değişikçi epitel alanları içeren fibrovasküler çatısı olan polip (H+E, X100).



Resim 2. Polipte prostatik tip epitel alanlarında diffüz PSA pozitifliği, (PSA X40).

mesanede (1,2). Mesane yerleşimli olanların en sık trigon ve mesane boynunda görüldüğü belirtilmektedir (1,3). Penil üretra yerleşimli bir olgu da bildirilmiştir (2). Mesane ya da üreter orifisinden kaynaklanan poliplerin hematüri; üretral poliplerin disüri ya da hematüri semptomlarına neden oldukları belirtilmektedir (3). Kaynaklarda 13 ile 84 yaş arasında üretra yerleşimli; 20 ile 71 yaş arasında mesane yerleşimli; 18 ile 52 yaş arasında üreter orifisi yerleşimli prostatik epitelyal polip bildirilmektedir (3). Yaş ortalaması, Remick ve Kumar'ın (4) çalışmasında 50; Chan ve ark. (3)'ün çalışmasında 54; Butterick ve ark. (7)'nin çalışmasında 31 olarak bulunmuştur. Olgumuz 53 yaşındadır ve yayınlanmış olguların yaş ortalamaları ile uyumludur.

Lezyon genellikle tek, papiller ya da polipoiddir; fakat, çoğul, diffüz, sessil ya da villöz olabilmektedir (3,4). Sistoskopinin deneyimli bir ürolog tarafından yapılmadığı durumlarda lezyon kolaylıkla atlanabilmektedir (11). Remick ve Kumar'ın 11 olguluk çalışmasında 1 olgu sis-

toskopi sırasında belirlenememiş; ancak, histolojik inceleme sırasında saptanabilmiştir (2). Kendi olgumuzda da sistoskopik bakıda polip görülemediği, histolojik inceleme sırasında saptanmıştır.

Mesanede değişici epitel tümörü ile birlikte prostatik epiteliyal polip görülebilmektedir. Olgumuzda izlenen tümör değişici epitel karsinomu olarak değerlendirilmiştir. Anjum ve ark. (1)'nin çalışmasında 2 olgunun 1'inde; Remick ve Kumar'ın (2) çalışmasında 4 olgunun 3'ünde; Chan ve ark. (8)'nin çalışmasında 10 olgunun 3'ünde değişici epitel karsinomu ile birlikte belirtilmektedir.

Prostatik epiteliyal polibin histogenezi tam olarak bilinmemektedir (1,3,6). Bununla birlikte embriyonik kalıntıların aktivasyonu sonucu oluştuğunu düşünen yazarlar vardır. 1902'de Albarron ve Motz mesane boynunun submukozasında subservikal bezler olarak adlandırılan, küçük parmak, glandüler evajinasyonları bulmuştur (9). Bu yapıların 16 haftalık fetuslarda bulunabildiğini yayınlamıştır. 1912'de Lowsley benzer yapıları neonatal mesane boynunda tanımlamış ve bunların 20 haftadan büyük fetuslarda görülebileceğini söylemiştir (9). Prostatik ürotelial poliplerin doku invajinasyonundan çok evajinasyonundaki embriyogenetik defektlere bağlı olduğu bildirilmiştir (1,2).

Remick ve Kumar (4) prostatik epiteliyal poliplerin çoğunun sistitis kistika glandülerise benzer biçimde kazanılmış, metaplastik bir yanıt olduğunu ve önceki sistoskoplere bağlı oluştuğunu düşünmektedir. Daha önceki sistoskoplilerinde polip izlenmeyen olguları da bu düşünce ile açıklamaktadırlar. Bu poliplerin embriyonik defektlere bağlı olmadığını, öyle olsaydı önceki sistoskopliler sırasında görülmesi gerektiğini belirtmektedirler. Olgumuzun daha önceden sistoskopi öyküsü bulunmamaktadır.

Chan ve ark. (3) mesanedeki poliplerin metaplastik; üreter orifisindeki poliplerin gelişimsel anomalilere bağlı olduğunu belirtmektedirler. Kadınlarda bu lezyonun görülmemesi nedenini de, kadınlarda erkeklere oranla metaplastik potansiyelin sınırlı olmasına bağlamaktadırlar. Hormonal uyarının papiller lezyonların gelişiminde rolü olabileceğini düşünen yazarlar da vardır (6,10).

Prostatik epiteliyal poliplerin üretranın prolapsusu sonucu meydana geldiğini belirtmektedir (1,4); ancak bu mesanedeki lezyonları açıklamak için yeterli değildir.

Prostatik epiteliyal polipler benign, neoplastik potansiyeli bulunmayan lezyonlar olarak bilinmektedir (1). Ancak, yayınlanmış bir olguda eozinofilik sitoplazma, iri ve atipik nükleuslu stratifiye hücrelerin görüldüğü adenomatöz değişiklikler izlenmiştir (11). Başka bir olguda da prostatik epiteliyal polip zemininde endometrial adenokarsinom

bildirilmiştir (12). Olgumuzda prostatik tip epitelin matür olduğu ve PSA ile diffüz boyandığı görülmüştür. Prostatik tip epitel alanlarında ve değişici epitel alanlarında atipik değişiklikler saptanmamıştır.

Prostatik ürotelial polip basit rezeksiyon ve koterizasyonla sağaltılabilmektedir (1,2,6,7). Rekürrens görülmez ya da çok azdır (2,6).

Değişici epitel karsinomu ve prostatik epiteliyal polibin birlikte görüldüğü az sayıda olgu bildirilmiştir. Bu olgu, tümörle birlikte olması ve sistoskopi sırasında görülmemiş olması nedeniyle sunulmaya değer bulunmuştur.

### Kaynaklar

1. Anjum MI, Ahmed M, Shrotri N, Azzopardi A, et al. Benign polyps with prostatic-type epithelium of the urethra and the urinary bladder. *Int Urol and Nephrol* 1997; 29(3): 313-7.
2. Dejter SW, Zuckerman ME, Lynch JH. Benign villous polyp with prostatic type epithelium of the penile urethra. *J Urol* 1988; 139: 590-591.
3. Chan JKC, Chow TC, Tsui MS. Prostatic-type polyps of the lower urinary tract: three histogenetic types? *Histopathology* 1987; 11: 789-801.
4. Remick DG, Kumar NB. Benign polyps with prostatic-type epithelium of the urethra and the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 833-839.
5. Satoh S, Ujiiie T, Kubo T, Ohhori T, et al. Prostatic epithelial polyp of the prostatic urethra. *Eur Urol* 1989; 16: 92-96.
6. Craig JR, Hart WR. Benign polyps with Prostatic-type epithelium of the urethra. *Am J Clin Pathol* 1975; 63: 343-347.
7. Butterick JD, Schnitzer BB, Abell MR. Ectopic prostatic tissue in urethra: A clinicopathological entity and a significant cause of hematuria. *J Urol* 1971; 105: 97-104.
8. Reuter VE, Melamed MR. The Urothelial Tract. In: Sternberg SS, editor. *Diagnostic Surgical Pathology*. Third edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999: 1879- 1880.
9. Morey AF, Karl JK, Wikert GA, Cooper G, et al. Ectopic prostate tissue at the bladder dome. *J Urol* 1989; 141: 942-943.
10. Eglen DE, Pontius EE. Benign prostatic epithelial polyp of the urethra. *J Urol* 1984; 131(1): 120-2.
11. Walker AN, Ferhner RE, Mills SE, Perry JM. Epiteliyal polyps of the prostatic urethra: A light-microscopic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 351-356.
12. Walker AN, Mills SE, Fechner RE, Perry JM. "Endometrial" adenocarcinoma of the prostatic urethra arising in a villous polyp. *Arch Pathol Lab Med* 1982; 106: 624-627.

### Yazışma adresi

Prof. Dr. Ali Rıza KANDİLOĞLU  
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Manisa  
Tel : 0 236 2323133 (257, 403)  
e-mail : ark@scientist.com

# Mandibula 'da anevrizmal kemik kisti (Olgu sunumu)

## *Aneurysmal bone cyst of the mandible (A case report)*

Metin Akbulut<sup>1</sup> Nagihan Çolakoğlu<sup>1</sup> Nilay Şen<sup>1</sup>  
S. Ender Düzcan<sup>1</sup> F. Necdet Ardıç<sup>2</sup>

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Denizli

<sup>1</sup> Patoloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

### Özet

**Amaç:** Mandibulada az görülen anevrizmal kemik kisti olgusu sunulmuştur.

**Olgu sunumu:** 14 yaşında erkek hastada 2 yıldır çenede orta hatta büyüyen 5x5 cm'lik sert, fikse, ağrısız kitle yakınması nedeniyle özel bir merkezde yapılan bilgisayarlı tomografisinde mandibulada tümöral kitle izlenmesi üzerine Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran hastaya parsiyel mandibula rezeksiyonu uygulanmıştır. Ameliyat spesimeni 7.5x5.5x4 cm boyutundadır. Patolojik inceleme ile Anevrizmal kemik kisti tanısına ulaşılmıştır.

**Sonuç:** Anevrizmal kemik kisti, genellikle uzun kemiklerde ve vertebrada görülen, kemiğin benign soliter lezyonudur. Mandibulada görülmesi ise oldukça azdır.

**Anahtar sözcükler:** Anevrizmal kemik kisti, mandibula

\* XVI. Ulusal Patoloji Sempozyumu, 2002, Denizli 'de poster olarak sunulmuştur.

### Summary

**Purpose:** Here in an unusual case of aneurysmal bone cyst of the mandible is presented.

**Case report:** A 14-year old boy presented to Pamukkale University hospital with a 2 mass of year history in the submandibular area. On physical examination, there was a huge, tender and painless mass (5x5cm) on the middle side of the cheek. Computed tomographic scan revealed a cystic tumor and partial resection of mandible was performed. The specimen measured 7.5x5.5x4 cm. Pathological diagnosis was aneurysmal bone cyst.

**Result:** The aneurysmal bone cyst is a benign, solitary lesion of bone which is most commonly found in long bones and vertebral column. Its occurrence in the mandible is uncommon.

**Key words:** Aneurysmal bone cyst, mandible

\* Presented as a poster at the XVI. National Pathology Symposium, 2002, Denizli.

**A**nevrizmal kemik kisti, kemiğin az görülen, benign yapıda psödötümöral lezyonudur. Genellikle uzun kemiklerde, metafizer bölgede görülür, hiperplastik, hemorajik ve hiperemik özelliktedir. Kafatasında özellikle mandibulada görülmeleri ise oldukça azdır. Histolojik özellikleri iyi bilinmesine karşın, etyo-patogenezi henüz aydınlatılamamıştır (1,2).

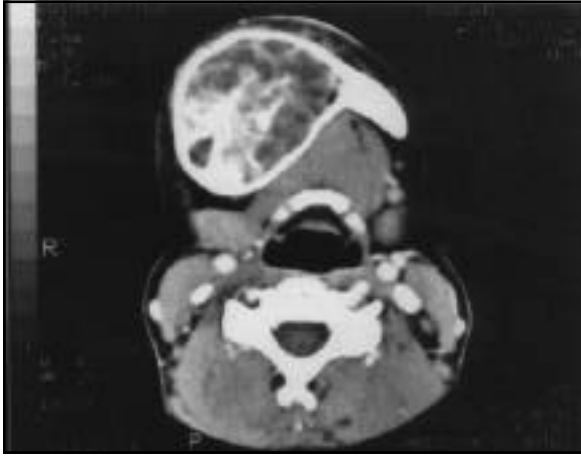
Bu çalışmanın amacı mandibulada az görülen anevrizmal kemik kisti olgusunu sunmak ve bu konudaki yayınları gözden geçirmektir.

### Olgu sunumu

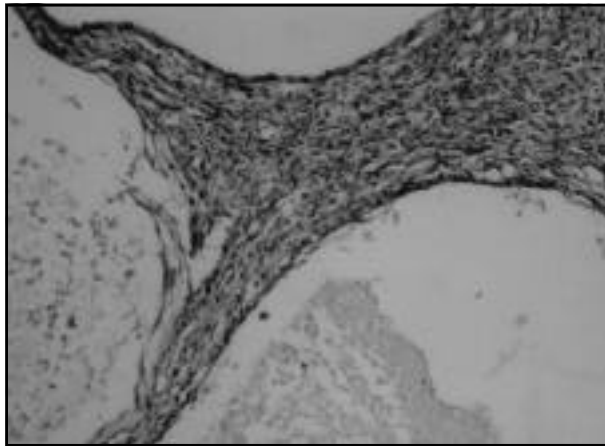
14 yaşında erkek hasta, 2 yıldır çenede orta hatta büyüyen 5x5 cm'lik sert, fikse, ağrısız kitle yakınması ile Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ortopedi polikliniğine başvurmuştur. Özel bir merkezde yapılan bilgisayarlı tomografisinde mandibula korpusunda yerleşmiş, orta hattan sağ bölüme uzanan, yoğun ekspansiyona neden olan, fakat kortikal destrüksiyon yapmayan, mikst dansitede, yer yer kalsifik odaklar bulunan, çevre yumuşak dokulara deplasman oluşturan tümöral

kitle (Resim 1) izlenmesi üzerine parsiyel mandibula rezeksiyonu uygulanmıştır. Ameloblastoma ya da kemik kisti klinik ön tanısıyla gelen materyalin makroskopik incelenmesinde 7.5x5.5x4 cm boyutundaki mandibulektomi materyali üzerinde orta alanda yaklaşık 6x5x4 cm boyutunda dış yüzü düzenli, gri-mor renkli, kesi yüzünde çok sayıda kistik boşluklar içeren tümör dokusu izlenmiştir.

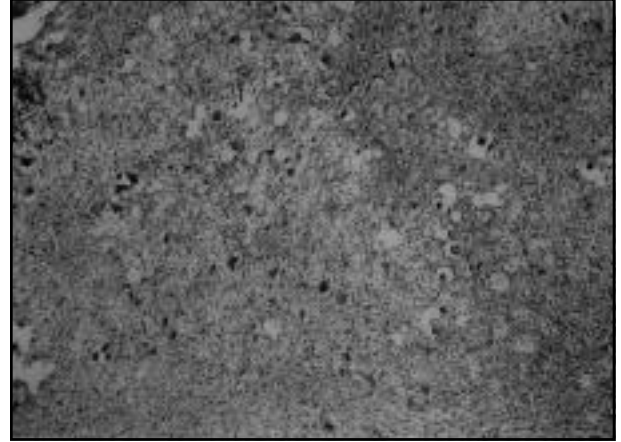
Mikroskopik incelemede, kistik yapılar arasındaki septa fibröz yapıda olup, çok sayıda osteoklast tipi multinükleer dev hücreler içermektedir (Resim 2,3). Ayrıca fokal alanlarda kemik yapımı ve fibröz doku içinde kalsifikasyon dikkati çekmiştir. Histopatolojik özellikler ve klinik bulgular ışığında, Anevrizmal Kemik kisti tanısına ulaşılmıştır.



Resim 1. BT'de mandibula orta hattın sağ bölümüne uzanan tümöral kitle formasyonu.



Resim 2. Lümenlerinde kan bulunan telenjektatik boşluklar (H+E, X10).



Resim 3. Fibröz septumlar arasında bol multinükleer dev hücreler (H+E, X4).

### Tartışma

Anevrizmal kemik kisti ilk kez 1942 yılında Jaffe ve Lichtenstein tarafından tanımlanmış ve kemik patolojisinde ayrı bir antite olarak yerini almıştır (3). Tajhdian ise 1990 yılında anevrizmal kemik kistini, ince duvarlar ile çevrili farklı boyutlarda kanal ve boşluklar ile belirli, kemiğin benign, non-neoplastik proliferatif tümefaksiyonu olarak tanımlamıştır (4).

Özellikle 2. ve 3. dekada daha sık görülmektedir. Birçok yayında kadın-erkek insidansı eşit olarak bildirilmekle birlikte, kimi yayınlarda hafif kadın predominansı bildirilmiştir (1,2,5). Olgumuz ise 14 yaşında erkek hasta idi.

Anevrizmal kemik kisti vücutta herhangi bir yerde görülebilmesine karşın özellikle uzun kemikler ve vertabrada izlenir, genellikle metafizer yerleşim gösterirken, hiçbir zaman epifiz yerleşimi görülmez (1). Tüm kemik tümörlerinin yaklaşık % 3-6'sını oluşturur. Kafatasında ise en sık oksipital, frontal ve temporal kemiklerde görülür. Kaynaklarda olgu sunumları bulunmasına karşın, mandibula yerleşimi oldukça azdır (1,2,6).

