

Sinuzoidal manyetik alanın sıçan böbrek dokusu üzerindeki etkileri

The effects of the sinusoidal magnetic field on the rat kidney

Ali Kemal Uzunlar¹

M. Aydın Ketani²

Ferudun Gök³

Kadri Balcı³

Dicle Üniversitesi, Diyarbakır

¹Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

²Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

³Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü

Özet

Amaç: Çalışmamızda 50 Hz 0.80 mT gücünde sinüzoidal manyetik alan uygulayarak in vivo koşullarda sıçan böbrek dokusunda yapabileceği histopatolojik düzeydeki değişiklikleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Kontrol kümesindeki sıçanlar (n=10), günde 4 saat, toplam 30 gün süreyle plexiglas kafes içerisine manyetik alan olmaksızın bırakıldılar. Deney kümesindeki sıçanlar (n=10) ise, günde 4 saat, toplam 30 gün süreyle plexiglas kafes içerisinde manyetik alana tabi tutuldular. Deney sonunda kontrol ve deney hayvanları sakrifiye edilerek böbrek dokuları ışık mikroskopunda incelendi.

Bulgular ve sonuçlar: Kontrol kümesinde herhangi bir değişiklik olmazken, deney kümesinde manyetik alan etkisiyle böbrek proksimal tubulus epitel hücre sitoplazmalarında belirgin vakuolizasyon izlendi. Her iki kümenin vücut ağırlıklarında deneye bağlı anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

Anahtar sözcükler: Manyetik alan, sıçan, böbrek

Son yıllarda çevremizde manyetik alanların varlığı gittikçe artmaktadır. Manyetik alanların insan sağlığı üzerindeki etkileri bilimsel çevrelerde büyük ilgi uyandırmaktadır. Bu alanlar, yüksek gerilim hatları ve alternatif akım kullanan elektrikli ev gereçleri tarafından oluşturulmaktadır (1).

Summary

Objective: The aim of this study was to investigate the effects of 50 Hz sinusoidal magnetic field (0.80mT) on the kidney of the rat at histopathologic level.

Materials and methods: The control group rats (n=10) retained in a plexiglass chamber without magnetic field for 4 hr/day total 30 days, however, the exposure group was exposed to 50 Hz sinusoidal magnetic fields (0.80mT) for 4 hr/day total 30 days. The kidneys of the control and exposure group rats were examined histopathologically after both groups had been sacrificed at the end of the exposure period.

Results and conclusions: There was no specific change for the control groups, while in the exposure group, cytoplasm of the proximal tubular epithel cells of the kidneys showed prominent vacuolization. No significant differences in body weight were observed.

Key words: Magnetic field, rat, kidney

Manyetik alanların frekans, yoğunluk ve dalga boyları oldukça geniş bir spektrumunu içerir. Elektrik iletiminde ve elektrikli ev gereçleri kullanımında güç frekansı 50-60 Hz arasında değişmektedir. Bu nedenle, araştırmaların çoğu bu frekanslarda yoğunlaştırılmıştır (2).

Manyetik alanın zararlı etkileri olduğunu ileri süren çalışmalar 1960'ların ortalarına kadar uzanmaktadır (3). Günümüze dek, değişik doku ya da hücre üzerindeki etkilerine ilişkin çalışmalar yapılmıştır. Hücrelere verdiği zararların, başta kanser olmak üzere değişik hastalıklarla olan bağlantısı üzerinde durulmaktadır (4).

Çalışmamızda sıçanlara 0.80 mT 50 Hz sinüzoidal manyetik alan uygulayarak in vivo koşullarda sıçan böbrek dokusunda yapabileceği histopatolojik düzeydeki değişiklikleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem

Çalışmamızda, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürlüğü'nden sağlanan 250-270 gram ağırlığında 3 aylık toplam 20 adet erkek Sprague-Dawley sıçanı kullanıldı. Sıçanlar, deney süresince 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda ve optimal ısıda (18-22°C)'de barındırıldılar. Sıçanlara deney süresince pelet yem ve su gereksinimi ad libitum olarak karşılandı.

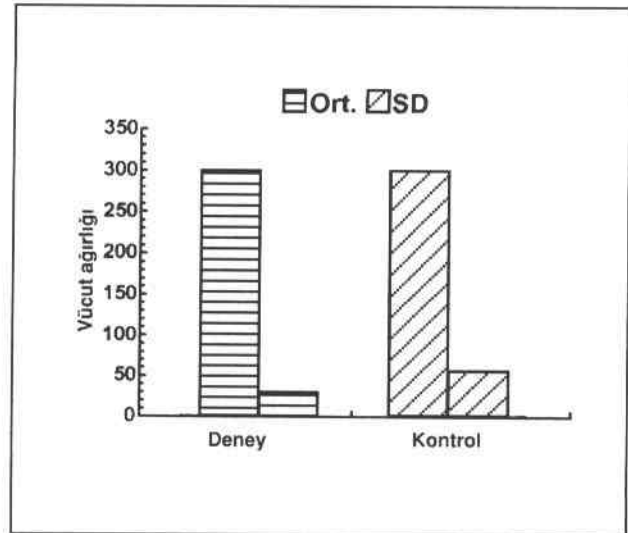
Manyetik alan oluşturan gereç; 2 adet Helmholtz bobininden (genişlik: 42 cm, yükseklik: 42 cm, iki bobin arası aralık: 25 cm) oluşmaktaydı. Bobinler 41.5x28x13.5 cm boyutlarında tahta bir çerçeve üzerine monte edildi. 12.6 V AC (Alternating Current) 50 Hz sinusoidal akım Hickok (Hickok Teaching System Inc.) güç kaynağı ile Helmholtz bobinine bağlandı. Manyetik alan düzeyi Phywe teslameter (Alternating field, Hall probe, 230 V 10 VA) ile ölçülerek ortalama 0.80 mT düzeyinde tutuldu.

Aktif Helmholtz bobinleri arasına yerleştirilen özel plexiglas kafesler içerisine deney kümesine ait sıçanlar (n=10), günde 4 saat, haftada 7 gün olmak üzere 30 gün boyunca toplam 120 saat 50 Hz 0.80 mT sinusoidal manyetik alanda bırakıldı. Kontrol kümesi sıçanlar (n=10), inaktif bobinler arasına aynı plexiglas kafesler içerisinde aynı sürelerde tutuldu.