Lezyonun kesik yüzü oldukça tipiktir, geniş, yuvarlak, kan ile dolu boşlukları bölen kalın septalar nedeniyle süngerimsi bir görünümü vardır. Aslında bu lezyon gerçekte bir anevrizma ya da kist değildir; histolojik olarak, kemiğin kan ile dolu kanalları içerir (2), bu boşlukları çevreleyen septalarda ince kapillerler ve multinükleer dev hücrelerden zengin, histio-fibroblastik doku yanısıra bazen ince osteoid trabeküller de izlenebilir. Diğer yandan septumları döşeyen hücrelerin endotelial olmadığı

gösterilmiştir (1,7,8). Olgumuzda immundokukimyasal incelemeler yapılmamıştır.

Anevrizmal kemik kisti hızla büyük boyutlara ulaşabilir ve klinik olarak gerçek bir neoplazmı düşündürülebilir (1). Ancak gerçek bir neoplazmdan çok histolojik özellikleri ve klinik gidişi ile daha çok reaktif ve reperatif bir doğası vardır. Anevrizmal kemik kisti primer olabilir ya da başka bir lezyona bağlı olarak gelişebilir (9). Kimi araştırmacılar tarafından, etiolojisinde travmanın önemli bir faktör olduğu, travma ya da tümörlere sekonder gelişen anormal kemik reaksiyonu olduğu öne sürülmüştür. Kemik kırıkları sonrası gelişen olgular bu görüşü desteklemektedir. Ancak olguların çoğunda travma öyküsü yoktur (2). Diğer yandan geniş bir venin trombozu ya da altta yatan bir arterio-venöz anomalinin sonucunda artış gösteren venöz basıncın vasküler boşlukların dilatasyonuna neden olduğu yönünde yayınlar da vardır (3,10-13). Olgumuzda geçirilmiş bir travma öyküsü ya da eşlik eden bir başka lezyon saptanamamıştır.

Son zamanlarda yapılan sitogenetik çalışmalarda ayırt edici kromozomal değişikliklerin bulunması ile somatik mutasyonların sonucunda anevrizmal kemik kistin geliştiği (14), ve kimi anevrizmal kemik kistlerinin neoplastik bir gelişim olabileceği öne sürülmüştür (15).

Anevrizmal kemik kistin primer ve sekonder ayrımı önemlidir. Özellikle fibröz displazi, kondroblastoma, osteosarkoma ve dev hücreli tümörlere sekonder görülebilir (2,11,16-18) ve bu lezyonların birlikte görülme insidansı oldukça yüksektir; örneğin Biesecker'in dizisinde olguların % 32'sinde sekonder bir lezyon eşlik etmektedir.

Ayrırtıcı tanıda özellikle telenjektatik osteosarkoma ve dev hücreli tümörler yer alır (1,2). Bazen anevrizmal kemik kistin dev hücreli tümörler ile karışmasına neden olacak kadar bol dev hücre izlenebilir, ancak anevrizmal kemik kistinde görülen hücreler daha fibrojeniktir, ayrıca genç hastaların uzun kemiklerinin metafizer bölgesinde görülmesi de ayrırtıcı tanıda yardımcıdır (8). Telenjektatik osteosarkom ayrırtıcı tanısında ise büyük büyütmeye görülen oldukça pleomorfik hücreler yardımcı olur, anevrizmal kemik kistinde sitolojik atipi görülmez. Ancak yine de ana diagnostik kriterlerin olmaması nedeniyle diğer litik kemik lezyonlarından ayrımı güçtür.

Tanı koymada, özellikle kan-sıvı seviyesini iyi bir şekilde gösterebilen manyetik rezonans incelemenin oldukça değerli olduğu ve bilgisayarlı tomografiden daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir (19,20). Guida ve ark. aşağıdaki kri-

terlerin varlığında öncelikle anevrizmal kemik kisti tanısının düşünülmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir (21):

- Multilokule, ekspansil kemik lezyonu,
- Hastanın 30 yaşın altında olması,
- Tüm lezyonu çevreleyen hipointense yuvarlak halka,
- Manyetik rezonansta sıvı dolu kavitelere farklı yoğunluklarda sinyal alınması.

Sağaltım yöntemleri olarak total eksizyon ve radyasyon uygulanması yer alır. Pre-operatif anjiyografi ve embolizasyon, lezyon oldukça kanamalı olduğu için cerrahiye kolaylaştırır. Yine de cerrahi sonrası nüks riski yüksektir. Radyasyon uygulanması ise özellikle rekürrent lezyonlarda yararlıdır ancak yüksek oranda komplikasyon riski yanı sıra sarkomatöz değişikliklere yol açabileceğinden artık pek önerilmemektedir (2,16). Son zamanlarda fibrozis oluşturan 'ethibloc' adlı bir maddenin perkutanöz enjeksiyonunun etkili olduğu gösterilmiştir (22). Hastamızda yalnız cerrahi girişim yapılmıştır ve sonraki 2 yıl içindeki kontrolünde nüks saptanamamıştır.

Sonuç olarak anevrizmal kemik kisti mandibulada oldukça az görülen, içi kanla dolu kistik boşluklar bulunana benign özellikte kemik lezyonudur.

## Kaynaklar

- Campanacci M. Aneurysmal bone cyst. In: Bone and Soft Tissue Tumors. Wien-New York: Springer Verlag, 1990; 725-51.
- Chidambaram B, Santosh V, Balasubramaniam V. Aneurysmal bone cyst of the temporal bone. Childs Nerv Syst 2001; 17: 411-4.
- Jaffe HL, Lichtenstein L. Solitary unicameral bone cyst with emphasis on the roentgen picture, the pathologic appearance and the pathogenesis. Arc Surg 1942; 44: 1004-25.
- Tachdjian MO. Aneurysmal Bone Cyst. In: Pediatric orthopedics. 2nd ed: Philadelphia: WB Saunders; 1990; 1251-8.
- Ramirez AR, Stanton RP. Aneurysmal bone cyst in 29 children. J Pediatr Orthop 2002; 22(4):533-9.
- Cansiz H, Inci E, Erisir F, Hizh C, Yener M, Cambaz B, Der-visoglu S. Aneurysmal bone cyst of the sphenoid bone. J Craniofac Surg 2002; 13(3): 411-4.
- Chateil JF, Dousset V, Meyer P, Pedespan JM, San-Galli F, Rivel J, Caille JM, Diard F. Cranial aneurysmal bone cysts presenting with raised intracranial pressure: report of two cases. Neuroradiology 1997; 39: 490-4.
- Carrie YI, Krishnan U. Bone Tumors. In: Diagnostic Surgical Pathology. Ed: Sternberg SS. China: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 300-1.

9. Kara CO, Ardıc FN, Topuz B, Bayramoğlu H, Edalı N. Aneurysmal bone cyst associated with Cementoossifying Fibroma. Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi 1999; 6: 104-6.
  10. Martinez V, Sissons HA. Aneurysmal bone cyst. A review of 123 cases including primary lesions and those secondary to other bone pathology. Cancer 1988; 61: 2291-304.
  11. Biesecker JL, Marcove RC, Huvos Ag, Mike V. Aneurysmal bone cysts. A clinicopathologic study of 66 cases. Cancer 1970; 26: 615-25.
  12. Citardi MJ, Janjua T, Abrahams JJ, Sasaki Ct. Orbitoethmoid aneurysmal bone cyst. Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 114: 466-70.
  13. Lichtenstein L. Aneurysmal bone cyst. A pathological entity commonly mistaken for giant cell tumor and occasionally for hemangioma and osteogenic sarcoma. Cancer 1950; 3: 279.
  14. Panoutsakopoulos G, Pandis N, Kyriazoglou I, Gustafson P, Mertens F, Mandahl N. Recurrent t(16;17) (q22;p13) in aneurysmal bone cysts. Genes Chromosomes Cancer 1999; 26: 265-6.
  15. Winnepenninckx V, Debiec-Rychter M, Jorissen M, Bogaerts S, Sciot R. Aneurysmal bone cyst of the nose with 17p13 involvement. Virchows Arch 2001; 439: 636.
  16. Vergel de rios AM, Bond JR, Shives TC, McLeod RA, Unni KK. Aneurysmal bone cyst: a clinicopathologic study of 238 cases. Cancer 1992; 69: 2921-31.
  17. Yuen VH, Jordan DR, Jabi M, Agbi C. Aneurysmal bone cyst associated with fibrous dysplasia. Ophthal Plast Reconstr Surg 2002 ;18(6):471-4.
  18. tshayek E, Spector S, Gomori M, Segal R. Fibrous dysplasia in combination with aneurysmal bone cyst of the occipital bone and the clivus: case report and review of the literature. Neurosurgery 2002; 51(3): 815-8.
  19. Hrishikesh KA, Narlawar RS, Deasi SB, Aniruddha K, Maheshwari S. Case report: Aneurysmal bone cyst of the ethmoid bone. Br J Radiol 2002; 75: 916-8.
  20. Woertler K, Brinkschmidt C. Imaging features of subperiosteal aneurysmal bone cyst. Acta Radiol 2002; 43(3): 336-9.
  21. Guida F, Rapana A, Conti C, Cagliari E, Civelli F, Trincia G. Cranial aneurysmal bone cyst: a diagnostic problem. With review of the literature. Child's Nerv Syst 2001; 17: 297-301.
  22. Garg NK, Carty H, Walsh HP, Dorgan JC, Bruce CE. Percutaneous Ethibloc injection in aneurysmal bone cysts. Skeletal Radiol 2000; 29: 211-6.
- 
- Yazışma adresi**  
Metin AKBULUT  
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Patoloji Anabilim Dalı, Morfoloji Binası,  
Kınıklı kampüsü, Denizli  
Tel : 0 258 211 24 60  
e-mail : makbulut@pamukkale.edu.tr
-



# Fournier gangreni ve süperomediyal uyluk fasyakütan flebi ile rekonstrüksiyonu (Olgu sunumu )

## *Fournier's gangrene and reconstruction with superomedial thigh fasciocutaneous flap*

Hüsamettin Top<sup>1</sup>

Cem Güler<sup>2</sup>

Emre Tüzel<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Trakya Üniversitesi, Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi Anabilim Dalı, Edirne

<sup>2</sup> Afyon Kocatepe Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı, Afyon

<sup>3</sup> Ege Sağlık Hastanesi, Üroloji Bölümü, İzmir

### Özet

**Amaç:** Fournier Gangreni; perine, penis, skrotum ve perianal bölgenin seyrek, potansiyel olarak ölümcül, akut gangrenöz enfeksiyonudur. Sağaltımın ana prensipleri; cerrahi debridman, geniş spektrumlu antibiyotik verilmesi ve destek tedavisidir. Bu yazıda, Fournier gangreni olan bir hasta sunulacak, hastalığın tanı ve sağaltımındaki gelişmeler tartışılacaktır.

**Olgu sunumu:** 2002 yılı Ocak ayında İzmir, Ege Sağlık Hastanesi'ne başvuran ve tedavi edilen 65 yaşında bir erkek sunuldu. Hastaya destek sağaltımı ve yeterli debridmanlar sonrası sol uyluktan hazırlanan superomedial uyluk fasyakütan flebi ile rekonstrüksiyon uygulandı.

**Sonuç:** Başvuru sırasında sistemik hastalığı olan hastalarda agresif tedaviye rağmen hastalığın prognozu kötü olmaktadır. Hastalığın sağaltımında halen çeşitli yöntemler denenmektedir, ancak bunlardan hangisinin, modern multidisipliner sağaltıma yardımcı olarak mortaliteyi düşüreceği bilinmemektedir.

**Anahtar sözcükler:** Fournier gangreni, gangrenöz, enfeksiyon

### Summary

**Purpose:** Fournier's disease is a potentially fatal acute gangrenous infection of the scrotum, penis, perineum, associated with a synergistic bacterial infection of the subcutaneous fat and superficial fascia. The mainstay for treatment of Fournier's gangrene entails an aggressive approach with frequent and extensive soft tissue debridements to control the invasive nature of infection with delayed wound coverage once the infection has been controlled. In this paper, the authors present a case of Fournier's gangrene on the scrotal area and discuss developments of diagnosis and treatment of disease.

**Case Report:** A 65 years-old man that administered and treated in Ege Sağlık Hospital, İzmir, on January 2002 was presented.

**Conclusion:** Elderly patients with evidence of systemic disorder on admission have a poor prognosis despite aggressive therapy. Although new therapies attempted in management of Fournier's gangrene, modern multidisciplinary management will be rewarded with a reduction in mortality.

**Key words:** Fournier's gangrene, gangrenous, infection

**F**ournier gangreni; perine, penis, skrotum ve perianal bölgenin az görülen, potansiyel olarak ölümcül, akut gangrenöz enfeksiyonudur. İlk olarak 1883 yılında Fransız Dermatolog Jean-Alfred Fournier tarafından tanımlanmıştır (1). Deri, derialtı yağ dokusu ve yüzeysel fasyanın

sinerjistik bakteriyel enfeksiyonu sonucu oluşur. Enfeksiyon, deri altı küçük arteriollerin trombozuna neden olur ve tromboz sonucu oluşan iskemi ve üzerindeki derinin nekrozu, enfeksiyona odak yaratarak bir kısır döngü oluşturur (2-8). Tedavinin ana prensipleri; cerrahi debrid

man, geniş spektrumlu antibiyotik uygulanması ve destek sağaltımıdır (7). Günümüzde, tıbbi sağaltım ve yoğun bakım tekniklerinin gelişmesine karşın, Fournier Gangreni halen ciddi bir patolojik durumdur ve yüksek mortalite oran gösterir. Bu makalede Fournier Gangreni olan bir hasta sunulacak, hastalığın tanı ve sağaltımındaki gelişmeler tartışılacaktır.

### Olgu sunumu

65 yaşında erkek 2002 yılı Ocak ayında, İzmir Ege Hastanesi Servisi'ne skrotal bölgede ağrı, kızarıklık ve şişlik yakınması ile başvurdu. Yapılan ilk fizik bakışında sol perianal abses formasyonu, sol skrotal bölgede yaklaşık 3,5 x 5 cm boyutlarında nekrotik doku ile örtülü doku defekti, tüm skrotumu, perineyi, suprapubik bölgeyi ve sağ gluteal bölgeyi içeren yaygın şişlik, hiperemi ve ısı artışı görüldü. Hastada ek olarak, Tip 2 diabetes mellitus ve hipertansiyon vardı. Hasta interne edildikten sonra parenteral olarak Cefuroxim, Ampisilin+Sulbaktam ve Metranidazol ikilisi başlandı. Ertesigün hastanın skrotumundaki nekrozu bir miktar genişledi. Ancak diğer enfeksiyon bulgularında bir ilerleme olmadı. Hasta ikinci gün genel anestezi altında tüm nekrotik ve enfekte dokular debride edildi, ayrıca sağ perianal absesi drene edildi. Abse drenajından ve alınan doku kültürlerinde E. Coli üremesi oldu. Duyarlılık testlerinde Cefuroxim ve Ampisilin'e duyarlı olduğu için antibiyotigi değiştirilmedi. Günlük kapalı bactroban+novuxol pomad meşli kapalı pansumanlarla izlenen hasta 5. gün genel anestezi altında bir kez daha debride edildi. Günlük pansumanlar ile izlem altındaki hastanın yara yeri kültürlerinde üreme olmaması, enfeksiyon bulgularının yatışması gelişen granülasyon dokusunun yeterli kabul edilmesi üzerine hastaneye yatışının 26. günü genel anestezi altında cerrahi girişim uygulandı ve bu sırada hastanın skrotumunda yaklaşık 12 x 15 cm boyutlarında bir doku defekti vardı (Resim 1). Sol uyluğundan hazırlanan lateral bazlı superomedial uyluk fasyakütan flebi ile skrotumdaki defekti kapatıldı (Resim 2) ve operasyon bölgesine bir adet silikon dren kondu.

Operasyon sonrası erken dönem sorunu olmayan hastanın 5. günde dreni çekildi ve 15. günde dikişleri alınan hasta taburcu edildi (Resim 3).

Hasta taburcu olduktan 2 ay sonra hastaneye ağır pnömoni tablosu ile başvurdu ve solunum yetmezliği tablosu ile eksutus oldu.



Resim 1. Ameliyat esnasında hastanın skrotumundaki yaklaşık 12 x 15 cm boyutlarındaki doku defekti görülmekte.



Resim 2. Hastanın doku defekti ile birlikte, sol uyluğundan hazırlanan lateral bazlı superomedial uyluk fasyakütan flebi kaldırılmış durumu.



Resim 3. Bölgenin rekonstrüksiyonunun tamamlanmış görünümü.

## Tartışma

Fournier gangreni, her ne kadar perine, penis, skrotum ve perianal bölgenin hastalığı olsa da bu patolojik durum diğer vücut bölgelerinde de gelişebilir (2).

Fournier, bu hastalığı ilk tanımladığında bir sağlık sorunu olmayan genç erkeklerde, ani başlangıçlı, oluşmasını kolaylaştırıcı bir etken bulunmayan, hızla ilerleyen fulminan genital gangren şeklinde tanımlansa da, bu durum normalde çok seyrek olarak görülür (1). Neonatal dönemden, yaşlı popülasyona kadar değişen yaş aralığında Fournier Gangreni görülebilir (3, 4). Ayrıca kadınlarda da birkaç genital gangren olgusu bildirilmiştir (5). 2000 yılında yapılan 1726 olguluk bir araştırmada ise erkek: kadın oranı 10: 1 olarak bildirilmiştir (6).

Günümüzde hastalık ilk tanımlandığının aksine daha hafif bir klinik ile başlar. Bu nedenle genelde hastalar semptomların başlangıcından 2-7 gün sonra doktora başvururlar (7). Hastaların büyük çoğunluğunda altta yatan bir sistemik hastalık vardır. En sık görülenleri kronik alkolizm (% 25-50) ve diabetes mellitustur (% 40-60) (8). Ayrıca organ transplantasyonu sonrası ya da kanser tedavisi amaçlı kemoterapi kullanımı sonrasında gelişen immüno-supresyon, HIV enfeksiyonu, malnutrisyon durumlarında ve düşük sosyoekonomik koşullardaki popülasyonda hastalığın oluşması kolaylaşır (9-12).

Fournier gangreninde enfeksiyon ürogenital (%45), anorektal (%33) ya da deri kaynaklı oluşabilir (13). Ürogenital nedenler arasında; üretra yapışıklıkları, kateter uygulaması, üretra taşı, prostat masajı, prostat biyopsisi sayılabilir. Anorektal nedenler ise; iskiorektal, perianal ve intersfinkterik abseler, rektal mukoza biyopsisi, anal dilatasyon, hemoroid operasyonları, sigmoid ve rektum karsinomları, apandisit, divertikülit ve rektum perforasyonu olabilir. Deri enfeksiyonları, bası yarası ve travma deri kaynaklı nedenler arasında sayılabilir (14). Kadınlarda ise enfeksiyon sıklıkla vulvar ya da Bartholin abselerinden başlar ve tüm vulva ve perineye yayılır. Ayrıca epizyotomi, histerektomi, septik abortus, servikal ve pudental blok sonrası görülebilir (15).

Fournier gangreni, anaerob ve aerob bakteriler birlikte rol aldığı sinerjistik bir enfeksiyondur. Bir hastada ortalama dört ayrı mikroorganizma kültüre edilebilir (8). En çok izole edilen türler Enterobakter ailesi, özellikle E. coli, daha az sıklıkla ise sırasıyla Bacteriodes, Streptokolar, Stafilokoklar, Peptostreptokoklar ve Clostridia gibi alt gastrointestinal sistemin ve perinenin normal florası bakterilerdir (7).

Fournier gangreni lokalize bir enfeksiyon alanı biçiminde başlar, Enfeksiyon ilerleyerek derin fasyal plana ulaşır. Tıkayıcı endarterit sonucu deri ve derialtı damarlarda tromboz ve sonucunda doku nekrozu gelişir. Bu olay normal flora bakterilerinin, daha önce steril olan bölgelere girip enfeksiyon oluşturmaya neden olur. İskemi ve bakterilerin etkisi sonucu doku nekrozu ilerler.

Klinik semptomlar arasında en sık görülenleri skrotumda ağrı şişlik ve kızarıklık. Sıklıkla ateş bu semptomlara eşlik eder (7). Deri bulgusu belirgin olmayan hastalarda, hastalığın tanısı zor olabilir. Böyle bir durumda, eğer hastada yatınlık yaratacak bir sistemik hastalık varsa Fournier gangreni'den kuşulanılmalıdır. Bazı nadir olgularda Fournier Gangreni altta yatan sistemik hastalığın ilk bulgusu olabilir. Uygun antibiyotik uygulanmasına yanıt vermeyen belirgin sellülit durumlarında Fournier gangreninden kuşulanılmalıdır. Deride siyanoz, vezikül oluşumu, koyulaşma ve endürasyon derin enfeksiyonun bulgularıdır. % 50-62 vakada krepatasyon görülebilir (7). Daha sonra deride gangren oluşur ve ağrı bir miktar azalabilir. Nekrozun büyüklüğü her vakada değişkendir. Sadece skrotumda küçük bir alanda nekroz olabileceği gibi tüm skrotum derisi nekroza katılabilir. Ayrıca penis, abdominal duvar, uyluk, göğüs duvarı ve aksillaya yayılım görülebilir (6). Erken dönemde lokal deri bulgularının görünümünün aksine hastalarda sıklıkla sepsisin sistemik semptomları vardır. Şok, intestinal obstrüksiyon ve delirium sıktır. Tekli veya çoklu organ yetmezliği gelişebilir (16).

Tanı primer olarak klinik veriler ile konur. Eğer kuşku varsa cerrahi eksplorasyon denebilir. Tanıda diğer yardımcı; düz radyolojik filmler, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans incelemelerdir (14).

Fournier gangreni, klinikte birçok hastalık ile karışabilir. Karıştığı hastalıklar arasında bu bölgede ağrı şişlik ve kızarıklık ile seyreden skrotal sellülit, skrotum absesi ve strangüle herni sayılabilir (14). Ayrıca enfektif tıkayıcı endarterit dışındaki nedenlerle oluşan skrotum ve penis gangreni ve pyoderma gangrenosum yanlış olarak Fournier gangreni tanısı alabilir (17).

Fournier gangreni tedavisine, ilk başvurudan başlayarak multidisipliner bir ekip ile yaklaşılmalıdır. Plastik Cerrah ve Ürologlar sağaltımın planlanmasında günlük yakın işbirliği yapmalı, ekibe gerekirse diyetisyen, fizyoterapist, mikrobiyolog ve farmakoloji uzmanı alınmalıdır (18).

Sağaltımın temel prensipleri agresif hemodinamik stabilizasyon, parenteral geniş spektrumlu antibiyotikler ve acil

cerrahi debridmandır (19). İlk iki komponent üçüncüye yardımcı olarak düşünülmesi, hastalığın erken tanısı sonrası, tedavideki esas amacın nekrotik ve enfekte dokuların hızlı bir şekilde uzaklaştırılması olduğu ve bunun hastalığın ilerlemesini durduran tek basamak olduğu unutulmamalıdır. Antibiyotik tedavisi, tüm olası patojenleri içerecek şekilde üçlü kombinasyonda uygulanmalıdır. G(-) aeroplara için 3. kuşak Sefalosporin ya da Aminoglikozit grubu, Streptokoklar için bir Penisilin ve anaerob bakteriler için Metranidazol verilmelidir. Mikroorganizmaya yönelik kültür ve antibiyogram sonuçları alındıktan sonra saptanan antibiyotik kombinasyonlarına geçilmelidir. Agresif hemodinamik stabilizasyon amaçlı kan ve pıhtılaşma elemanları desteği, solunum ve renal fonksiyonların desteği sağlanmalıdır. Enteral ve parenteral beslenme gerekiyorsa desteklenmelidir.

Cerrahi debridman, ameliyathane koşullarında yapılmalı tüm nekrotik ve enfekte dokular radikal olarak uzaklaştırılmalıdır. Derin fasya ve kas tutulumu sıklıkla olmadığından bu dokuların debridmanı gerekmez (14). Yara kontaminasyonunu önlemek için üriner ve fekal diversiyon gerekebilir (7).

Testisler, Fournier gangreninden nadiren etkilenir. Ancak bazı yayınlarda, nekrotik testis sonucu orşiektomi insidansı %21 olarak rapor edilmiştir. Eğer debridman sonrası testisler açıkta kalıyorsa, testisler medial uylukta ya da alt abdominal bölgede yaratılan poşa gömülebilir (7, 14).

İlk cerrahi debridman sonrası yara yakından izlenmeli ve eğer doku nekrozu görülürse hemen debridman yapılmalıdır. Bu işlem 24-36 saatlik aralıklarla gereken sayıda yinelenmelidir. (14).

Doku nekrozu ve enfeksiyon durduğunda, debridmanlar geniş skrotal, perineal, abdominal ve penil defektler kalabilir. Bu defektler sekonder iyileşme ile iyileşebileceği gibi sıklıkla rekonstrüksiyon girişimleri gerektirir. İnce kalınlıklı deri grefti bu yöntemler arasında en sık uygulananıdır (7, 14). Bölgesel ya da uzak, deri ya da kas-deri flepleri, omental flep geniş defektlerin kapatılmasında kullanılabilir (20-24). Hastamızda da yeterli debridmanlar sonrası skrotumda oluşan yaklaşık 12 x 15 cm boyutlarındaki doku defekti, granülasyon dokusu ile örtüldükten sonra, sol uyluk medialinden hazırlanan lateral bazlı superomedial uyluk fasyakütan flebi ile rekonstrüksiyon yapıldı.

Fournier gangreninden kaynaklarda sözedilen mortalite oranları %0 ile 80 arasında değişmektedir. Yüksek morta-

lite oranı hem enfeksiyonun yüksek agresif özelliği hem de hastaların çoğunlukla zayıf ve yaşlı durumlardaki kişilerden oluşması nedeniyledir. Ölüm genellikle ciddi sepsis sonucudur ve sıklıkla multiorgan yetmezliği ile birlikte. Mortaliteyi arttıran faktörler ileri yaş, primer anorektal enfeksiyonlar ve gecikmiş sağaltımdır (25).

Hastalığın ilk tanımlandığı tarihten günümüze etyolojisinin ve patolojisinin tam olarak anlaşılmasına, tedavisinde cerrahi ve destek tedavilerinin zamanla gelişmiş olmasına karşın, Fournier gangreni günümüzde halen yüksek mortalite oranları gösterir. Hastalığın hızlı tanısı, sağaltımında çok önemlidir. Hastalığın sağaltımında güncel olarak çeşitli yöntemler denenmekle birlikte, bunlardan hangisinin, modern multidisipliner sağaltıma bir yardımcı olarak mortaliteyi düşüreceği bilinmemektedir.

### Kaynaklar

1. Fournier AJ. Gangrene foudroyante de la verge. *Semaine Med* 1883; 3: 345-348.
2. Meleney FL. A differential diagnosis between certain types of infectious gangrene of the skin – with particular reference to hemolytic streptococcus gangrene and synergistic gangrene. *Surg Gynecol Obstet* 1933; 56: 847-867.
3. Adams JA, Culkun DJ, Mata JA, et al. Fournier's gangrene in children. *Urology* 1990; 35: 439-441.
4. Brown GS, Jones RB, Hirschmann JV. Fournier's gangrene: necrotizing subcutaneous infection of the male genitalia. *J Urol* 1979; 122: 279-282.
5. Addison W, Livengood C, Hill G, et al. Necrotizing fasciitis of vulval origin in diabetic patients. *Obstet Gynaecol* 1984; 63: 473-479.
6. Eke N. Fournier's Gangrene: a review of 1726 cases. *Br J Surg* 2000; 87: 718-728.
7. Paty R, Smith Ad. Gangrene and Fournier's gangrene. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 149-162.
8. Baskin LS, Carroll PR, Cattolica EC et al. Necrotizing soft tissue infections of the perineum and genitalia. *Bacteriology, treatment and risk assesment*. *Br J Urol* 1990; 65: 524-529.
9. Walther PJ, Andriani RT, Maggio MI et al. Fournier's gangrene: a complication of penile prosthetic implantation in a renal transport patient. *J Urol* 1987; 137: 299-300.
10. Berg A, Armitage J, Burns C. Fournier's gangrene complicating aggressive therapy for haematologic malignancy. *Cancer* 1986; 57: 2291-2294.
11. Nelson MR, Cartledge J, Barton SE, et al. Fournier's gangrene following hyferacation in a male infected with the human immunodeficiency virus. *Genitourin Med* 1992; 68: 410-412.

12. Efem SEE. The features and aetiology of Fournier's gangrene. Postgrad Med J 1994; 70: 568-571.
  13. Clayton MD, Fowler JE Jr, Sharifi R. Causes, presentation and survival of 57 patients with necrotizing fasciitis of the male genitalia. Surg Gynecol Obstet 1990; 170: 49-55.
  14. Smith GL, Bunker CB, Dinneen MD. Fournier's gangrene. Br J Urol 1998; 81: 347-355.
  15. Ahrenholz D. Necrotizing soft tissue infections. Surg Clin North Am 1988; 68: 199-214.
  16. Sutherland ME, Meyer AA. Necrotizing soft tissue infections. Surg Clin North Am 1994; 74: 591-607.
  17. Baskin LS, Dixon C, Stoller ML, et al. Pyoderma gangrenosum presenting as Fournier's Gangrene. J Urol 1990; 144: 984-986.
  18. Olsofka JH, Carillo ED, Spain DA et al. The continuing challenge of Fournier's gangrene in the 1990s. The American Surgeon 1999; 65: 1156-1159.
  19. Fillo J, Cervenakov I, Labas P, et al. Fournier's gangrene: can aggressive treatment save life? Int Urol Nephrol 2001; 33(3): 533-536
  20. Laucks SS. Fournier's Gangrene. Surg Clin North Am 1994; 74: 1339-1352.
  21. Kamei Y, Aoyaama H, Yokoo K, et al. Composite gastric seromuscular and omental pedicle flap for urethral and skrotal reconstruction after Fournier's Gangrene. Ann Plast Surg 1994; 33: 565-568.
  22. Monteiro E, Carvalho P, Costa P, et al. "Inner thigh lift flap" for Fournier gangrene of the scrotum. Plast Reconstr Surg 2002; 110(5): 1372-1373
  23. Yu P, Sanger JR, Matloub HS, et al. Anterolateral thigh fasciocutaneous island flaps in perineoscrotal reconstruction. Plast Reconstr Surg 2002; 109(2): 610-616; discussior 617-618
  24. Murakami M, Hyakusoku H, Matsuzawa I, et al. Scrota reconstruction with a thinned flap based on both inferior epigastric arteries. Case report. Scand J Plast Reconst Surg Hand Surg 2001; 35(1): 99-101
  25. Oh C, Lee C, Jacobson J. Necrotizing fasciitis of perineum. Surgery 1982; 91: 49-51.
- 
- Yazışma adresi**  
Dr. Hüsamettin TOP  
Trakya Üniversitesi  
Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı  
22030 Edirne  
Tel : 0284.2357641-1148  
E-mail : husamettin\_top@hotmail.com
-

# Surgical correction of congenital supralvalvular and valvular aortic stenosis in Williams syndrome

*Williams sendromunda konjenital supralvalvüler ve valvüler aort darlığının cerrahi girişim ile düzeltilmesi*

A. Cenk Erdal

Hüdayi Çatalyürek

Erdem Silistreli

H. İbrahim Algın

Birol Kabakçı

Ünal Açıkkel

Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnciraltı-İzmir

## Summary

**Purpose:** Williams syndrome is an autosomal dominantly inherited rarely seen disorder.

**Case Report:** A six-year-old girl who underwent ascending aortic reconstruction for localized type of supralvalvular aortic stenosis and valvular pathology associated with Williams-Beuren syndrome is presented. Chest X-ray, magnetic resonance imaging (MR) and angiography were performed for diagnostic evaluation.

**Conclusion :** Using extracorporeal circulation, we performed a diamond shaped pericardial patch plasty of the aorta together with aortic valvuloplasty. In this kind of cases it should be kept in mind that substantial numbers of reoperations are performed because of aortic valve pathology.

**Key words:** Williams-Beuren syndrome, supralvalvular aortic stenosis, valvular pathology

## Özet

**Amaç:** Williams sendromu otozomal dominant geçiş gösteren ender görülen bir sendromdur.

**Olgu sunumu:** Altı yaşında Williams-Beuren sendromlu kız çocuk lokalize tipte supralvalvüler aort darlığı ve valvüler patoloji nedeniyle çıkan aorta rekonstrüksiyonu yapıldı. Akciğer telegrafı, magnetik rezonans görüntüleme, ve anjiyografi tanı yöntemleri olarak kullanıldı.

**Sonuç:** Ekstrakorporiyal dolaşım kullanılarak aortoplasti ve aort kapak onarımı yapıldı. Bu tür olgularda tekrar ameliyat nedenlerinin önemli bir kısmının aort kapak patolojileri olduğu akıldan bulundurulmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Williams-Beuren sendromu, supralvalvüler aortik darlık, valvüler patoloji

**W**illiams syndrome is an autosomal dominantly inherited disorder which in full-blown form includes supralvalvular aortic stenosis (SVAS), multiple peripheral pulmonary arterial stenoses, elfin face, mental deficiency, characteristic dental malformation, and infantile hypercalcemia (1,2). The notorious variability of the aortic

pathologies are seen as the dominant traits of this syndrome may led to the description of these separate aspects as 3 distinct entities: Subvalvular, supralvalvular and valvular pathologies (3). In this case, as a rare challenging surgical variability, either supralvalvular or valvular pathologies coexist.