Deney sonunda, kontrol ve deney kümesi hayvanları ketamin HCl anestezisi altında (100mg/kg) sakrifiye edilerek, vücut ve böbrek ağırlıkları 10-4 duyarlılıktaki "Mettler AJ 150" duyarlı terazi ile tartıldı ve Mann Whitney-U testi ile istatistiksel değerlendirilmesi yapıldı. Böbrek dokuları Bouin fiksatifinde fikse edildikten sonra, elde edilen 3-4 mikrometre kalınlığındaki parafin kesitleri Hematoksilen-Eozin ve Van Giesson ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Bulgular

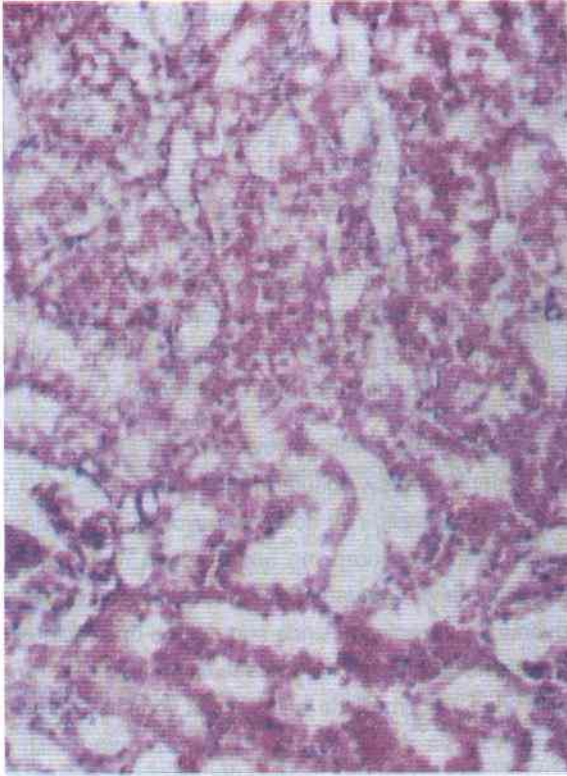
Deney sonunda vücut ağırlıkları bakımından deney ve kontrol kümesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($P>0.05$) (Şekil 1). Mikroskopik olarak, kontrol kümesi sıçanların böbreklerinde gerek proksimal ve distal tubuluslarda gerekse glomerullerde herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Deney kümesinde ise, tüm sıçanlarda değişik oranlarda, proksimal tubuluslarda daha yoğun olmak üzere glomerullerde ve bir kısım distal tubulus epitel hücrelerinde stoplazmik vakuolizasyon izlendi. Kimi proksimal tubulus epitel hücrelerinde deskuamasyon görüldü. Ayrıca bir kısım damarlarda konjesyon ve parankimde kanama odakları saptandı (Resim 1-3). Nekroz görülmedi. Van Giesson boyası yapılmış kesitlerde kollajen liflerde herhangi bir artış görülmedi.



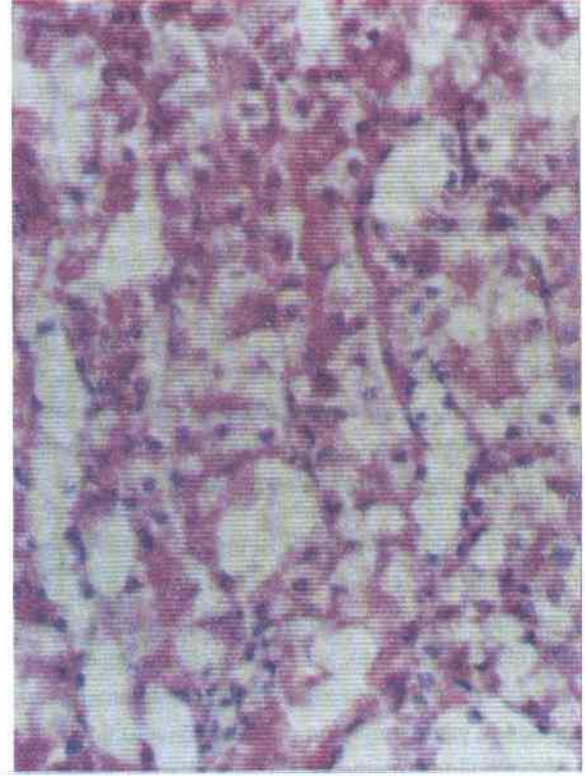
Şekil 1. Sıçanların vücut ağırlıklarının değişimi.

Tartışma

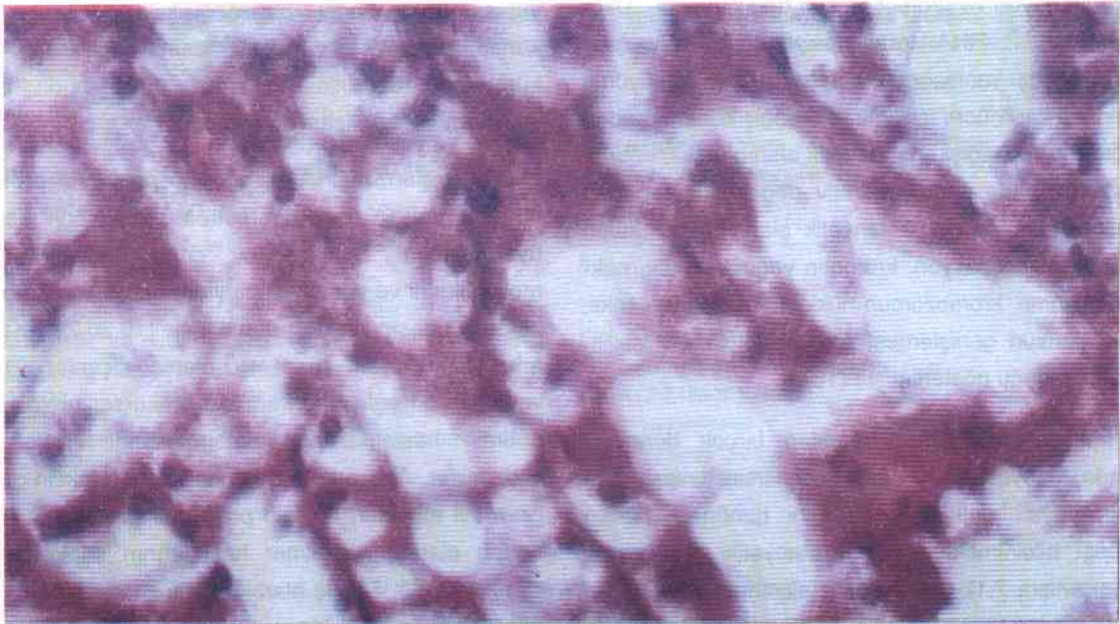
Elektrik enerjisinin artan kullanımıyla çevremizde manyetik alanların düzeyindeki artış kaçınılmazdır. Evde, tıp alanında ve endüstride kullanılan birçok gereç kompleks çalışma sistemlerinden dolayı elektromanyetik alan oluşturur. Bu nedenle birçok kişi oldukça düşük frekanslı manyetik alan ile karşılaşır. Manyetik alan, insanların etkilendiği birçok zararlı çevresel etkenden biridir (5). Değişken akımın oluşturduğu manyetik alan statik akımın oluşturduğu manyetik alandan daha zararlıdır.