### **Case report**

The patient was a six-year-old girl suffered from supra- and valvular aortic stenosis of localized type and aortic valvular pathology associated with Williams-Beuren syndrome. The diagnosis of cardiac pathologies was first made at the age of nine months but unfortunately she couldn't have been followed up for five years. On admission, her complaints were progressive dyspnea, easy fatigue and failure to thrive. Echocardiographic findings revealed left ventricular hypertrophy. Ejection fraction of 60%, mild aortic incompetence and pericardial effusion were documented.

Furthermore, cardiac catheterization showed a systolic pressure gradient of 45 mmHg between the proximal ascending aorta and descending aorta (Figure 1).

The patient underwent median sternotomy, bicaval cannulation and cardiopulmonary bypass (CPB) with mild hypothermia (32 C°). At the ascending aorta, a web like severe hypoplasia with a diameter of 5.8 mm was seen, so called localized type of supra- and valvular aortic stenosis whereas the diameter of the aortic annulus was 11.6 mm. Especially the rim of the noncoronary cusp was thick, huge in size and coaptation of the aortic valve cusps was poor.

A diamond-shaped autogenous pericardial patch was inserted in the ascending aorta after a longitudinal incision from the aortic root to the proximal aortic arch through the stenotic region extending into the noncoronary sinus. Fibrous rim of the noncoronary cusp was resected and then single pledgetted suture was used to plicate the redundant leaflet tissue against the aortic wall at the commissure (Figure 2). Postoperative course was uneventful and postoperative echocardiography revealed no pressure gradient or insufficiency at the aortic valve.

### **Discussion**

SVAS together with valvular aortic stenosis is a complex form of left ventricular outflow tract obstruction (LVOTO) with distinctive morphologic features, which influence the results of corrective surgery (1, 2). Patch aortoplasty has been shown to be quite effective in reducing the supra- and valvular gradient, but there have been reports of a persistent gradient across the region of the aortic root (3).

The absence of important gradients in our patient may have been due to the use of a large patch, extending from the valve hinge in the sinus of valsalva to



Figure 1. Angiography of the patient.

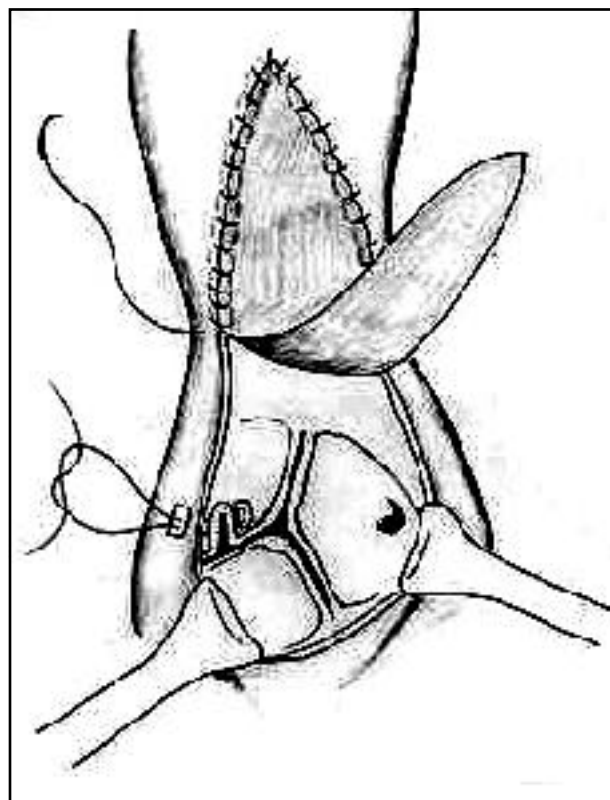


Figure 2. Suspension of the noncoronary cusp.

the ascending aorta above the obstructive waist and wide enough to produce a normal aortic diameter at the level of obstruction. We agree with the authors suggesting that all operations should begin in the aortic root so that any necessary repairs of the aortic valve, subaortic area, or coronary ostial obstructions can be performed (4, 5).

Although most reoperations had patients with complex aortic stenosis and are the result of recurrent subaortic stenosis, a substantial numbers are performed because of aortic valve pathology (6,7). In most cases reoperation is caused by the aortic insufficiency resulting from subvalvular aortic stenosis. In previous surgical series, procedures on the aortic valve have been performed in up to 42% of patients undergoing repair of SVAS.

In most cases, simple commissurotomy was performed for partial fusion of a bicuspid valve, however; valvular replacement with a mechanical or bioprosthesis were the rarely performed procedures on the aortic valve in these series.

In the present era, the use of prosthesis for replacement of the aortic valve in children is controversial, but the Ross procedure has provided another, arguably superior option in many patients requiring replacement (8). In addition, congenital heart surgeons today have become more aggressive about salvaging the native valve with valvuloplasty, whether it is augmentation, suspension, commissuroplasty, annuloplasty, or thinning (9).

The role of the Ross procedure in the management of SVAS with associated valvular, with or without subvalvular, pathology has not been elucidated (10). Over the past several years, this procedure has become an important strategy in the management of systemic outflow tract disease in children.

## References

1. Minakata K, Nishimura K, Nomoto S, Matsuda K, Ban T. Surgical repair for supraavalvular aortic stenosis: intermediate to long-term follow-up. *J Card Surg* 1997; 12:398-402.
2. Myers JL, Waldhausen JA, Cyran SE, Gleason MM, Weber HS, Baylen BG. Results of surgical repair of congenital supraavalvular aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 281-288.
3. Stewart S, Alexson C, Manning J. Extended aortoplasty to relieve supraavalvular aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 427-429.
4. Sharma BK, Fujiwara H, Hallman GL, Ott DA, Reul GJ, Cooley DA. Supraavalvular aortic stenosis: a 29-year review of surgical experience. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 1031-1039.
5. Van Son JAM, Danielson GK, Puga FA, Schaff HV, Rastogi A, Edwards WD, Feldt RH. Supraavalvular aortic stenosis: long term results of surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 103-115.
6. Stamm C, Friehs I, Ho SY, Moran AM, Jonas RA, del Nido PJ. Congenital supraavalvular aortic stenosis: a simple lesion? *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 195-202.
7. McElhinney DB, Petrossian E, Tworetzky W, Silverman NH, Hanley FL. Issues and outcomes in the management of supraavalvular aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 562-567.
8. Bzduch V, Jariabkova K. History of Williams syndrome. *Cas Lek Cesk* 2002; 11: 651-655.
9. Eronen M, Peippo M, Kahkohen M. Cardiovascular manifestations in 75 patients with Williams syndrome. *J Med Genet* 2002; 39: 554-558.
10. Brown JW, Ruzmetov M, Vijay P. Surgical repair of congenital supraavalvular aortic stenosis in children. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21(1): 50-56.

## Yazışma adresi

Dr. Abidin Cenk ERDAL  
 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
 Kalp-Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İnciraltı-İzmir  
 Mithatpaşa Cad. No : 257 / 5, 35340 Balçova-İzmir  
 Tel : 90 232 412 22 20/3215 - 412 32 15  
 Faks : 90 232 239 30 11  
 E-mail : cenk.erdal@deu.edu.tr



# Yerçekiminin sperm hücresi ve testiküler fonksiyon üzerine etkisi

## *The effect of gravity on sperm cell and testicular function*

Elvan Ok

Doğan Özyurt

Zişan Buldan

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

### Özet

Yerçekiminin fertilizasyon üzerine etkisi uzay yolculuklarının başlaması ile önem kazandı. Araştırmacılar artık uzayda nasıl yaşanır sorusuna yöneldi. Bu yazının amacı yerçekiminin sperm hücresi ve testiküler fonksiyon üzerine etkileriyle ilgili son çalışmalarını gözden geçirmektir.

**Anahtar sözcükler:** Yerçekimi, sperm hücresi, testiküler fonksiyon

### Summary

*With the beginning of space travels, the effect of gravity on fertilisation has gained importance. Now the researchers have turned towards the question: How will be lived in space? The purpose of this article is to review the recent studies about the effect of gravity on sperm cell and testicular function.*

**Key words:** Gravity, sperm cell, testicular function

**S**perm hücreleri son derece differensiyasyon hücreleridir. Fertilizasyon için, sperm sayısı kadar hareketliliğin de yeterli olması gerekir. Bu hücrelerin hareketini etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır (1). Günümüzde artık yerçekiminin de sperm üzerine etkisi saptanmıştır. Sperm hücresi hem hipograviteden hem de hipergraviteden etkilenmektedir (2-7). Yerçekiminin testiküler fonksiyon üzerine etkisi de araştırılmaktadır (7-9). Biz de bu derlemede uzayda yaşam gündeme geldiğinde, yerçekiminin sperm hücresi ve testiküler fonksiyona nasıl bir etki yaratacağı konusunu irdelemek istedik. Amacımız, çok az çalışma olan bu konudaki son bilgileri kaynaklar eşliğinde derlemektir.

### Mikrogravitenin sperm hücresi ve testiküler fonksiyon üzerine etkisi

Alman araştırmacı U. Engelmann, siğir sperm örneklerini ESA (European Space Agency) roketi ile yörüngeye göndererek spermin uzay yolculuğundaki karmaşık davranışı üzerine yaptığı çalışmalarla ilk olarak dikkatleri üzerine çekmiştir. Amacı yerçekimi değişikliklerinin sperm

motilitesini etkileyip etkilemediğini göstermekti. Bu araştırmanın sonucunda bu küçük hücrelerin düşük gravitedeki progresif hareketlerinde artış saptadı. Ancak lineer olmayan doğrultuda hızları artmıştı, lineer doğrultudaki hızlarında ise anlamlı bir azalma vardı (2,3).

Bir diğer grup araştırmacının Xenopus yumurtaları ile mikrogravitede yaptıkları fertilizasyon çalışmalarında sperm penetrasyonuna yanıt olarak kortikal reaksiyonun mikrogravitede dünyaya göre daha hızlı gerçekleştiği görüldü (3,4).

Kansas Tıp Merkezi'nden NASA (National Aeronautics and Space Administration)'da araştırmacı Joseph Tash erkek üremesi ve erkek kontraseptifleri alanındaki araştırmasına uygun bir kaynak taramasında Almanya, Münih'te tıbbi danışman Ute Engelmann ve ark. na ait olan bir belgeye ulaştı. Engelmann'ın makalesinden esinlenerek Tash, yeni bir araştırma planladı. Tash, sinyal transdüksiyonu ile ilgilendi (spermin oosite doğru yolculuğu ve oositi fertilize etmesi) (3,5).

Tash, sinyal transdüksiyonunun sperm aktivasyonu ile ilişkili olup olmadığını ve oosit tarafından sinyalizasyon

olmayla ilişkili olarak spermde ortaya çıkan sinyalizasyonun mikrogravite ile değişip değişmediğini araştırdı. Bu araştırma için deniz kestanelerini kullandı. Çünkü deniz kestaneleri spermi homojendi, çok az varyasyon gösteriyordu. Ayrıca diğer türlere göre deniz kestaneleri spermi çok daha uzun süre yaşayabilmekteydi (3,5).

Deneyde uzay mekiğinden yörüngeye gönderilen sperm canlıydı ve immotildi. Deney, sperm motilitesi ile ilişkili olan spesifik proteinleri izlemeye dayanıyordu. Temel çalışmalarında Tash ve ark. sperm kuyruk hareketinden sorumlu ana motor protein dynein ile ilişkili 2 (iki) anahtar protein saptadılar: FP130 ve FP160. Bu proteinler, sperm hücresinin başlangıç motilitesini sağlayan ve sperm hücreleri içindeki tüm kimyasal mekanizmayı başlatan sperm aktivasyonu sırasında fosforilize olmaktadır. Tash, FP130 ve FP160'ın fosforilasyonunun mikrogravite koşulları altında normal gravite koşullarına göre çok daha hızlı gerçekleştiğini gördü (3).

Bu sonuç, Engelmann'ın çalışmaları ile örtüşüyordu. Araştırmacılar spermin mikrogravitede harekete daha erken başladığını gördüler ve spermin uzayda dünyaya göre daha hareketli olabileceğini düşündüler. Fakat daha hızlı sperm fertilizasyon artışına yol açacak mıydı? Fertilizasyonda pek çok enzim reaksiyonları rol oynamaktaydı. İkinci çalışmada mikrogravite ortamında fosforilasyon redüksiyonunda bir gecikme olduğu gözlemlendi. Yani mikrogravite sperm motilitesi başlangıcı sırasında protein fosforilasyonunu hızlandırıyor, ancak spermin oosit kemotaktik faktöre yanıtını geciktiriyordu (2,3,5,6).

Deniz kestaneleri spermi motilite çalışmaları bazında Tash, mikrogravite koşulları altında ratlara bazı ön çalışmalar yaptı. 2002' de "Journal of Applied Physiology" de yayınlanan erken sonuçlar, sperm üretiminin yaratılan mikrogravite ortamından 6 hafta sonra ciddi bir şekilde bloke olduğunu gösterdi. Bu çalışmada mikrogravite simülasyonu için hayvanı arka ayaklarından asma modeli kullanıldı. Bu çalışma, erişkin erkek ratlarda uzun süreli arka ayaklarından asılı kalma pozisyonunun testiküler fonksiyon üzerine etkisini saptayan ilk çalışmadır. Çalışmanın sonunda kontrol gruplarına göre arka ayaklarından asılan ratlarda anlamlı değişiklikler saptandı. Testiküler ağırlık ve spermatogenez bu grupta belirgin olarak azalmıştı, yuvarlak spermatidler dışında spermatogenetik hücreler yoktu ve epididimis matür spermde yoktu. Çoğu tübüllerde Sertoli hücrelerine benzer histopatolojisi olan birkaç spermatogonia dışında germ hücre kaybı gözlemlendi. Ancak Sertoli ve Leydig hücre görünümü,

testosteron, luteinizan hormon (LH), folikül stimüle edici hormon (FSH) düzeyleri ve seminal vezikül ağırlığı değişmedi. Kortizon da bu grupta yükselmedi, yani stres bir faktör değildi. Bu sonuçlar uzun süreli arka ayaklardan asılma pozisyonu ile spermatogenezin ciddi bir şekilde inhibe olduğunu, ancak testiküler androjen üretiminin etkilenmediğini göstermekteydi. Böylece insanların uzun süreli hipogravite ortamından ne şekilde etkilendiği sorusu tekrar gündeme gelmektedir (7).

### Hipergravitenin sperm hücresi ve testiküler fonksiyon üzerine etkisi

Bir grup araştırmacı yaptıkları bir çalışmada hipergravitenin testiküler fonksiyonu etkilemediğini gösterdiler. Bu çalışma için 60 günlük ratlar her grupta 10 rat olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Bir grup 2G'lik bir yerçekimsel kuvvetle 14 günlük santrifüje tabi tutuldu. Diğer gruba ise santrifüj uygulanmadı. 14 gün sonra 2G'ye tabi tutulan ratların vücut ağırlıklarında anlamlı değişiklik gözlenmedi, oysa kontrol ratların vücut ağırlıklarında artış olmuştu. Testis ağırlığı, testosteron üretimi ve sekresyonu, seminifer tübüllerin ve lümenlerinin çapları, spermatogenezin subjektif değerlendirilmesi ile elde edilen veriler ve homojenizasyon-dirençli spermatidlerin sayısı 2G koşullarında ve kontrol ratlarında benzerdi. Sonuç olarak 14 gün 2G'ye maruz kalan erkek ratların testiküler fonksiyonlarında major bir değişiklik gözlenmedi (8).

Tash ve ark. mikrogravitenin sperm motilitesinde artışa yol açtığını bulduktan sonra hipergravite ortamında deniz kestanelerinde sperm hareketini ve yumurtayı fertilizasyonu konusunda çalışmaya başladılar. Tash, Almanya'da bir santrifüj mikroskopu kullanarak 5G'nin üzerindeki koşullarda sperm motilitesini inceledi. Sperm motilitesi 1.3 G gibi düşük hipergravite koşullarından bile etkilenmekteydi. Mikrogravite koşullarında stimüle olan fosforilasyon süreci artan gravite ile inhibe oldu ve Tash sperm/oosit bağlanması ve oositi fertilizasyonda %50'lik azalma saptadı. Hem bağlanma hem de fertilizasyonda %50'lik azalma olması hipergravitenin oosit üzerindeki etkisinden çok sperm üzerine primer etkili olduğunu göstermekteydi. Tash'a göre bu sonuçlar spermin yerçekimsel kuvvetlerdeki küçük değişikliklere duyarlı olduğunu gösteren önceki mikrogravite ile ilgili araştırmalarını desteklemekle kalmayıp şimdi de bu duyarlılığın oositi fertilize etme yeteneğini etkilediğini göstermekteydi (3,5,6).