Resim 1. Proksimal tubulus epitel hücrelerinde stoplazmik vakuolizasyon (H+E, x100).



Resim 2. Proksimal tubulularda stoplazmik vakuolizasyon (H+E, x200).



Resim 3. Normal görünümde proksimal tubulus epitel hücreleri yanısıra, kimi epitel hücrelerde belirgin stoplazmik vakuolizasyon (H+E, x400).

Günlük yaşamda farkında olmadan karşılaşılan zayıf ve düşük frekanslı manyetik alanların canlı organizma üzerinde etkisi olup olmadığı sorusu bilim dünyasında en çok tartışılan konulardan biridir (6,7).

Olağan ev ve işyeri ortamında manyetik akım yoğunluğu 0.3 μ T'ye, iletişim ve güç transmision sistemlerinde 15 μ T'ye (8), indüksiyon motorları ve ısıtma cihazları kullanan endüstride 8-70 μ T'ye ve tıpta kullanılan değişik tanı ve sağaltım yöntemlerinde ise 1-10 mT düzeylerine ulaşmaktadır (9,10). Tıpta kemik kırıklarının iyileştirilmesi, sinir rejenerasyonunu ve yara iyileşmesinin hızlandırılması ile manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi uygulamalar 1-10 mT düzeyinde manyetik alanlar oluşturur.

Avrupa'da 30-300 Hz, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise 0-100 Hz düşük frekanslı manyetik alan olarak kabul edilmektedir. Yüksek frekanslı elektrik alanların aksine, düşük frekanslı manyetik alanların güçlü biyolojik etkileri vardır (8). 0.5 mT sinüzoidal manyetik alanın dokuda yeteri ölçüde yıkım meydana getirebildiği ve 0.5 mT ile 5 mT seviyelerindeki manyetik alanın yaptığı etkiden farklı olmadığı gösterilmiştir (11). Çalışmamızda deney hayvanlar üzerinde yeteri kadar zarar oluşturabilecek 50Hz 0.8mT'lik sinüzoidal manyetik alan kullanıldı (11).

Manyetik alanın canlı üzerinde etkileri çeşitlidir. Hücre membranının iyon ve protein akışını değiştirmekte, DNA replikasyonunda, RNA transkripsiyonunda, hücrelerin hormonlara karşı yanıtlarında, nörotransmitter ile büyüme faktörlerinde ve hücre siklusunda değişikliklere neden olmaktadır (12). Değişken manyetik alanın testis, böbrek ve beyin üzerinde sitodejenerativ değişikliklere neden olduğu gözlenmiştir (10). Manyetik alana maruz kalan hücrelerde vakuolizasyon, kromatin yoğunlaşması, nükleer parçalanma, kromozomun nükleus kenarlarına çekilmesi, nükleusun genişlemesi gibi morfolojik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (13).

Deney hayvanlar üzerinde yapılan birçok deneysel çalışmada, manyetik alanın, kimyasal karsinojenlere karşı hücrenin duyarlılığını artırarak kimi tümörlere neden olabileceği bildirilmektedir (14). Manyetik alan içinde tutulan sıçanlara 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) verilerek yapılan kimi çalışmalar bunu doğrulamıştır (15). Örneğin, son zamanlarda endüstri toplumlarında,

özellikle meme kanseri üzerindeki etkilerine dikkat çekilmektedir (16). Epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre lösemi ve beyin tümörleri başta olmak üzere birçok kanser ile manyetik alan arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (11). Yasui ve ark. (11) 0.5 mT 50Hz sinüzoidal manyetik alanın etkisinde 5-109 hafta süre ile bırakılan 48 erkek ve 48 dişi sıçanın tamamında deri altında fibrom, tiroid adenomu, testis interstisyel hücre tümörü, endometrial stromal polip ve hipofiz adenomu gibi kimi benign tümörler yanısıra lösemi başta olmak üzere kimi malign tümörler oluşturduğunu göstermişlerdir (17).

Hücre içindeki su, manyetik alanın asıl etkileşim yeridir. Bu nedenle değişik dokuların manyetik alana karşı olan duyarlılıkları farklıdır ve doku hidrasyon düzeyine bağlıdır. Hücre hidrasyon oranı ne kadar çoksa manyetik alana olan duyarlılığı o kadar belirgindir. Hidrasyon hücre fonksiyonunun düzenlenmesinde son derece önemlidir. Hücrenin şişmesi durumunda metabolizma anabolik (proliferatif) yöne, küçülmesinde ise katabolik yöne kayma gösterir. Danielyan ve ark. (18) Na-K ATP az antagonisti olan (3H) ouabain kullanarak yaptıkları bir çalışmada 0.2 T manyetik alanda iki saat süreyle bırakılan ratlarda, beyin, karaciğer ve dalakta %20-30 oranında hidrasyonda azalma olurken, böbrekte %20'lik artış saptamışlar (18,19).

Çalışmamızda kontrol kümesinde böbreklerin histolojik yapısında herhangi bir değişiklik gözlenmemesine karşın, manyetik alan uygulamasına bağlı olarak deney kümesinde özellikle proksimal tubuluslarda belirgin stoplazmik vakuolizasyon saptadık.

Manyetik alan, hücrelerde amiloid prekürsor protein ve ısı şok proteini gibi kimi stres proteinlerin sentezini uyarmaktadır. Bunların bir çoğu hücrenin makromoleküllerini ve yaşamsal olaylarını etkileyerek hücrenin zarar görmesine neden olmaktadır (10,20,21). Kang ve ark. (10) pulsatif manyetik alanla sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada amiloid prekürsor proteinin kimi böbrek hastalıklarının patogeneğinde rol aldığını bildirmişler. Ayrıca kafa travması ve nörotoksin gibi kimi çevresel etkenler, amiloid prekürsor proteininin artışına neden olarak, Alzheimer hastalarının etiolojisinde rol oynar (10,22). Sonuç olarak; güçlü manyetik alan sıçan böbreklerinde özellikle proksimal tubulus epitel hücrelerinde vakuolizasyona neden olduğu görüldü.