Diğer bir çalışmada ise uzay uçuşu ve santrifügasyondan sonra artan graviteye maruz bırakılan erkek ratlarda

luteinizan hormon (LH) ve testosteron (T)'un üriner atılımları incelenmiştir. Ratların bir grubu 14 günlük uzay uçuşundan sonra tekrar dünyaya getirildi. Diğer grup da 12 günlük santrifügasyon ile artan graviteye maruz bırakıldı. Uçuş sonrası ilk 3 günde atılan LH ve T düzeyleri artmış olarak saptandı. Santrifüjün 1-8 günleri arasında atılan T düzeyi yükselmişti, ancak 2. ve 3. günde atılan LH, kontrol grubuna göre azalmıştı. Santrifügasyon sırasında atılan testosteronda devamlı artış, uçuş sonrası hayvanlarda pitüiter gonadal aksın artan graviteye daha hızlı adapte olduğunu göstermekteydi. Santrifüje olan hayvanlarda LH' nın indüklediği T salınımına duyarlılık artmıştı (9).

### Sonuç

Çalışmalara baktığımızda sperm hücresinin hipograviteden ve hipergraviteden olumsuz etkilendiği sonucuna varmaktayız. Spermatogenez mikrogravitede inhibe olurken, bir çalışmada ise hipergravitenin testiküler fonksiyonu etkilemediğini görmekteyiz (2-9).

Ancak uzayda ve simüle edilen ortamlarda yerçekiminin sperm ve testiküler fonksiyon üzerine etkilerini araştıran çok fazla çalışma bulunmamaktadır.

Günümüzde uzay yolculukları giderek artmaktadır. Yakın bir zamanda uzayda kalış süresi uzadıkça fertilizasyon konusu daha da önem kazanacaktır. Bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu inancındayız.

### Kaynaklar

1. Delilbaşı L. Tüp Bebek Yardımcı Üreme Tekniklerinde Laboratuvar Yöntemleri. Ankara: Bayındır Sağlık, Eğitim ve Araştırma Vakfı Yayınları, 1997; 71.
2. Engelmann U, Krassnigg F, Schill WB. Sperm motility under conditions of weightlessness. Journal of Andrology 1992; 13: 433-436.

3. Tash JS, Bracho GE. Microgravity alters protein phosphorylation changes during initiation of sea urchin sperm motility. The FASEB Journal 1999; 13: 4-54.
4. De Maziere A, Gonzales-Jurado, Rejinen J, Narraway M, Ubbels GA. Transient effects of microgravity on early embryos of *Xenopus laevis*. Adv Space Res 1996; 17: 219-223.
5. Young K. Scientist explore whether microgravity can aid fertilisation. Florida Today 2001; Nov 12.
6. Tash JS, Kim S, Shuber M, Seibt D, Kinsey WH. Fertilization of sea urchin eggs and sperm motility are negatively impacted under low hypergravitational forces significant to space flight. Biology of Reproduction 2001; 65: 1224-1231.
7. Tash JS, Johnson DC, Enders GC. Long-term (6-wk) hind limb suspension inhibits spermatogenesis in adult male rats. Journal of Applied Physiology 2002; 92: 1191-1198.
8. Veeramachaneni DN, Deaver DR, Amann RP. Hypergravity does not affect testicular function. Aviat Space Environ Med 1998; 69: 49-52.
9. Ortiz RM, Wade CE, Morey-Holton E. Urinary excretion of LH and testosterone from male rats during exposure to increased gravity: Post-spaceflight and centrifugation. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 2000; 225: 98-102.

### Yazışma adresi

Yrd. Doç. Dr. Doğan ÖZYURT  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Histoloji-Embriyoloji A. D.  
İnciraltı/ İZMİR  
Tel: 4124552  
e. posta: dogan.ozyurt@deu.edu.tr

# Avrupa'da tıpta uzmanlık öğrencilerinin bir örgütlenme modeli olarak Avrupa Üroloji Asistanları Topluluğu

## *European Society for Residents in Urology (ESRU) as a model of European Resident Organization*

A. Erdem Canda

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı İnciraltı, İzmir

### Özet

Avrupa ülkelerinin tıp dallarında eğitim gören uzmanlık öğrencileri, kendi dallarında da örgütlenmiştir.

Avrupa Üroloji Asistanları Topluluğu (European Society for Residents in Urology –ESRU) da, Avrupa Birliği çatısı altında 1991 yılında kurulmuş, Avrupa ülkelerindeki üroloji asistanlarının temsilcilerini bünyesinde toplayan ve Üroloji asistan eğitiminin geliştirilmesini amaçlayan bağımsız bir topluluktur. Bu yazının amacı, Avrupa'daki uzmanlık öğrencilerinin örgütlenmelerine örnek olarak, Avrupa Üroloji Asistanları Topluluğu konusunda bilgi vermek ve Türkiye açısından önemini tartışmaktır.

**Anahtar sözcükler:** ESRU, Avrupa, Türkiye, üroloji asistanı

Avrupa'daki tıp dallarında uzmanlık eğitimi gören asistanlar, kendi dallarında örgütlü çalışmalar yapmaktadır. Örneğin Avrupa Üroloji Asistanları Topluluğu (European Society for Residents in Urology, ESRU), 1991'de Avrupa'da, üye ülkelerin üroloji asistanlarını temsilen Avrupa Birliği çatısı altında, bağımsız bir şekilde kurulmuştur. ESRU, Avrupa Üroloji Birliği (European Association of Urology, EAU) ve Avrupa Üroloji Board'u (European Board of Urology, EBU) ile doğrudan ilişkili olan uluslararası bir topluluktur. Bu uluslararası toplulukta, Türkiye'de içinde olmak üzere, Avrupa ülkelerinin çoğunluğu, asistan düzeyinde temsil edilmektedir (1).

Yılda iki kez olmak üzere, ESRU ülke temsilcileri toplanmaktadır. Bu kuruluşun yıllık toplantılarının biri, her yıl

### Summary

The residents of European countries are organized in their individual fields.

European Society for Residents in Urology (ESRU) has been founded in 1991 by the representatives of the urology residents across Europe. The aim of this society is to improve the resident training in related countries. This article intends to give information about European Society for Residents in Urology (ESRU) and discuss its significance for Turkey.

**Key words:** ESRU, Europe, Turkey, urology residency

yapılan Avrupa Üroloji Kongresi ile eş zamanlı olarak, hem genel kurul hem de bilimsel toplantı şeklinde, diğeri ise kongre dışında, yalnızca genel kurul toplantısı olarak Avrupa Üroloji Board toplantısı ile birlikte eş zamanlı olmaktadır (Tablo I). Avrupa'da birçok ülkenin, kendi üroloji asistan birliği vardır ve kendi ülke temsilcilerini seçerler. Her ülke en çok 2 kişi ile ESRU'da temsil edilebilmektedir (Tablo II). ESRU, Avrupa Birliği ve EBU'da temsil edilen üye ülkelerden oluşmaktadır (1).

Bu yazının amacı, Avrupa'da tıp dallarında eğitim gören uzmanlık öğrencilerinin örgütlenmelerine örnek olmak üzere, ESRU'nun kuruluş yapısı, amaçları ve çalışmalarını konusunda, daha önce de değindiğimiz gibi (2), ilgilileri bilgilendirmek ve ülkemiz açısından önemini vurgulamaktır.

## Kuruluş ve yapısı

Avrupa ülkeleri üroloji asistan temsilcileri tarafınca oluşturulmuş olan ESRU'nun onursal başkanı Prof. Dr. John Blandy'dir. Bu topluluk yönetimi; başkan, genel sekreter, sayman, bilimsel kurul üyeleri (Tablo III) ve ülke temsilcilerinden oluşmaktadır. Yönetim kurulu üyeleri ve üye ülke temsilcileri özellikle "e-mail / e-posta" yolu ile sürekli iletişim içindedir (Tablo II). ESRU, EBU ve EAU ile içiçe olan ve bu kuruluşlarda alt komisyonları ile temsil edilen ticari olmayan, bağımsız, bilimsel amaçlı bir topluluktur. Avrupa'daki kongre ve konferanslarda ESRU üyeleri bir araya gelip, güncel üroloji eğitimi ile ilgili gelişme ve politikaları değerlendirmeleri yanısıra, her ülkenin ulusal üroloji birliği ile iletişim içinde olmak ve asistanlar tarafından yönlendirilen birliklerin kurulmasını özendirmeyi amaçlamaktadır. Son yıllarda Almanya ve İspanya'daki ulusal üroloji kongrelerindeki toplantılarda, asistanlar ESRU konusunda da bilgilendirilmektedir (1).

## Amaçları ve etkinlikleri

### a) ESRU genel kurul toplantılarının düzenlenmesi

Her yıl düzenlenen Avrupa Üroloji Kongresi ve Avrupa Üroloji Board toplantısı sırasında düzenlenen ESRU genel kurul toplantılarında üroloji eğitimi ile ilgili yeni gelişmeler, tasarılar ve iş olanakları ile diğer birçok konu tartışılır. Amaç, her ülkenin kendi asistan birliğinin kurulmasını gerçekleştirmek ve asistanlar için bilgilerin, gelişmelerin daha kolayca toplanıp, yayılmasını sağlamaktır. Toplantılarda her ülkede olan üroloji eğitimi, bunların birbiri ile karşılaştırılması, gelecekteki beklentileri, ülkeler arası bilgi alışverişi, yeni gelişmeler vb konular tartışılmaktadır (1).

### b) Avrupa'da üroloji asistan eğitiminin desteklenmesi

ESRU, Avrupa'da yüksek kalitede bir üroloji eğitimi verilmesini amaçlamaktadır. Bu da değişik Avrupa ülkelerinin

den eğitim ile ilgili bilgilerin toplanması ve yayılımı ile olabilir. Bundan ötürü Avrupa'nın birçok ülkesinde üroloji asistanlarına bir anket uygulanmış ve derlenen bilgiler EBU ve EAU' e sunulmuştur. Üroloji asistanları yeterli teorik eğitimden geçip, pratik becerileri konusunda da yeterince eğitim almaları gerektiği vurgulanmıştır. Buna ulaşmak için ESRU, daha yüksek kalitede eğitim veren merkezlerin oluşumu ve yaygınlaşması için görüş ve öneri sunmaktadır (1).

### c) Her ülkenin ulusal üroloji asistanları birliğinin kurulmasının desteklenmesi

Bu birlikler sayesinde ülkelerdeki üroloji asistanlarının görüşleri, beklentileri ve katkıları daha planlı ve organize olarak gündeme gelebilecektir. ESRU'ya ait aktif ve sık olarak kullanılan bir internet web sayfası vardır (<http://www.esru.info>) (3). Birçok aktivite ile ilgili bilgiler güncelleştirilerek bu web sayfasında yayınlanmaktadır. Amaç, her ülkenin kendi asistan birliğinin de bir web sayfası hazırlaması ve ESRU' nun web sayfasına bağlanmasıdır. Bu yolla, bilgi aktarımı, paylaşımı ve iletişim çok daha kolay olmaktadır (1).

### d) Üroloji asistanlarının EBU ve EAU'da temsil edilmesi

ESRU' nun giderek daha güçlenerek büyümesi ve her ülkede aktif olarak destek görmesi çok önemlidir. ESRU' nun EBU ve EAU ile iletişiminin devam etmesi ile asistanlara birçok kurs ve aktiviteye katılmaları için yeni olanaklar sağlayacaktır. Örneğin, Avrupa'nın değişik klinikleri arasında kısa süreli asistan değişimleri olabilir. Asistanlar EBU sınavına katılarak FEBU (Fellow of European Board of Urology) ünvanını alıp, Avrupa'daki eğitim kalitesi ve standardının artmasına ve yaygınlaşmasına yol açabilir. EBU' nun bir alt komitesi olan "Residency Review Committee", Avrupa'da üroloji eğitimi veren merkezlerin eğitim verebilmeleri için yeterliliğini

Tablo I. 1999 – 2002 yılları arasında ESRU Türkiye Temsilcisi olarak katılmış olduğum toplantılar.

Sıra	Toplantının türü	Eşlik ettiği toplantı	Gün	Kent-Ülke
1.	VI. ESRU Ülke Temsilcileri	XIV. Avrupa Üroloji Kongresi (EAU) sırasında	7 Nisan 1999	Stokholm-İsveç
2.	ESRU Ülke Temsilcileri	Avrupa Üroloji Board' u (EBU) 10. yıl kutlaması	5-6 Kasım 1999	Londra-İngiltere
3.	VII. ESRU Ülke Temsilcileri	XV. Avrupa Üroloji Kongresi (EAU) sırasında	12-15 Nisan 2000	Brüksel-Belçika
4.	ESRU Ülke Temsilcileri	Avrupa Üroloji Board' u (EBU) ile birlikte	9-12 Kasım 2000	Bratislava-Slovakya
5.	VIII. ESRU Ülke Temsilcileri	XVI. Avrupa Üroloji Kongresi (EAU) sırasında	7-10 Nisan 2001	Cenevre-İsviçre
6.	ESRU Ülke Temsilcileri	Avrupa Üroloji Board' u (EBU) ile birlikte	2-3 Kasım 2001	İstanbul-Türkiye
7.	IX. ESRU Ülke Temsilcileri	XVII. Avrupa Üroloji Kongresi (EAU) sırasında	23-26 Şubat 2002	Birmingham-İngiltere

Tablo II. ESRU üyesi ülkelerin temsilcileri ve e-posta adresleri (3).

Ülkesi	İl adı	Soyadı	E-posta adresi
Austria	Igor	Stancik	mailto:igor.stancik@kfj.magwien.gv.at
	Martina	Tinzl	mailto:tinzmartina@hotmail.com
Belgium	Jan	Vanderkerken	mailto:janvanderkerken@yahoo.com
	Lieven	Goeman	mailto:lieven.goeman@belgacom.net
	Luc	de Visscher	mailto:luc.de_visscher@pi.be
	Alexandre	Delree	mailto:adelree@hotmail.com
Bulgaria	Ilia	Kalchev	mailto:ilia_kalchev@mail.bg
Croatia	Pero	Bokarica	mailto:pero.bokarica@zg.tel.hr
Czech Republ	Viktor	Soukup	mailto:viktor.soukup@centrum.cz
	Marek	Schmidt	mailto:marek.schmidt@fnmotol.cz
Denmark	Kim	Andreassen	mailto:kim.andreassen@dadlnet.dk
	Sven	Fuglsig	mailto:sven.fuglsig@dadlnet.dk
Finland	Antti	Kaipia	mailto:antti.kaipia@kotiposti.net
	Niilo	Hendolin	mailto:niilo.hendolin@kuh.fi.
France	Arnaud	Manel	mailto:arnaudmanel@aol.com
	Gilles	Pasticier	mailto:gillesp@club-internet.fr
Germany	Ulricke	Necknig	mailto:ulrike.necknig@klinikum-gap.de
	Hans-Ulrich	Schmelz	mailto:hans.u.schmelz@web.de
Greece	Giannis	Zoumpos	mailto:zoumpos@urology.gr
	Vasileios	Protogerou	mailto:basdoc@oneway.gr
Hungary	Peter	Nyirady	mailto:nyirady@hotmail.com
	Zsolt	Kopa	mailto:kopa@alarmix.net
	Gyorgy	Toth	mailto:balu@jaguar.dote.hu
Italy	David	Piccolotti	mailto:davidpiccolotti@hotmail.com
	Ferdinando	Fusco	mailto:ferdinandofusco@hotmail.com
Latvia	Zane	Pilsetniece	mailto:zpilsetniece@apollo.lv
	Ivars	Geldners	mailto:geldnersivarsiva@hotmail.com
Netherlands	Wieteke	Kniestedt	mailto:wkniedtedt@hotmail.com
	Frank	D'Ancona	mailto:f.c.h.dancona@wolmail.nl
Norway	Sujata	Parkar	mailto:sujata33@hotmail.com
	Per Espen	Laahne	mailto:per_espen24@hotmail.com
Poland	Grzegorz	Kata	mailto:uro@csk.waw.pl
	Tomasz	Szopinski	-
Portugal	Manuel	Coelho	mailto:manuel.coelho@netc.pt
Romania	Alin	Cumpanas	mailto:alincumpanas@hotmail.com
Russia	Victoria	Pavlinova	mailto:vpavlinova@chat.ru
	Igor	Pirozhok	-
Spain	Jose Maria Garcia	Mediero	mailto:garciamediero@hotmail.com
Sweden	Anne-Helene	Engström	mailto:ah_engstrom@yahoo.se
	Thomas	Hopfgarten	mailto:thomas_hopfgarten@hotmail.com
Switzerland	Räto	Strebel	mailto:strebel@uro.usz.ch
Turkey	Erdem	Canda	mailto:candae@mailcity.com
	Fatih	Kurtuluş	mailto:fkurtulus@superonline.com
United Kingdom	Esther	MacLarty	mailto:esther.mclarty@doctors.org.uk
	Daniela	Andrich	mailto:daniela.andrich@esru.net

değerlendirmektedir. ESRU, bu komitede de temsil edilmektedir (1).