Kaynaklar

1. Carratore RD, Morchetti E, Croce CD, Bronzetti G. Effect of a magnetic fields on rodent monooxygenase enzymes. *Bioelectromagnetics* 1995; 16: 324-329.
2. Chernoff N, Rogers JM, Kavet R. A review of the literature on potential reproductive and developmental toxicity of electric and magnetic fields. *Toxicol* 1992; 74: 91-126.
3. Phillips JL. Transferrin receptors and natural killer cell lysis. A study using colo 205 cells exposed to 60 Hz electromagnetic fields. *Öğmmunol Lett* 1986; 13: 295-299.
4. Selmoui B, Bogdan A, Auzby A, Lambrozo J, et al. Acute exposure to 50 Hz magnetic fields does not affect hematologic or immunologic functions in healthy young men: A circadian study. *Bioelectromagnetics* 1996; 17: 364-372.
5. Bemhardt J. The direct influence of electromagnetic fields on nerve and muscle cells of man within the frequency range of 1 Hz to 30 MHz. *Radiat Environ Biophys* 1979; 16: 309-23.
6. Blackman CF. Stimulation of brain tissue in vitro by extremely low frequency, low intensity, sinusoidal electromagnetic fields. *Prog Clin Biol Res* 1988; 257: 107-17.
7. Takashima S, Onaral B, Schwan HP. Effects of modulated RF energy on the EEG of mammalian brains: effects of acute and chronic irradiations. *Radiat Environ Biophys* 1979; 16: 15-27.
8. Anderson LE, Kaune WT. Electric and magnetic fields at extremely low frequencies. Geneva: World Health Organ, 1993.
9. Bassett CA, Mitchell SN, Gasten SR. Pulsing electromagnetic field treatment in un-united fractures and failed arthrodeses. *JAMA* 1982; 247: 623-8.
10. Kang GH, Seo JW, Chung YH, Suh YH. In-vivo study on the harmful effect of the extremely low frequency unipolar pulsating magnetic field in mice. *JKMS* 1997; 12: 128-34.
11. Yasui M, Kikuchi T, Ogawa M, Otaka Y, et al. Carcinogenicity test of 50Hz sinusoidal magnetic fields in rats. *Bioelectromagnetics* 1997; 18: 531-540.
12. Bassett C. Fundamental and practical aspects of therapeutic uses of pulsed electromagnetic fields. *Clin Rev Biomed Eng* 1989; 17: 451-529.
13. Schimmelpfeng J, dertinger H. Action of a 50 Hz magnetic field on proliferation of cells in culture. *Bioelectromagnetics* 1997; 18: 177-183.
14. Mevissen M, Häussler M, Löscher W. Alterations in ornithine decarboxylase activity in the rat mammary gland after different periods of 50 Hz magnetic field exposure. *Bioelectromagnetics* 1999; 20(6): 338-46.
15. Thun Battersby S, Mevissen M, Löscher W. Exposure of Sprague-Dawley rats to a 50-Hertz, 100-microTesla magnetic field for 27 weeks facilitates mammary tumorigenesis in the 7,12-dimethylbenz[a]-anthracene model of breast cancer. *Cancer Res* 1999; 59(15): 3627-33.
16. Wilson BW, Matt KS, Morris JE, Sasser BL, et al. Effects of 60 HZ magnetic field exposure on the pineal and hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the siberian hamster (*Phodopus sungorus*). *Bioelectromagnetics* 1999; 20: 224-232.
17. Mevissen M, Häussler M, Szamel M, Emmendörffer A, Thun Battersby S, Löscher W. Complex effects of long-term 50 Hz magnetic field exposure in vivo on immune functions in female Sprague-Dawley rats depend on duration of exposure. *Bioelectromagnetics* 1998; 19(4): 259-70.
18. Danielyan AA, Ayrapetyan SN. Changes of hydration of rats' tissues after in vivo exposure to 0.2 Tesla steady magnetic field. *Bioelectromagnetics* 1999; 20(2): 123-8.
19. Arutiunian LL, Danielian AA, Grigorian GE, Airepetian SN. Sensitivity of different tissues of rats to the effects of a permanent magnetic field]. *Radiats Biol Radioecol* 1998; 38(6): 913-5
20. Pipkin JL, Hinson JF, Young KL, RowInd JG, et al. Induction of stress proteins by electromagnetic fields in cultured HL-60 cells. *Bioelectromagnetics* 1999; 20: 347-357.
21. Welch WJ. Mammalian stress response: cell physiology, structures/function of stress proteins, and implications for medicine and disease. *Physiol Rev* 1992; 72: 1063.
22. Mattson MP, Cheng B, Culwell AR, Esch FS, et al. Evidence for excitoprotective and intraneuronal calcium-regulating roles for secreted forms of the B-amyloid precursor protein. *Neuron* 1993; 10: 243-54.

Yazışma adresi:

Dr. Ali Kemal UZUNLAR
Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır
Tel: 412-2488001 (4362)
Fax: 412-2488440
e-mail: uzunlar@dicle.edu.tr

Deneysel hipovolemik-hipotansif serebral iskemi modelinde N^G-nitro-L-arjinin metil ester'in sağaltımdaki yerinin araştırılması

Investigation of the role of N^G-nitro-L-arginine methyl ester in the treatment of an experimental model of hypovolemic-hypotensive cerebral ischemia

Serhat Erbayraktar¹

Ünal Kirişoğlu¹

Fikret Maltepe²

Oya Göre³

M. Şerefettin Canda³

Ümit D. Acar¹

E. Metin Güner¹

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnciraltı, İzmir

¹Nöroşirürji Anabilim Dalı

²Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı

³Patoloji Anabilim Dalı

Özet

Giriş ve amaç: Bu çalışmanın amacı bir nitrik oksit sentaz inhibitörü olan N^G-nitro-L-arjinin metil esterinin tavşanlarda serebral iskemi üzerindeki koruyucu etkisini araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Bu amaçla 5'er albino tavşandan oluşan 3 küme denekte önce her iki arteria carotis communis'lerin bağlanarak ve femoral kateterizasyon aracılığı ile de kan alınarak hipovolemik hipotansiyon ve buna bağlı serebral iskemi oluşturuldu. İntraperitoneal olarak serum fizyolojik verilen küme I kontrol grubu olarak alınırken II. ve III. Gruplarda sırasıyla 3 mg/kg ve 6 mg/kg N^G-nitro-L-arjinin metil ester periton içine verildi.

Bulgular: Her üç küme iskemik beyin dokusu hacmi ve gelişen histopatolojik bulguların şiddeti yönünden araştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi (p>0.05).

Sonuç: Oluşturduğumuz hipovolemik-hipotansif serebral iskemi modelinde olan N^G-nitro-L-arjinin metil esterinin herhangi bir koruyucu yada iyileştirici etkisinin bulunmadığını saptadık.

Anahtar sözcükler: Nitrik oksit, iskemi, L-NAME

Summary

Objective: The goal of this study was to investigate whether N^G-nitro-L-arginine methyl ester which was an inhibitor of nitric oxide synthase had protective effect against cerebral ischemia in rabbits or not.

Materials and methods: In three groups consisted of 5 rabbits, bilateral common carotid artery ligation and arterial blood withdrawal via catheterization of femoral artery were performed in order to induce cerebral ischemia due to the settlement of hypovolemic hypotension. Intraperitoneal serum physiologic was administered in the sham operated group (Group I) while 3 mg/kg and 6 mg/kg N^G-nitro-L-arginine methyl ester was given intraperitoneally in group II and III, respectively.

Results: The pathologic examination based on ischemic volume in brain of the animals and intensity of associated histopathologic changes revealed no significant difference between the groups (p>0.05).

Conclusion: N^G-nitro-L-arginine methyl ester was found to have no protective or healing effect in our hypovolemic-hypotensive cerebral ischemia model.

Key words: Nitric oxide, ischemia, L-NAME

Beyin iskemisinin sağaltımına yönelik klinik ve deneysel çalışmalar günümüzde artan bir hızla devam etmektedir. Bu amaçla son yıllarda nitrik oksit oluşumunu önleyen ilaçların etkileri değişik hayvan modellerinde incelenmektedir. Glutamat gibi uyarıcı aminoasitler beyin iskemisinde çeşitli mekanizmalar üzerinden nöron ölümüne yol açmaları yanısıra beyin dokusunda iskemiye bağlı nöronal hasar oluşmasında nitrik oksitin de önemli rol oynadığı belirlenmiştir (1, 2). Sıçanlarda orta serebral arterin kapatılması sonrası oluşturulan fokal iskemi ya da buna eklenen reperfüzyon yaralanması modellerinde bir nitrik oksit sentaz enzim (NOS) inhibitörü olan N^G-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME)'in iskemi hacminde azalmaya yol açtığı bildirilmektedir (3-5). Bu çalışmamızın amacı L-NAME'nin tavşanlarda oluşturacağımız hipovolemik-hipotansif iskemi modelinde (6) de etkili olup olmayacağını araştırmaktır.

Gereç ve yöntem

Bu çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları (Multidisipliner) Laboratuvarı'nda 1996 yılında gerçekleştirildi. Ağırlıkları 1900 ile 2500 gram arasında değişen albino tavşanlar kullanıldı. Operasyon masasında sırtüstü durumda sabitlenen deneklerin boyun ön kısmı ve inguinal bölgeleri traşlandıktan ve saha temizliği yapıldıktan sonra lidocaine enjeksiyonu ile bölgesel infiltrasyon anestezisi uygulandı. Femoral arter tek taraflı bulunarak branül ile kateterize edildi. Ortalama arter basıncı (OAB) ve kalp atım hızı sürekli takibi için monitöre (Hellige SMU 612, Monitör, USA) bağlandıktan hemen sonra hemoglobin ve kan gazı ölçümleri için arterial kan örnekleri alındı. Deneklerin rektal sıcaklıkları da monitörize edilirken dış ısıtma ile vücut sıcaklıkları 36.5 ile 37.5°C arasında tutuldu. Boyun ön bölgesinde orta hat deri derialtı kesisini takiben önce trakea, daha sonra da her iki yanındaki arteria carotis communis'ler sıra ile bulunarak nervus vagus'lardan sıyrıldılar. Her iki arterin çevresinden 3/0 ipek geçirilerek kan akımı kalıcı olarak kesilecek şekilde bağlandı.

Bazal ortalama arter basınç değerlerinin kaydedilmesinin ardından femoral arterden kan deneklerin vücut dışlarına alınarak ortalama arter basınçları başlangıç değerlerinin % 46 ile 58'i oranında düşürüldü. Ancak seri kan gazı takipleri ile oksijen satürasyonlarının düşmesine de imkan verilmedi. Alınan bu kanlar Anticoagulant Citrate Phosphate Dextrose Adenin bileşiği ile 1/7 oranında karıştırılarak tavşan vücut ısısı ile aynı sıcaklıkta olacak şekilde ısıtma banyosunda saklandı. Tüm denekler 30 dakika kadar hipotansif olarak izlendikten sonra alınan kanları tekrar femoral arter yolu ile geri verilerek başlangıç OAB'larına ulaşıldı.

Her iki arteria carotis communis'in bağlanması takiben 5.dakika ile 3., 6., 24., 36. ve 48. saatlerde I., II. ve III.

gruptaki 5'er deneye periton içine sırası ile serum fizyolojik, 3 mg/kg L-NAME ve 6 mg/kg L-NAME verildi. Tavşanların nörolojik takipleri ise 8 saat ara ile yapıldıktan sonra 72. saatte sakrifiye edildiler. Dekapitasyon işlemini takiben kraniektomi ile deneklerin beyinleri bütünlükleri bozulmadan çıkarılarak koronal planda 3'er mm kalınlıkta dilimlendi. Daha sonra beyin dilimleri tetrazolim nitroblue (TNB) ile boyanmayı takiben formalin ile sabitlendiler. TNB ile boyanmayan bölgeler iskemi alanları olarak kabul edildi ve her bir dilim üzerine saydam kağıt üzerine baskılanmış ölçüm şablonu yerleştirilerek iskemi alanları ölçüldü. Elde edilen sonuçlar kesit kalınlığı ile çarpılarak ta iskemik beyin dokusu hacmi hesaplandı. TNB ile boya almayan iskemik alanlardan parafine gömülü kesitler hazırlanarak Hematoksilin + Eozin ile boyandı ve histolojik incelemeye alındı.

Histopatolojik incelemede beyinde iskemik hasarın bulguları olan piknotik hücre, dejenere hücre, kırmızı hücre ve mikrogliyal proliferasyon varlığı araştırıldı. Le Blanc ve ark.'larının belirttiği yöntem (7) ile bu değerlendirme yapılırken bu kriterlerin her biri kendi içinde skorlandı. Bu histopatolojik kriterlerin hiç görülmemesi 0 olarak değerlendirmeye alınırken görülmeye şiddetine göre de "1, 2, ve 3" değerleri verildi. Daha sonra histopatolojik kriterlerin toplam skorları birbirleri ile karşılaştırıldı.