#### **e) Asistanlar için kongre, konferans ve toplantılar düzenlenmesi**

ESRU, her yıl düzenlenen Avrupa Üroloji Kongresi içinde bilimsel bir etkinlik düzenlemekte ve bu toplantıda konusunda tanınmış kişilerce bilimsel konuşmalar yapılmaktadır. Bunlar interaktif bir şekilde gerçekleşmekte, konuşmacı ve katılımcılar arasında tartışma ortamı ve soru sorma olanağı sağlanmaktadır. Ayrıca, bu bilimsel toplantılar sırasında poster ve sözlü sunumlar da yapılmakta, böylece asistanların sunum yapma yeteneklerini geliştirmeleri için fırsat olmaktadır. ESRU, ayrıca EBU sınavına hazırlık için düzenlenen "Annual European Course in Urology" (AECU) kurslarında yer almakta ve bunları desteklemektedir. Konuşmacılardan yazılı metinler toplanmakta ve kurs kitapçığı oluşturulmaktadır. ESRU, Avrupa'nın değişik merkezlerine olabilecek kısa süreli klinik gözlemciliği ve araştırmaları desteklemektedir. Avrupa Üroloji Burs Programı (European Urological Scholarship Programme, EUSP) aracılığı ile asistanların Avrupa'nın değişik yerlerindeki çeşitli merkezlerde, belirli bir süre kalarak deneyim, bilgi ve görgülerini arttırmalarını desteklemektedir (1).

#### **f) Asistanlar arası tartışma ve sosyal ortamın yaratılması**

ESRU, Avrupa'nın çeşitli ülkelerinden asistanların, bir araya gelip eğitimlerini karşılaştırma olanağı için bir platformdur. Yılda iki kez toplanarak, Avrupa'nın değişik bölgelerindeki, yeni gelişmeler ve sorunlar tartışılabilir. Asistanların birbiri ile olan iletişimi, bireysel dostluk ve arkadaşlıkları, giderek bu ilişkinin gelecekte de sürmesi, çeşitli açılardan yararlıdır. Bunu özendirmek amacı ile, her yıl düzenlenen Avrupa Üroloji Kongresi içinde, asistanlar için bir sosyal program da uygulanmaktadır. Bu şekilde, karşılıklı görüşler paylaşmakta ve gelecekte de devam edecek olan uluslararası düzeydeki arkadaşlıklar kurulmaktadır (Resim 1-3) (1).

#### **g) ESRU'nun hedefleri**

10 Ekim 2001'de ESRU ile EAU arasında, ileriye yönelik işbirliğini arttıracak, stratejik bir anlaşma imzalanmıştır. Bu anlaşmaya göre EAU ve ESRU'nun ortak amaç ve hedefleri şu şekilde belirlenmiştir (4):

- Avrupa'da üroloji eğitim standardının en üst düzeyde sağlanması.

- Üroloji eğitiminde güncel olarak kalite ve eşitlik sağlanması.
- Avrupa'da üroloji asistanları ve ürologlar arasında iletişimin sağlanması ve geliştirilmesi.
- Asistanlar için değişim programlarının düzenlenmesi.
- Eğitim için kursların düzenlenmesi.
- Asistanları bir araya getirerek bilimsel araştırma ve çalışma ortamının sağlanması.
- Akademik, bilimsel ve eğitsel amaçlı tartışmaların yapılabilmesi için ortam hazırlanması.

#### **Türkiye'nin yeri**

Dünya'da Tıp bilimlerinin her dalında olduğu gibi, üroloji biliminde de, güncel olarak, birçok yeni gelişmeler ve ilerlemeler olmaktadır. Yine dünyada ve Avrupa'da bunlara öncülük eden uluslararası çeşitli bilimsel topluluklar kurulmuştur. Bunlara örnek olarak, Avrupa Birliği çatısı altında kurulmuş olan EAU, EBU ve EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) verilebilir. Bu bilimsel topluluklarda Türkiye'nin yer alması, yalnız bilimsel anlamda değil, ayrıca ülkemizin Avrupa'ya entegrasyonu ve çağdaş Avrupa kültürü içinde yer alması açısından da, kuşkusuz çok önemlidir. Böylece, yeni gelişmeler ile ilgili bilgilere ulaşılması, birçok olanaktan ülkemizin de yararlanması ve iletişimin sağlanması kolaylaşacaktır (2).

Avrupa Birliği çatısı altında kurulmuş bir topluluk olan ESRU'ya Almanya, Avusturya, Belçika, Danimarka, Finlandiya, Fransa, Hollanda, İngiltere, İspanya, İsveç, İsviçre, İtalya, Norveç, Portekiz, Macaristan, Polonya, Yunanistan gibi Avrupa ülkelerinin yanısıra, Türkiye'nin de iki asistan temsilcisiyle ve yönetim düzeyinde (Tablo III) temsil edilmesi çok önemlidir. Sonuçta, Türkiye de ESRU'ya üye ülkeler arasında, Avrupa haritasında yerini almıştır (Harita 1-3). Ayrıca, 2-3 Kasım 2001 günleri arasında yapılan ESRU Genel Kurul toplantısı, Avrupa Üroloji Board toplantısı ile birlikte İstanbul'da düzenlenmiştir. Bu toplantının Türkiye'de ilk kez gerçekleştirilmiş olması, Avrupa Birliği çatısı altında kurulmuş olan EBU ve ESRU topluluklarında, ülkemizin de aktif olarak yer almasının güzel ve somut bir örneğidir.

#### **Sonuç ve öneriler**

Avrupa ülkelerinde, tıp dallarında uzmanlık eğitimi gören asistanlar da, bağımsız fakat uzmanların kuruluşları ile iletişim içinde örgütlenmiştir. Örneğin ESRU, Avrupa'da

Tablo III. ESRU yönetimini oluşturan üyeler (3).

**Executive Committee :**



Chairman  
Sujata Parkar (Norway)



Chairman Elect  
Sven Fuglsig (Denmark)



Past Chairman  
Jan Vanderkerken  
(Belgium)



Secretary  
Frank d'Ancona  
(Netherlands)



Treasurer  
Kim Andreassen  
(Denmark)

**Scientific Committee :**



Esther MacLarty (UK)  
(Chairman)



Ulrike Necknig  
(Germany)



Rui Veros  
(Portugal)



Luca Cristelli  
(Italy)



Erdem Canda  
(Turkey)

**Internet Officer Database Manager :**



Giannis Zoumpos  
(Greece)



Kim Andreassen  
(Denmark)





Resim 2. ESRU Brüksel toplantısı, 12-15 Nisan 2000.



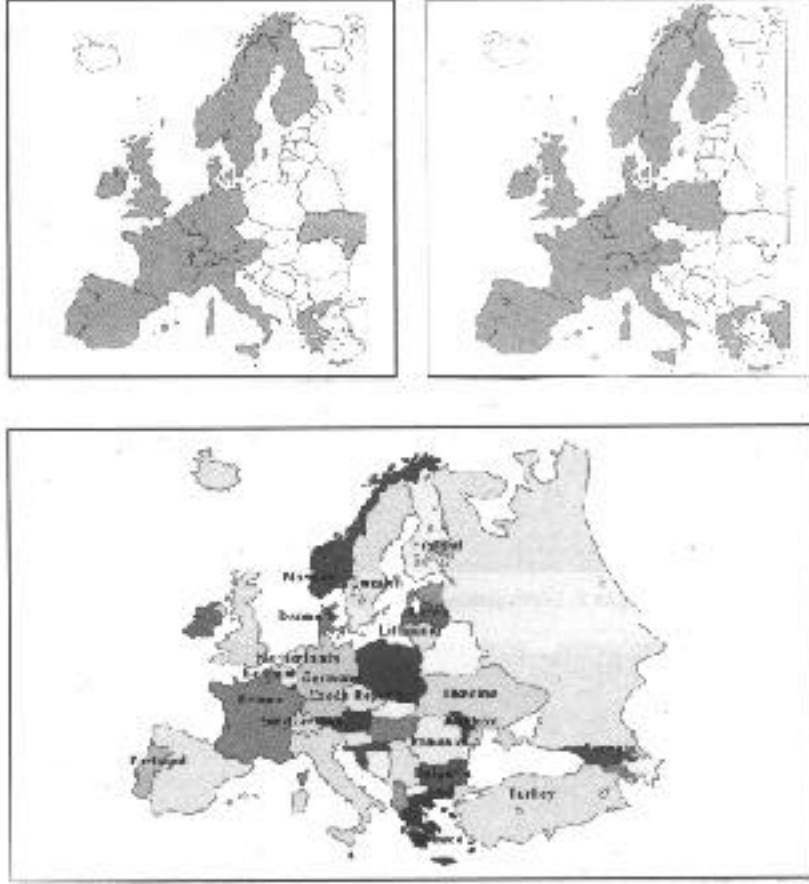
Resim 1. ESRU Londra toplantısı, 5-6 Kasım 1999.



Resim 3. ESRU Birmingham toplantısı, 23-26 Şubat 2002.

üroloji eğitiminin standardının artırılması, yaygınlaştırılması ve bunun kontrolü, görüşlerin açık bir şekilde tartışılabileceği bir ortamın yaratılması için çalışan, her ülkenin üroloji asistanları için bir uyarıcı rolü oynayan, uluslararası bilimsel bir kuruluştur. ESRU'nun bağımsız bir topluluk olarak EAU ve EBU ile iletişim içinde olması, amaçlarına ulaşması için önemlidir.

Ülkemiz, Avrupa Birliğine girme yolunda iken, ESRU gibi uluslararası bir toplulukta asistan temsilcisi düzeyinde de olsa temsil edilmiş olması ve bilimsel komitede yer alması, bu yerin devamının sağlanması, bir toplantısının ilk kez ülkemizde yapılmış olması ve gelecekte de ülkemizin başarı ile temsil edilmeye devam etmesi çok önemlidir.



Kuşkusuz, Türk Üroloji Derneği'nin sayın yöneticileri ile ülkemizin üroloji alanında Avrupa'da sözü geçen ve tanınmış kimi etkin bilim adamlarının bu konudaki çok değerli ve özendirici destekleri, ESRU'da ülkemizin özellikle son birkaç yıldır daha aktif olarak temsil edilmesinde ve daha etkin biçime gelmesinde çok etkili olmuştur.

Bu çalışmaların üniversite ilgililerince de desteklenmesi önemlidir. Özellikle yeni dönemdeki temsilcilerimizin, bundan böyle de, düzenli olarak toplantı ve bilimsel etkinliklere katılımının sürdürülmesi ve bunun için gerekli anlayışın gösterilmesi, bir asistanın olanaklarını aşan ölçüdeki destek ve finansmanın bulunması, ülkemizin ESRU'da elde edilmiş yerinin korunması ve ilerletilmesi için çok önemli bir etkidir.

Sonuç olarak, büyüklerimizin önerileri, bizlere yol göstermeleri ve destekleri, ülkemizin geleceği olan gençlerin, uluslararası platformda çok daha erken dönemde etkinleşerek rol almasını, ülkemizin tanınmasını, böylece her türlü yeni, çağdaş ve güncel gelişmelerden toplumumuzun daha erken dönemde yararlanmasını, bilginin paylaşımını ve ülkemizi uluslararası düzeyde daha da ileriye götürerek söz sahibi olmasını sağlayacaktır.

#### Kaynaklar

1. Walsh K, Jaeger T, Gretner H, De Wildt M, Olsen H, Blandy J. The European Society for Residents in Urology: what have we learnt and where are we going? BJU Int 2001; 87(3): 165-7.
2. Canda AE. Avrupa Üroloji Asistanları Topluluğu, Türk Üroloji Derg 2002; 28(1): 9.
3. ESRU homepage (<http://www.esru.info>).
4. European Society for Residents in Urology. ESRU-EAU Alliance. European Urology Today 2001; 12 (4): 1.

#### Yazışma adresi

Dr. A. Erdem Canda  
Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı  
İnciraltı-İZMİR  
0532-26 111 05  
e-posta: [candae@mailcity.com](mailto:candae@mailcity.com)

# Dergilerimizin uluslararası standartlara uygunluğu ve indekslenme sorunları\*

*The problem of the index and relation of the medical journals to de international standards in Turkey\**

Prof. Dr. M. Şerefettin Canda

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

## Özet

Bu yazının amacı, güncel olarak bilimsel tıp yayınları ve tıp dergiciliği konusunu işlemektir. Bilimsel tıp makalesi yazımı, yayın aşamasındaki işlemler ve sorunlar, danışmanlığın önemi, dergilerin sorunları, İzmir'de yayınlanan tıp dergileri ve ayrıca Türkiye Ekopatoloji Dergisi, vb konular ele alınmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Tıp dergileri, makale yazımı, danışmanlık, editörlük

\* I. Ulusal Tıbbi Bilgi Yönetimi ve Teknolojileri Sempozyumu (19-20 Eylül 2002, Koç Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, Nişantaşı-İstanbul)'da sunulmuştur.

## Giriş ve amaç

**B**ilimsel alanda yapılan yayınlar, bilimsel birikim ve alt yapı gerektirir, toplumun çağdaş dünya ile iletişimini sağlar, ayrıca toplumun gelişim düzeyini gösterir. Bu nedenle bilimsel yayıncılık, uluslararası standartlara uygunluğu ölçüsünde değer kazanır. Türkiye'de yayınlanan tıp dergilerinin bilimsel potansiyelimizin ortaya konulmasında önemli bir işlevi vardır. Bir yandan bir çok araştırmacının araştırma makaleleri yayınlanırken, diğer yandan da bu yayınlarla, ilgili dallarda çalışanların eğitimine katkı sağlanmaktadır. Ayrıca Türkiye'nin güncel bilimsel düzeyini, yapısını ve yaygınlığını, geleceğe yönelik potansiyelini ortaya koymaktadır. Sağlıkla ilgili bilgiler sürekli gelişip, değişime uğrar. Bu nedenle ekip çalışması "Team Based Practice" gereklidir (1). Bu yazının amacı, ülke-

## Summary

*The aim of this study is to evaluate the current status of scientific medical journals and medical publications. In this study the problems of medical article writing and publication, significance of peer-review, the problems of journals, the medical journals published in İzmir and Turkish Journal of Ecopathology have been included.*

**Key words:** Medical journal, writing, peer review, editing

\* Presented at the 1st National Symposium of Administration Medical Knowledge and Technology (19-20 September 2002, Koç University, Health School, Nişantaşı-İstanbul).

mizdeki bilimsel yayıncılık konusundaki düşüncelerimizi ana çizgileriyle sizlerle paylaşmaktır.

## Bilimsel yayının başlıca yararları

Yapılan işin kalite kontrolünün yapılması,  
Verilerin toplanması, paylaşılması, diğerleriyle karşılaştırılması, kayda geçmesi,  
Sonuç elde edilmesi,  
Diğer araştırmacılara ışık tutması,  
Deneyim kazandırması,  
Yeni ufuklar açması,  
Bir sorunun çözümü ya da tartışma açılması,  
Yerli yayınların uluslararası platformlara taşınması.

## Yazar, hasta hakları ve yayın arasındaki ilişki

Hastaya en iyi düzeyde sağlık hizmeti sağlanmalıdır. Araştırmancının yazılması ve yayınlanması, bu kurala uyulup uyulmadığının göstergesidir.

## İzmir'de yayınlanan tıp dergileri

Şimdiye dek İzmirde yaklaşık 30 tıp dergisi yayın yaşamına katılmış olup, güncel olarak bunların 18'i yayınlanmaktadır. Ayrıca Nörolojik Bilimler Dergisi elektronik olarak yayınlanmaktadır. Bu dergiler Üniversiteler, Devlet Hastaneleri, SSK Hastaneleri yayını ile kimi meslek derneklerince yayınlanan dergilerdir (Tablo I).

Tablo I. İzmir'deki bilimsel tıp dergileri ve yayınlayan kurumlar.

### Üniversite Hastanesi

Ege Tıp Dergisi  
Dokuz Eylül Tıp Dergisi

### Devlet Hastanesi

Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi  
Alsancak Devlet Hastanesi Dergisi  
Behçet Uz Çocuk Hastanesi Bülteni  
Göğüs Hast. Hast. Tıp Derg.