Tüm gruplardan elde edilen bilgiler ortalama \pm ortalama-ların standart hatası olarak gösterildi. Parametrik ölçümler gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis varyans analizi ile ve nonparametrik ölçümlerde ki-kare testi ile yapıldı. (Sigma Stat Statistical Analysis System, Version 1.02, 1992). Olasılık değerleri 0.05'ten küçük saptandığında ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Tavşanlarda oluşturduğumuz bu hipovolemik-hipotansif serebral iskemi modeli kortikal bölgelerde nadir olmak üzere bazal ganglionlardan geçen kesitlerde yaygın iskemi alanları gelişmesine yol açtı (Resim 1). Serum fizyolojik verilen kontrol grubu deneklerde oluşan iskemik beyin dokusu hacim ortalaması $78.24 \pm 1.28 \text{ mm}^3$ olarak tespit edildi. L-NAME'nin 3 mg/kg olarak verildiği II. Grup deneklerde ortalama iskemik alan hacim ortalaması $75.34 \pm 1.20 \text{ mm}^3$ iken 6 mg/kg verildiği III. Grup deneklerde $84.28 \pm 2.24 \text{ mm}^3$ idi. Ancak her üç grup arasında oluşan iskemik beyin dokusu hacim ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Histopatolojik kriterlerin ortalama toplam skor değerleri ise kontrol grubunda 6.8 olarak bulunurken bu değerler II. ve III. Gruplar için sırası ile 7.2 ve 5.2 idi. İstatistiksel değerlendirmede yine histopatolojik kriterler yönünden gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı (Tablo I).

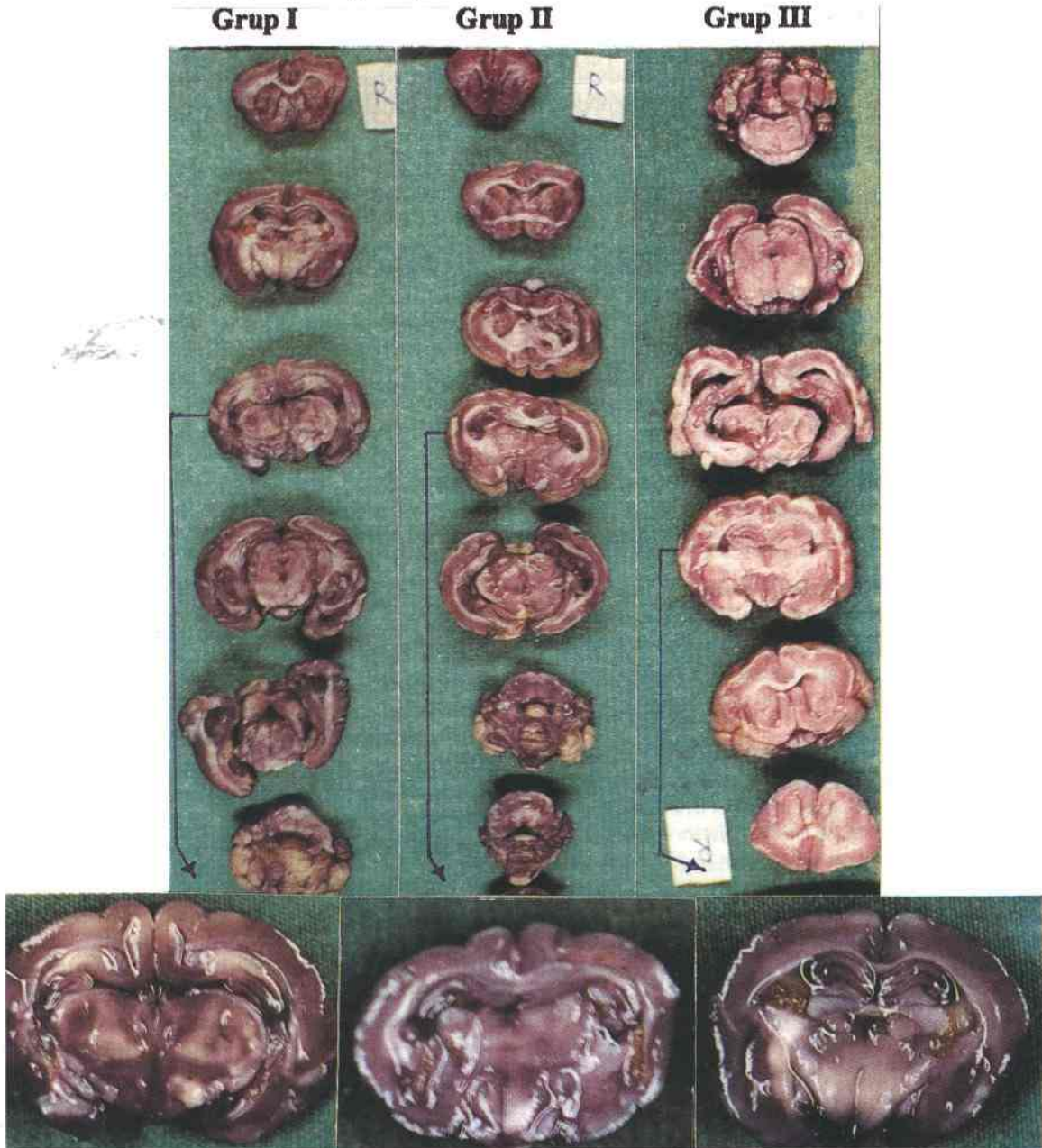
Tablo I. Bu dizideki her 3 grup denekteki histopatolojik incelemelerin özeti*.

	Grup I	Grup II	Grup III
Histopatolojik bulgular:			
-Piknotik hücre	1.80±0.84	1.80±1.10	0
-Dejenere hücre	2.00±1.00	1.60±0.55	0.60±0.89
-Kırmızı hücre	2.00±1.00	2.20±0.84	2.00±1.41
-Mikroglial proliferasyon	1.48±1.34	1.60±0.89	2.60±0.55
-Total	≈7.28	≈7.20	≈5.20
İskemik beyin dokusu hacmi (mm ³)	78.24±1.28	75.34±1.20	84.28±2.24

* H+E ile boyanan kesitlerin histopatolojik incelemesinde beyin iskemisi bulguları açısından ve Tetrazolium Nitroblue ile ortaya çıkarılan iskemik beyin dokularının hacim ölçümlerinde kümeler arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p>0.05).

Tartışma

Son yıllarda uyarıcı aminoasitlerin iskemik beyin hasarının gelişmesindeki rolü oldukça iyi bir şekilde açıklanmıştır. Beynin iskemik olaylarında iskemik esas oluş nedeninden ve doğasından bağımsız bir şekilde glutamatın hücre dışı yoğunluğunun belirgin ve ani olarak yükseldiği saptanmıştır (3). Glutamatın toksik etkisini ise nitrik oksit aracılığı ile gösterdiği de bilinmektedir (2, 8, 9). Uyarıcı amino asitlerin salınması N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin etkin duruma geçmelerine yol açmaktadır. Bu reseptörler kalsiyum iyonunun hücre içine girişini artırarak proteaz etkinleşmesini tetiklemekte ve araşidonik asit metabolizması üzerinden hücre ölümüne yol açmaktadır. NMDA reseptörleri ayrıca nitrik oksit sentaz enzimini etkinleştirerek ek nitrik oksit oluşumuna



neden olmakta ve sonuçta glutamat salınımı artmaktadır (10). Sıçanlarda oluşturulan fokal iskemi modellerinde orta serebral arter oklüzyonunu izleyen ilk dakikalardan sonra nitrik oksit oluşmaya başladığı gösterilmiştir (11). Bu deneklere L-NAME verildiğinde ortaya çıkan nitrik oksit üretiminin engellendiği (12) ve gelişen beyin infarkt hacminde azalma olduğu daha sonraki çalışmalarda gösterilmiştir (3-5). Ancak sıçanlardaki fokal iskemi modellerinde nitrik oksit üretiminin engellenmesinin beyin iskemisini azaltmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Oluşturduğumuz bu hipovolemik-hipotansif serebral iskemi modelinde de L-NAME'nin serebral iskemi gelişimini azaltmadığı gözlenmiştir. Zhao ve ark. Sıçanlarda uyguladıkları global iskemi ve reperfüzyon modelinde L-NAME veya L-Arginin'in hücre dışı glutamat düzeylerindeki artışı değiştirmediklerini bildirmişlerdir (13). Yine Zahng ve ark. bu durumu L-NAME sağaltımı ile nitrik oksit üretiminin engellenmesinin glutamat düzeylerinde değişikliğe yol açmaması ile açıklamaktadırlar (10). Bunun nedeni ise nitrik oksitin ikili etkisine bağlanmıştır. İskemi başlangı-

cından hemen sonra endotelden kaynaklanan nitrik oksit toksik bir bileşik olması yanısıra öncü maddesi olan L-Arginin ile birlikte pial damarlarda genişlemeye yol açtıkları bilinmektedir (14). Nitrik oksit oluşumunu ve sonuçta nitrik oksite bağlı toksik etkileri engelleme amacı ile verilen L-NAME ile bu damar genişletici etkiler de geriye döndürülmektedir (8). L-NAME'nin beyin mikrodolaşımı üzerindeki diğer bir etkisi de iskemiyin ilk saati içerisinde küçük pial venlerde akyuvar adezyonunu arttırmasıdır (15). İşte tüm bu etkiler ile L-NAME'nin iskemi alanlarını küçültmediği hatta genişlettiği belirtilmektedir. Bu çalışmada 6 mg/kg dozunda L-NAME verdiğimiz deneklerde de ortalama iskemi hacimlerinde azalma olmadığı gibi istatistiksel bir anlamlılık arz etmese de göreceli olarak artış gösterdiği izlenmiştir. Bu nedenle de beyin iskemisinin engellenmesinde seçici nitrik oksit sentez inhibitörlerinin kullanılması gerektiği bildirilmiştir.

Sonuç olarak L-NAME'nin tavşanlarda oluşturduğumuz hipovolemik-hipotansif serebral iskemi modelinde verilen dozlarda sağaltım etkinliğinin bulunmadığını saptadık.

Kaynaklar

1. Choi DW. Methods for antagonising glutamate toxicity. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990; 2: 105-134.
2. Wei G, Dawson VL, Zweier JL. Role of neuronal and endothelial nitric oxide synthase in nitric oxide generation in brain following cerebral ischemia. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1455(1): 23-34.
3. Buisson A, Plotkine M, Boulu RG. The neuroprotective effect of a nitric oxide inhibitor in a rat model of focal cerebral ischemia. *Br J Pharmacol* 1992; 106: 766-767.
4. Dawson DA, Graham DI, Mc Culloch J, Macrea IM. Anti-ischemic efficacy of a nitric oxide synthase inhibitor and N-Methyl-Aspartate receptor antagonist in models of transient and permanent focal cerebral ischemia. *Br J Pharmacol* 1994; 113: 247-253.
5. Nowicki JP, Duval D, Poignet H, Scatton B. Nitric oxide mediates neuronal death after focal cerebral ischemia in the mouse. *Eur J Pharmacol* 1991; 204: 339-340.
6. Kirişoğlu Ü, Mertol T, Gökel E, Canda MŞ, Güner M, Acar Ü. Tavşanlarda hemorajik hipotansif serebral iskemi modeli. *Nörol Bil Der* 1990; 7(1-2): 3-7.
7. Le Blanc MH, Farias LH, Evans OB, Vig V, Smith E, Marka AK. Fructose-1,6-biphosphate when given immediately before reoxygenation, or before injury, does not ameliorate hypoxic ischemic injury to the central nervous system in the newborn pig. *Critical Care Medicine* 1991; 19(1): 75-83.
8. Dawson VL, Daeson TM, London ED, Bredt DS, Synder SH. Nitric oxide mediates glutamate neurotoxicity in primary cortical cultures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 6368-6371.
9. Fujisawa H, Dawson D, Browne SE, Mackay KB, Bullock R, Mc Culloch J. Pharmacological modification of glutamate neurotoxicity *in vivo*. *Brain Rec* 1993; 629: 73-78.

10. Zahng J, Benveniste J, Piantopoli CA. Inhibition of nitric oxide synthase increase extracellular cerebral glutamate concentration after global ischemia. *Neurosci Lett* 1993; 157: 179-182.
11. Tominaga T, Sato S, Ohnishi ST. Potentiation of nitric oxide formation following bilateral carotid occlusion and focal cerebral ischemia in the rat: *in vivo* detection of nitric oxide radical by electron paramagnetic resonance spin trapping. *Brain Res* 1993; 614: 342-346.
12. Solenski NJ, Kwan A. Attenuation of free radical generation during reversible focal cerebral ischemia with the nitric oxide inhibitor, L-NAME (L-N(G)-nitro-L-arginine methyl ester). *Brain Res* 2000; 862(1-2): 262-265.
13. Zhao H, Asai S, Ishikawa K. Neither L-NAME nor L-Arginine changes extracellular glutamate elevation and anoxic depolarization during global ischemia and reperfusion in rat. *Neuroreport* 1999; 10(2): 313-318.
14. Morikawa E, Rosenblatt S, Moskowitz AM. L-Arginine dilates rat pial arterioles by nitric oxide-dependant mechanisms and increases blood flow during focal cerebral ischemia. *Br J Pharmacol* 1992; 107: 905-907.
15. Hudetz AG, Wood JD, Kampine JP. Nitric oxide synthase inhibitor augments post-ischemic leucocyte adhesion in the cerebral microcirculation *in vivo*. *Neurol Res* 1999; 21(4): 378-384.