### SSK Hastanesi

Tepecik Hast. Dergisi  
Bozyaka Hast. Dergisi

### Dernekler

Türkiye Ekopatoloji Dergisi (DEÜ)  
Journal of Neonatology (DEÜ)  
Turkish Spinal Surgery (DEÜ)  
Türkiye Parazitoloji Dergisi (EÜ)  
Ulusal Endokrinoloji Dergisi (EÜ)  
İnfeksiyon Dergisi (EÜ)  
Nörolojik Bilimler Dergisi (Elektr.) (EÜ)  
Spor Hekimliği Dergisi (EÜ)  
Fizik Tedavi Dergisi (EÜ)  
Pediatri Bülteni (EÜ)

## Yayın yöntemleri

Tıp dergileri profesyonel ya da amatör yöntemlerle çıkmaktadır. Yayına hazır biçime gelmiş makalenin baskı, dağıtım, tanıtım işleri gerçekte profesyonel olarak yapılabilecek işlerdir. Buna karşın, çoğu işler amatör olarak yürümetedir. Bu çalışmalar profesyonel olarak yapıldığı ölçüde, Türkiye'de üretilen yayınların uluslararası boyut kazanması daha etkinleşir. İlaç ve tıp araç-gereçlerini satan firmaların tıp dergilerine desteği, tüm dergiler için, özellikle

kağıt sağlanması, kaliteli baskı yapılabilmesi için önemlidir. Kimi dergiler kuşe kağıt ve renkli baskılarla çıkarırken, kimi dergiler bu konularda çok güçlük çekmektedir. Elektronik yayıncılık bu konuda bir seçenek ortaya koymakla birlikte, basılı derginin de güncelliği sürmektedir. O nedenle standartların yükseltilmesi gereklidir.

## Dergileri kim çıkarıyor ?

Türkiye'de yaklaşık 200 tıp dergi yayınlanmaktadır. Bu dergilerin önemli bir bölümünü üniversite hastaneleri yayınlamaktadır. Tıp dergilerini, diğer yayınlıyan kuruluşlar da şunlardır: SSK hastaneleri, devlet hastaneleri, özel hastaneler, askeri hastaneler, meslek dernekleri, meslek vakıfları, ilaç firmaları, diğerleri.

## Parasal sorunlar nasıl çözülüyor?

Bilimsel yayıncılık, bir araştırma sonucu olduğu için, gerek araştırma aşamasında, gerekse yayın aşamasında maddi destek gereklidir. Bilim üretiminde, hem bilginin üretimi, hem de üretilen bilginin yayımı için maddi giderler gerekir. Bu durum, işin belki de en ilginç yönüdür. Bu nedenle maddi destek önemlidir.

Araştırma yapılırken karşılaşılan parasal sorunlar ile, yayın aşamasındaki parasal sorunlar yanısıra bir de dergilerin dağıtım aşamasındaki sorunlarının da çözümlenmesi gerekir. Örneğin Türk Tıp Dizini'ne girmiş bir derginin, kağıt sağlanması, baskı ve dağıtım giderlerinin karşılanması için kimi "avantajları" olmalıdır. Örneğin, her dergiye yıllık gereksinimi kadar kağıdın indirimli verilmesi gibi.

## Atıf alma sorunu

Ulusal düzeyde atıf alma konusu, uluslararası düzeyde bilime katkı için de bir ön çalışmadır. Orijinal çalışmaların yanısıra, Türkiye ve toplumumuza ait bilgilerin saptanması, belgelenmesi, paylaşılması ve yabancı kaynaklar ile karşılaştırılması da önemlidir. Yeni araştırmalara temel oluşturması, bölgelerarası ilişkiler, yeni ufuklar açması, ulusal ve uluslararası tıp dizinleri, vb konular ile ulusal ve uluslararası atıf indeksleri ilişkilidir (Science Citation Index -SCI, SCI exp, SCI dışı indeksler).

Ulusal atıf dizini şu temeller üzerinde yapılabilir: a) Bilim dalları, b) Ulusal meslek dernekleri, c) Kurumlar (Üniversiteler, eğitim Hastaneleri), d) Ülke genelinde (TÜBİTAK, TTB, vb).

## Ulusal Tıp Kitaplığı olmalı mı ?

Türkiye'deki her türlü medikal yayının bulunduğu bir merkez kurulmalı ve çağdaş gelişmeler ile donanımlı olmalı.

Bugün böyle bir görevi üslenmiş görünen kimi merkezler geliştirilerek ya da desteklenerek te bu işlev olabilir. Bu görev "yasa" ile bu kuruluşa verilmeli. Örneğin ABD'deki Kongre Kütüphanesi, "Institute for Scientific Information-Philadelphia", vb. TÜBİTAK ve benzer kuruluşlar da işin içinde olmalı. Merkezi yeni bilimsel kurumlar kurulmalı "Institute for Scientific-Medical Information of Turkey" ya da var olanlar geliştirilmeli, işlevselleştirilmeli.

Ulusal Tıp Dergileri bu merkez tarafından denetlenmeli ve desteklenmeli. İnternet servisi, Türk Pub Med, Ulusal Tıp Dizini, vb işlevler yürütülmeli.

### Akademik yükseltmelerde ulusal dergilerin etkisi nasıl olmalı ?

Dergiler de bir makale yayınlanıncaya dek çok büyük emek ve maddi giderler olmaktadır. Bu nedenle, önlemler geliştirilerek, bilimsel düzeyin yükselmesine katkı yaparak, uluslararası dergiler ile birlikte ulusal dergilerin de etkinliği korunmalı ve geliştirilmelidir.

Bu yolla ulusal dergilerin uluslararası tanınması, uluslararası dizinlere girmesi sağlanabilir. Örneğin Japonya'da uluslararası dizinlere girmiş bir çok "international" dergi bulunmakta ve dünyanın her yanından makaleler gitmektedir. Uluslararası dergilerde Türkiye kökenli yayınların artması yanısıra, ulusal dergilerin de etkinliğinin artması için çalışmalıyız.

### Türkiye'nin jeopolitik durumu, bölgesel etkinlik, uluslararası bilimsel dergiler

Türkiye'nin coğrafyası, Türkiye'nin bölgesel etkinliğinin geliştirilmesi açısından da, bilimsel yayıncılık ve dergicilik konusunda önemli avantajlar sunmaktadır (Tablo II). Türkiye bu avantajını kullanmalıdır. Uluslararası dergiler yanısıra, Türkçe makaleler için de bu düşünce geçerli olabilir. Türkçenin Dünya'da çok konuşulan diller arasında yer alması ve Türkiye Türkçesi'nin etkinlik kazanması, Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınlarının Türkçeye kazandırılması vb konular da dikkate alınmalıdır.

Tablo II. Türkiye'nin çevresel ilişkisi.

Balkanlar	Karadeniz	Kafkaslar
Ege Denizi	Anadolu	Hazar Denizi
Orta Doğu	Akdeniz	Kıbrıs

### Bilimsel makale yazım için öneriler

Bir makaleyi oluşturan bölümler: Başlık (*Makalenin içeriğini yansıtmalı-kapsamalı, kısa ve öz olmalı*), Özet (*Amaç, gereç-yöntem, bulgular, sonuç, anahtar sözcükler*), Giriş

ve amaç, Gereç ve yöntem, Bulgular, Tartışma ve sonuç Kaynaklar, Teşekkür (*gerekliyorsa*).

Uluslar arası alandaki "SİMRAD" kuralına uyulmalıdır.

S "Summary" özet.

I "Introduction" giriş ve amaç bölümüdür. Sorunun ortaya açık seçik biçimde konması gereklidir.

M "Methods, materials" gereç ve yöntem bölümüdür. Kullanılan yöntem ve gereçler güvenilir olmalıdır.

R "Results", sonuçlar-bulgular bölümüdür. Elde edilen bulgular ve bunların sonuçları özetle ve abartısız yazılır.

A "And" ve

D "Discussion" tartışma ve sonuç bölümüdür. Tartışmada ilgili kaynaklar eşliğinde yazılır, ulaşılan sonuç belirtilir. "Dürüst, entellektüel, tarafsız bir yazar, zıt delilleri de sunar".

### Makale yazımında ilkeler

Açıklık, tekdüzelik "uniformite", basitlik"sözcük seçimi", kısaltmaların uluslararası standartlarda olması (mm, cm), (AIDS, HIV, DNA, BCG WHO, UNESCO), istatistik değerlendirme yapılmalıdır (P-olasılık, p-oran, istatistik önemlilik< klinik geçerlilik). Tıp Konu Başlıkları "Medical Subject Headings-MeSH" ve anahtar sözcükler uluslararası kurallara uymalıdır. Kaynaklar "Vancouver System" ve "Harvard System" ölçütlerine göre olmalıdır (2).

### Danışmanlık

Her derginin bir "yayın kurulu" ve yayın yönetmeni "editör" vardır. Dergiye gelen makaleler, derginin yayın ilkeleri doğrultusunda, "in house editing – editor" ve "peer review-danışmanlık" aşamalarından geçer.

Danışmanlar "hakemler" makaleleri, eleştirel biçimde kritik eder ve sonuçta onaylarsa yayına girer. İyi laboratuvar uygulama kuralları, iyi klinik uygulama kuralları, etik kurul onayı, vb yönler de vardır.

Danışmanlık "Peer review", "peer" "par" (Lat.) eşit "eşit yeteneği / bilgisi olan" anlamına gelir.

Danışman, "yazardan daha bilgili olabilir". Bu nedenle seçilen danışman ve bu işe vereceği emek ve ayracağı zaman da çok önemlidir.

Danışmanlık ilkeleri:

a) yarışma ortamı, b) tarafsızlık "objektivite", c) akademik otoriteye kuşku "Peer review".

Tablo III. Türkiye ekopatoloji Dergisi'nin yıllara göre makale sayısı ve türlerinin dağılımı.

Yıl	Cilt	Sayı	Araşt. Mak.	Olgu Sun.	Derleme	Toplam	Sayfa
1995	I	1-4	18	2	10	30	1-156
1996	II	1-4	19	5	5	29	1-135
1997	III	1-4	14	10	5	29	1-180
1998	IV	1-4	17	14	6	37	1-184
1999	V	1-4	10	11	9	30	1-148
2000	VI	1-4	20	17	8	45	1-258
2001	VII	1-4	16	11	5	32	1-152
2002	VIII	1-4	14	9	4	27	1-128
1995-2002	8	32	128	79	52	259	1-1341

Danışmalıkta başarı: Geniş danışman kurulu olmalı, her makale 2-3 danışmana gitmeli, danışman o konunun "özel ilgi alanı - spesifik" uzmanı olmalıdır. Günümüzde uzmanlık kavramı değişmiştir. Her konunun içindeki alt başlıkların da özel ilgi alanı biçiminde bilinmesi gerekmektedir. Bu nedenle ülkemizde tıp dallarının üst uzmanlık dallarında da yeterli bilim adamları yetişmesi için öncü çalışmalar gerekmektedir.

Dergilerin, danışmalık işlerinin sağlıklı biçimde yürütülebilmesi için, özel ilgi alanlarına göre uzman adlarını içeren "bilgisayar programı" olmalıdır.

Bir derginin ve bir makalenin değer bulmasındaki en önemli konulardan birisi de "danışman" dır. Bu nedenle, en uygun danışmanın seçimi, danışmanın en son değerlendirme tarihi ve süresi önemlidir.

Ayrıca bir "değerlendirme formu" olmalıdır ve danışman makalenin kuvvetli ve zayıf yönlerini belirtmelidir. "Editöre yardımcı olmayan ve ışık tutmayan" danışmanlar, gerekirse danışman listesinden çıkarılmalıdır.

Danışmanın yaşı da kimi zaman önemli olabilir. Örneğin, "genç (40 yaş) erkek ve bayan danışmanlar kaynaklara dayalı ve daha çok zaman ayırarak rapor yazar". Kimi danışmanların, akademik yolculuklar, yönetsel görevler, kaynak izleme olanaklarının sınırlı olması, vb nedenlerle, bu göreve katkıları sınırlı olabilir.

Bir makalenin yayına girmesi, tüm bu işlemlerin sonunda, yayın yönetmeni (Editör)'nin kararı ile olur. Bu nedenle dergilerin standardının yükseltilmesi için editörlerin eğitilmesi, kurs ve seminerlerden geçirilmesi, varsa istek ve sorunlarının çözümü için bir başvuru merkezi oluşturulması gereklidir.

## Sonuç

Tıp Dergisi yayını konusu çok geniş olmakla birlikte, özetle kimi bilgi ve önerileri yazmaya çalıştım. Tarafımdan

1995 yılından beri çıkarılan Türkiye Ekopatoloji Dergisi "Turkish Journal of Ecopathology" Türkçe ve İngilizce makale kabul etmekte ve "Index Medicus" kurallarına göre yayınlamaktadır. Dergimiz 8 yıllık dönemde 8 cilt, 32 sayı, 128 araştırma makalesi, 79 olgu sunumu, 52 derleme olmak üzere toplam 259 makale, 1341 sayfada yayınlanmıştır. Bu 259 makalenin çoğu Türkiye'nin değişik bölgelerindeki üniversite hastanelerinden gelmiştir (Tablo III). Tüm makaleler "in house editing – editor" ve "peer review- danışmanlık" işlemlerinden geçirilmiştir.

Sonuç olarak, Türkiye'de bilimsel tıp dergiciliğinin, daha ileriye gitmesi, çevre ülkelere ve uluslararası alana çıkabilmesi için, tıp dergilerini çıkaran kuruluşların ve editörlerin eğitimi geliştirilmeli, ayrıca kağıt desteği, basım desteği, bilgisayar, program desteği vb destekler sağlanmalıdır. İlaç ve medikal firma destekleri belirli ellerde olup, bilimsel ölçütlere uyan tüm dergilere katkı olmalıdır. Özellikle kağıt alanında, bilimsel dergilere bir "kolaylık" sağlanması gereklidir. Türkiyenin güncel olarak ulaştığı eğitimli insan potansiyeli bu alanda atılım yapabilecek, Türkiye dışında ve çevre ülkelere de katkı yapabilecek düzeydedir.

## Kaynaklar

1. Canda MŞ. Etik ve bilimsel yayım etiği. Tr Ekopatol Derg 1996; 2 (3-4): 67-72.
2. International Committee of Medical Journal Editors: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Intern Med 1977; 126: 36-47.
3. Parsell G, Bligh J. Writing for journal publication. Medical Teacher 1999; 21(5): 457-468.
4. Vancouver System. Medical Education 1999; 33: 66-78.

## Yazışma adresi

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

# UHS-O

Uluslararası Hastalık  
Sınıflandırması:  
Onkoloji

# ICD-O

International Classification  
of Diseases for:  
Oncology

**Üçüncü Baskı**

## *Editörler*

**Apri Fritz**

Ulusal Kanser Enstitüsü, Bethesda, ABD

**Constance Percy**

Ulusal Kanser Enstitüsü, Bethesda, ABD

**Andrew Jack**

Leeds Eğitim Hastanesi, Leeds, İngiltere

**Leslie Sobin**

Sitahli Kurvetler Patoloji Enstitüsü, Washington, DC, ABD

**D. Max Parkin**

Uluslararası Kanser Araştırma Enstitüsü, Lyon, Fransa

**Sharon Whelan**

Uluslararası Kanser Araştırma Enstitüsü, Lyon, Fransa

## *Çeviren*

**Prof. Dr. M. Şerefettin Canda**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı,  
İnciraltı İzmir - Türkiye, 2002



Izmir Onkoloji Hastanesi  
ve Patoloji Derneği,  
İzmir - Türkiye, 2002



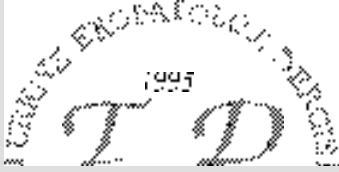
Dünya Sağlık Örgütü  
Genova - İtalya, 2000

# Türkiye Ekopatoloji Dergisi

*Turkish Journal of Ecopathology*

TEPD 2002; 8 (1-4): 1-128

TJEP 2002; 8(1-4); 1-128



## İÇERİK

## REGISTRY

**Editör- Editor**

Prof. Dr. M. Şerefettin Canda

**Yardımcı Editörler-Associate Editors**

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

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Patoloji Anabilim Dalı  
İnciraltı-İzmir

Tel: (0232) 412 34 02, 412 34 03, 412 34 01

Tel: (0232) 279 22 20      Faks: (0232) 277 72 74

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

e posta: mscanda@lycos.com

## Danışmanlar - *Advisory board*

Prof. Dr. Ünal Açıkel

Prof. Dr. Özden Anal

Prof. Dr. Ali Barutçu

Prof. Dr. Sevinç Biberöglü

Prof. Dr. M. Şerefettin Canda

Prof. Dr. Tülay Canda

Doç. Dr. Murat Celiloğlu

Prof. Dr. Eren Demirtaş

Prof. Dr. Eray Dirik

Prof. Dr. Cemil Ekinci

Prof. Dr. Oktay Erten

Prof. Dr. Özden Günel

Prof. Dr. Ali Günerli

Prof. Dr. Ataman Güre

Doç. Dr. Eyüp Hazan

Prof. Dr. Salih Kavukçu

Prof. Dr. Ziya Kırkalı

Prof. Dr. Meral Koyuncuoğlu

Prof. Dr. Gamze Mocan Kuzey

Doç. Dr. M. Uğur Mungan

Prof. Dr. Öztekin Oto

Prof. Dr. Ata Önvural

Doç. Dr. Erdener Özer

Prof. Dr. H. Uğur Pabuççuoğlu

Prof. Dr. Sülen Saroğlu

Yrd. Doç. Dr. Rachel Cooper Şen

Prof. Dr. Müge Tunçyürek

Yrd. Doç. Dr. Ali Veral

Prof. Dr. Sena Yeşil

Doç. Dr. Osman Yılmaz

**Cilt 8, Sayı 1-4, 2002, sayfa 1-128**

**Volume 8, Number 1-4, 2002, page 1-128**



## Cilt 8, Sayı 1-2, 2002

**The prognostic significance of tumor angiogenesis in laryngeal carcinoma**

Larengeal karsinomda tümör anjiogenezinin prognostik önemi

*M.F. Açıklan, E. DüNDAR, H. Çaklı, N. Tel, Ü. Öner, Ö. Paşaoğlu, D. İlgici, C. Bal.....* 1**Malign mezotelyomada bcl-2 ekspresyonu ve Ki-67 labeling indeksi ilişkisinin araştırılması**

The relationship between expression of bcl-2 and Ki-67 labeling index in malignant mesothelioma

*N. Gürsan, A. Albayrak.....* 7**İnfertil testis biyopsilerinde fibrozisin vimentin ve alfa-düz kas aktini ile değerlendirilmesi**

The evaluation of fibrosis with vimentin and alpha-smooth muscle actin in infertile testicular biopsies

*D.Düşmez Apa, A. Polat, S. Çayan.....* 11**Adolesan çağ malign ovaryum tümörleri (27 olgunun klinik ve histopatolojik değerlendirilmesi)**

Malignant ovarian tumors of adolescence period (Clinical and histopathologic evaluation of 27 patients)

*S. Kurt, H. Camuzcuoğlu, M.B. Pilancı, S. Sayhan, M. Hanhan.....* 16**Akciğerin metastatik tümörlerinin cerrahi sağaltım sonuçları (19 olguluk heterojen bir dizi)**

Results of the surgical management of the pulmonary tumor (A heterogeneous series of 19 patients)

*A. Çakan, N. Safa, K. Turhan, U. Çağırıcı, A. Veral, B. Karabulut, Ö. Bilkay.....* 21**Diabetik ketoasidozlu hastalarda başlangıç laboratuvar test bulgularının hospitalizasyon süresi üzerine etkisi**

The effect of initial laboratory test results on the duration of hospitalization among diabetic ketoacidotic patients

*Serap Demir, Ayşin Öge, Osman Müftüoğlu.....* 25**Cystic degeneration of a uterine leiomyoma mimicking as a postmenopausal ovarian cyst**

Postmenopausal ovaryum kisti izlenimi veren, kistik dejenerasyonlu uterus leiomyomu

*T. Yardım, T. Aydın, M.T. Canda.....* 29**Tuberculosis of the thyroid gland (A case report)**

Tiroid bezi tüberkülozu (Olgu Sunumu)

*K. Bildirici, B. Erdoğan.....* 32**Bir fetal kolloid kist olgusu: Kolloid kist teratojen kökenli olabilir mi?**

A case of fetal colloid cyst: Could it possibly be of teratogenous origin?

*G. Diniz, B. Önal.....* 35**Ovaryum yayımlı abdominal malign mezotelyoma (Olgu sunumu)**

Abdominal malignant mesothelioma with ovarian metastasis (A case report)

*N. Gürsan, C. Gündoğdu.....* 39**Türkiye Meme Hastalıkları Bibliyografyası I - III**

Turkish Breast Diseases Index I-III

*M.Ş. Canda.....* 43

## Cilt 8, Sayı 3-4, 2002

<b>Sıçanlardaki diatrizoate nefrotoksisitesinde n-acetylcysteine etkisinin histopatolojik olarak incelenmesi</b> Histopathologic investigation of the effect of n-acetylcysteine in diatrizoate-induced nephrotoxicity in rats <i>H.A. Bağrıyanık, N. Tuğyan, Z. Buldan</i> .....	47
<b>Deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanların böbrek glomerül değişikliklerine E vitamininin antioksidan etkisinin araştırılması</b> The assesment of antioxidant effect of vitamin E on kidney glomerule changes in the experimental induced diabetes in rats <i>I. Tekmen, G. Erbil, Ü. Sönmez</i> .....	54
<b>Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi ile tanı alan metastatik tümörler (6 olgu)</b> Metastatic tumors in fine-needle aspiration biopsy of the thyroid (6 cases) <i>I. Soyuer, S. Soyuer, Ö. Canöz, F. Bayram</i> .....	59
<b>İnvaziv meme kanserlerinde laminin ve nm23 immün reaktivitesinin prognostik değeri</b> Prognostic value of laminin and nm23 immunoreactivity invasive breast carcinomas <i>U. Yalçınkaya, A.K. Kutlu</i> .....	63
<b>Preeklampside termdeki plasentalarda PCNA indeksi ve bcl-2 onkogen ekspresyonu ilişkisinin araştırılması</b> Evaluation of the relationship of PCNA index and bcl-2 oncogene expression in preeclamptic term placentas <i>G.Ö. Elpek, Ş. Karaveli, N. Keleş</i> .....	69
<b>Hidrops fetaliste otopsinin değeri ve 27 olgunun incelenmesi</b> Value of autopsy in hydrops fetalis and examine 27 cases <i>S. Kabukcuoğlu, K. Bilirici, N. Tel. O. Eren, T. Şener, M. Tanır</i> .....	74
<b>Endometrioziste atipinin değerlendirilmesi</b> Evaluation of atypia in endometriosis <i>A.R. Kandiloğlu, O.A. Nalbant, O. Baştürk, A. İşisağ</i> .....	79
<b>Is the age of diagnosis of the familial Mediterranean fever different among the children living in urban and rural areas?</b> Kentsel ve kırsal yörede yaşayan çocuklarda ailesel Akdeniz ateşinin tanı yaşı farklı mı? <i>A. Soyulu, M. Türkmen, S. Kavukçu</i> .....	84
<b>OLGU SUNUMU - CASE REPORT</b>	
<b>Memenin histiositoid karsinomu (Olgu sunumu)</b> Histiocytoid carcinoma of the breast (A case report) <i>B. Çobanoğlu, O. Doğru, M.R. Özercan</i> .....	88
<b>Mesane de prostatik epitelyal polip (Olgu sunumu)</b> Prostatic epithelial polyp in bladder (Case report) <i>A.R. Kandiloğlu, O. A. Nalbant, C. Büyüksu</i> .....	92
<b>Mandibula'da anevrizmal kemik kisti (Olgu sunumu)</b> Aneurysmal bone cyst of the mandible (A case report) <i>M. Akbulut, N. Çolakoğlu, N. Şen, S.E. Düzcan, F.N. Ardiç</i> .....	95
<b>Fournier gangreni ve süperomediyal uyluk fasyakütan flebi ile rekonstrüksiyonu (Olgu sunumu)</b> Fournier's gangrene and reconstruction with superomedial thigh fasciocutaneous flap <i>H. Top, C. Güler, E. Tüzel</i> .....	99
<b>Surgical correction of congenital supraavvalvular and valvular aortic stenosis in Williams syndrome</b> Williams sendromunda konjenital supraavvalvüler ve valvüler aort darlığının cerrahi girişimi ile düzeltilmesi <i>A.C. Erdal, H. Çatalyürek, E. Silistreli, H.İ. Algin, B. Kabakçı, Ü. Açikel</i> .....	104
<b>Yerçekiminin sperm hücresi ve testiküler fonksiyon üzerine etkisi</b> The effect of gravity on sperm cell and testicular function <i>E. Ok, D. Özyurt, Z. Budan</i> .....	107
<b>Avrupa'da tıpta uzmanlık öğrencilerinin bir örgütlenme modeli olarak Avrupa Üroloji Asistanları Topluluğu</b> European Society for Residents in Urology (ESRU) as a model of European Resident Organization <i>A.E. Canda</i> .....	110
<b>Dergilerimizin uluslararası standartlara uygunluğu ve indekslenme sorunları</b> The problem of the index and relation of the medical journals to de international standards in Turkey <i>M.Ş. Canda</i> .....	117
<b>Uluslararası hastalık sınıflandırması: Onkoloji UHS-0</b> International Classification of iseases for: Oncology ICD-0 <i>M. Canda</i> .....	121
<b>İçerik</b>	
<b>Registry</b> .....	123
<b>Dizin</b>	
<b>Index</b> .....	127

**KONU DİZİNİ - SUBJECT INDEX****-A-**

Adelolan çağ 16  
 Akciğerin metastatik tümörleri 21-24  
 Alfa düz kas aktini ( SMA) 11-15  
 Alsian mavisi 41,60  
 Anjiogenezis 1-6  
 Antioksidan 51,55  
 Apoptotik 72,83  
 Ateroskleroz 55  
 Ameloblastoma 96  
 Anevrizmal kemik kisti 95-98  
 Aortik stenozis 104-106  
 Avrupa Üroloji Asistanları Topluluğu (ESRU) 110-116

**-B-**

bcl-2 7-10, 69-73, 79-83  
 Böbrek glomerül değişiklikleri 54-58  
 Böbrek parankim karsinomu 59,60  
 Bromodeoksiüridin (BrdU) 71

**-C-**

CEA 38,39,41,60,89  
 CD34 1-6  
 CMV 76  
 c-myc geni 67  
 cystic degeneration 29-31

**-D-**

Deneysel diabet 54-58  
 Dergiler 119-122  
 DSÖ 9,17  
 Diabetik ketoasidoz (DKA) 25-28  
 Diabetik nefropati 55  
 Diatrizoate nefrotoksisitesi 47  
 DNA metilasyonu 67

**-E-**

Endometriozis 79-83  
 EMA 35-38,39,41  
 "Extrapulmonary tuberculosis" 32  
 Ektopik prostat 92  
 Epidermal growth factor 5  
 ESRU 110-116

**-F-**

FIGO 17  
 Fibrozis 11-15  
 FMF 84-87  
 Folliküler lenfoma 8  
 Fötal koloidal kist 35-38  
 FSH 12  
 Fournier gangreni 99-103

**-G-**

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz 76  
 Germ hücreli ovaryum tümörleri 18  
 Germ hücreli tümör 24  
 GFAP 35-38  
 Glomeruloskleroz 55-56  
 Gluthion 51

**-H-**

Hidrops fötalis 74-78

**-I, İ-**

ICD-O 121-122

International Classification of Diseases 123-124  
 İndekslenme sorunları (dergilerin) 117-120  
 İntegrinler 66  
 İnvaziv meme kanserleri 63-68  
 İnvaziv duktal kanserler 63-68  
 İnvaziv lobüler kanser 63-68  
 İmmatür teratom 75

**-K-**

Kalretinin 60  
 Kongenital kalp anomalisi 76  
 Keratin 60,89  
 Kemoterapi 19,22  
 Ki-67 7-10,71,79-83  
 Kolorektal karsinom 23

**-L-**

Langhans hücre proliferasyonu 71,72  
 Laminin 63-68  
 Laringeal karsinom 1-6  
 Leydig hücreleri 12  
 LH 15  
 Leu-M1 (CD15) 39-41

**-M-**

Malign lenfoma 59,60  
 Malign mezotelioma 7-10,39-42,61,62  
 Malign ovaryum tümörleri 16-20  
 Malign peritoneal mezotelioma 41  
 Mandibulada anevrizmal kemik kisti 95-98  
 May-Grünwald-Giemsa 60  
 Matür kistik teratom 16  
 Meme histiositoid karsinomu 88-91  
 Meme kanserleri 66  
 Melanom hücre kültürü 66  
 Metakron metastaz 24  
 Metastatik tiroid malignitesi 59-62  
 Metastatik tümörler 21-24,59-62  
 Metastazektomi 22-24  
 Mesanede prostatik epitelial polip 92-94  
 "Microvessel" 1-6  
 Miyofibroblastlar 11-15  
 Müsikarmin 41,89

**-N-**

n-acetylcystein (NAC) 47-53  
 NF 36  
 Nm23 63-68  
 NSE 36  
 Nefrotoksisite 47-53  
 Neovaskülarizasyon 1-6

**-O-**

Oil red O 89  
 Osteosarkom 22,23  
 Ovaryum yayımlı abdominal malign mezotelyoma 39-42

**-P-**

Parvo virüs (B19) 76  
 PAS 39,41,47,48,50,55,60,89  
 PCNA 69-73  
 Peritoneal mezotelioma 41

Plesental koranjim 74  
 Plevral mezoteloma 59  
 Preeklamsi 69-73  
 Prostatik epitelial polip 92-94  
 Pyoderma gangrenosum 101  
 Postmenopausal ovarian cyst  
 "Prognostic factors" 1-6,8,23,24,63  
 Protoonkogen 8  
 PAP 93  
 PSA 92,94  
 P53 5,79,83

**-S-**

Seks kord stromal tümör 18  
 Senkron metastaz 24  
 Serbest radikal 51,55  
 Sertoli hücreleri 12  
 Sitokeratin 35-38,39,41  
 Sperm hücresi 107-109  
 S100 35-38,89  
 Streptozotosin 54-58  
 Supravulvar aortic stenosis (SVAS) 104-106

**-T-**

Tel Hashomer score 84-87  
 Teratojen köken 45-38  
 Termdeki plasenta 69-73  
 Testis biyopsisi 11-15  
 Testiküler fonksiyon 107-109  
 Tıpta uzmanlık öğrenilirei 110-116  
 Tiroglobülin 60,61  
 Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) 59-62  
 Tiroid papiller karsinomu 61  
 Tiroid medüller karsinomu 61  
 Tiroid folliküler karsinomu 61  
 TORCH 74  
 "Tuberculosis of the thyroid gland" 32-34  
 Tümör supressör gen (nm23) 64  
 Türkiye Ekopatoloji Dergisi 119-122  
 Türkiye Meme Hastalıkları Bibliyografyası 41

**-U, Ü-**

UHS-O 121-122  
 Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 121-122  
 Urotelial neoplazm 92  
 Uterin leiomyoma 29-31  
 Uzmanlık öğrencileri 110-116  
 Üroloji asistanları 110-116

**-V-**

Vimentin 11-15,35,39,41,60  
 Vitamin E 54-58

**-W-**

Wigglesworth klasifikasyonu 75  
 Williams-Beuren sendromu 104-106

**-Y-**

Yerçekimi 107-109  
 Yumuşak doku sarkomları 23

**YAZAR DİZİNİ - AUTHORS INDEX**

**-A-**

Açıklan MF 1  
Açikel Ü 104  
Akbulut M 95  
Algın Hİ 104  
Albayrak A 7  
Apa Düşmez D 11  
Aydın T 29  
Ardıç FN 95

**-B-**

Bağrıyanık HA 47  
Baştürk O 79  
Bal C 1  
Bayram F 59  
Bildirici K 32,74  
Bilgi S 29  
Bilkay Ö 21  
Buldan Z 47,107  
Büyüksu C 92

**-C-**

Camuzoğlu H 16  
Canda AE 111  
Canda MŞ 43,117,121  
Canda MT 29  
Canöz Ö 59

**-Ç-**

Çağırıcı U 21  
Çatalyürek H 104  
Çayan S 11  
Çobanoğlu B 88  
Çolakoğlu N 95

**-D-**

Demir S 25  
Diniz G 35

Doğru O 88  
Dündar E 1  
Düzcan SE 95  
Erdal AC 104  
Erdoğan B 32  
Eren Ö 74

**-G-**

Güler C 99  
Gündoğdu C 39  
Gürsan N 7,39

**-H-**

Hanhan M 16

**-I,İ-**

İlgici D 1  
İşisağ A 79

**-K-**

Kabakçı B 104  
Kabukçuoğlu S 74  
Kandiloğlu AR 79,92  
Karabulut B 21  
Karaveli Ş 69  
Kavukçu S 84  
Keleş N 69  
Kurt S 16  
Kutlu AK 63

**-M-**

Müftüoğlu O

**-N-**

Nalbant OA 79,92

**-O-**

Ok E 107

**-Ö-**

Öge A 21

Öner Ü 1  
Önal B 35  
Özercan MR 88  
Özyurt D 107

**-P-**

Paşaoğlu Ö 1  
Pilancı MB 16  
Polat A 11

**-S-**

Safa N 21  
Sayhan S 16  
Siliştireli E 104  
Soylu A 84  
Soyuer I 59  
Soyuer S 59  
Sönmez U 54

**-Ş-**

Şen N 95  
Şener T 74

**-T-**

Tanır M 74  
Tekmen I 54  
Tel N 1,74  
Top H 99  
Turhan K 21  
Tuğyan K 47  
Türkmen M 84  
Tüzel E 99

**-V-**

Veral A 21

**-Y-**

Yalçınkaya U 63  
Yardım T 29