Yazışma adresi:

Dr. Serhat ERBAYRAKTAR
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim Dalı
35340, Balçova/İzmir
Tel: 0 232 2595959 / 33 33

Memenin in-situ duktal karsinomlarında Van Nuys prognostik indeksi ile östrojen reseptörü, progesteron reseptörü ve c-erbB 2 protein ekspresyonunun ilişkisi

The relation of Van Nuys prognostic index with estrogen receptor, progesterone receptor and c-erbB 2 protein expression in insitu ductal carcinomas of the breast

Sermin Özkal¹ Banu Lebe¹ Tülay Canda¹ Pınar Balcı²
İlknur Bilkay Görken³ Serdar Saydam⁴ Ömer Harmancıoğlu⁴ M. Ali Koçdor⁴

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnciraltı /İzmir

¹Patoloji Anabilim Dalı

²Radyodiagnostik Anabilim Dalı

³Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Özet

Giriş ve amaç: Son yıllarda mammografi uygulamasının yaygınlaşması ile birlikte intraduktal karsinomların (İDK) görülme oranlarında belirgin bir artış saptanmıştır. Ancak İDK'da genel olarak kabul edilmiş olan, belirgin bir sınıflama yoktur. Bu amaçla yüksek risk taşıyan olguların belirlenmesi için yeni sınıflamalar ortaya atılmıştır. Van Nuys sınıflaması bu lezyonları; yüksek, orta ve düşük dereceli olarak 3 gruba ayırmaktadır.

Gereç ve yöntem: Histolojik sınıflamaların yanısıra kimi biyolojik belirleyicilerin de İDK'da yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve dolayısıyla sağaltım seçimine yardımcı olacağı düşünülmektedir. Bu çalışmada 45 İDK olgusu VNPI'ne göre değerlendirildi ve bunlarda immun dokü kimyasal olarak östrojen ve progesteron reseptörü ile c-erbB-2 protein ekspresyonu araştırıldı.

Bulgular: VNPI ve nükleer derece ile c-erbB 2 protein ekspresyonu arasında olumlu ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Östrojen ve progesteron reseptörü ekspresyonu ile VNPI arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. VNPI ile yaş arasında ise istatistiksel olarak anlamlı ve ters orantılı bir ilişki görülmüştür.

Summary

Introduction: The increased detection of ductal carcinoma in situ by mammographic screening. The histologic subtype of DCIS seems to have an influence on its biologic behavior. The recognition that certain histological subtypes are associated with a greater risk of local recurrence has led to formulation of several new classifications of DCIS in recent years. The Van Nuys classification in which lesions are divided into high, intermediate and low grade. The system is very important for the selection of the most appropriate therapy for each individual patient.

Material and methods: In this study 45 DCIS were evaluated histopathologically according to Van Nuys system. In all cases investigated the relationship between ER, PR, c-erbB-2 expression and VNPI.

Results: We found positive correlation between VNPI and c-erbB 2 immunoreactivity ($p<0.05$). There were no statistical relationship between ER, PR and VNPI.

Sonuç: İntraduktal karsinomların prognozunun belirlenmesi ve sağaltım seçiminde VNPI önemli bir belirleyicidir. Bunun yanısıra c-erbB 2 proteini de İDK'da; VNPI'nin yüksek olması ve agresif davranışla ilişkili bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: İntraduktal Karsinom, Van Nuys Prognostik indeksi, progesteron, östrojen, c-erbB-2

Conclusion: Besides VNPI, some biologic markers such as c-erbB 2 expression constitute additional criteria of aggressive behaviors.

Key words: Ductal carcinoma insitu, Van Nuys prognostic index, estrogen receptor, progesterone receptor, c-erbB 2.

Son yıllarda mammografinin gerek tarama amaçlı gerekse hormon replasman sağaltımı öncesi uygulanmasının yaygınlaşması ile birlikte memenin intraduktal karsinomlarının (İDK) görülme oranlarında belirgin bir artış saptanmıştır. 1973'de İDK oranı 100 binde 2.4 iken, 1992'de bu oran 100 binde 15.8'e çıkmıştır.

İnaduktal karsinomlar tek bir lezyon olmayıp, klinik ve histolojik farklılıkları olan heterojen bir grubu yansıtır. İDK'nin histolojik türleri, bunların biyolojik davranışını etkilemektedir (1). Ancak İDK'da genel olarak kabul edilmiş olan, sitolojik ve yapısal özelliklerini belirleyen bir sınıflandırma yoktur. Bu amaçla çeşitli sınıflamalar yapılmıştır (2,3). İDK'nin özellikleri ve biyolojik davranışlarındaki bu ayrımlarla uyumlu olarak, özellikle son 10 yıl içerisinde sağaltımlarında değişkenlikler görülmektedir. İDK'da yalnızca eksizyon, eksizyon sonrası radyoterapi ya da mastektomi uygulanmaktadır. Pek çok merkez günümüzde mastektomiye aşırı bir sağaltım yöntemi olarak görmektedir. Etkinliği belirlenmiş ölçütlere göre yapılan derecelendirmede; düşük dereceli olarak kabul edilen olgularda sadece eksizyon yeterli olurken, yüksek dereceli olgularda mastektomi yeğlenmektedir (4,5).

Koruyucu cerrahi uygulananlarda nüks oranı daha yüksektir. Bu nedenle İDK'da nüks ve prognoz için risk faktörlerinin belirlenmesine çaba gösterilmektedir. Bu amaçla ilk kez Silverstein tarafından ortaya atılan Van Nuys prognostik indeksi (VNPI); prognoz belirlenmesinde ve sağaltım seçiminde yol gösterici olmuştur (6).

Histolojik sınıflamanın yanısıra kimi biyolojik belirleyicilerin de İDK'da yüksek riskli hastaların belirlenmesinde ve

sağaltımın seçiminde yardımcı olacağı düşünülmektedir. Bu amaçla son yıllarda pek çok çalışma yapılmıştır. C-erbB-2, cathepsin-D, nm-23, p-53, Ki 67 gibi tümör belirleyicileri bunların arasındadır (1,5). Östrojen ve progesteron reseptörlerinin invaziv meme karsinomlarında prognoz ve sağaltımdaki yeri bilinmektedir. Ancak İDK'da bu hormonların prognostik özellikleri yönünden değişik sonuçlar bildirilmektedir. Kimi yayınlarda hormon durumunun histolojik tür ve derece ile ilişkili olmadığı (1), kimi çalışmalarda ise daha iyi davranışlı histolojik tür ve düşük derece ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7).

Bu çalışmanın amacı VNPI ve tümör hücrelerinin nükleer derecesi ile c-erbB-2 protein ekspresyonu ve östrojen-progesteron hormon reseptör (ÖR-PR) ekspresyonu arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem

Bu çalışmada 1992-99 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi meme tümörleri grubunda İDK tanısı almış 45 olgu yer almaktadır. Olgulara ait H&E boyalı preparatlar yeniden gözden geçirilmiştir. VNPI'ne göre skorlama (3-9 arasında) yapılmıştır. Bu skorlamada; tümör boyutu puanı, tümörsüz cerrahi sınır puanı ve patolojik VN puanına göre 3-9 arasında puan verilmiştir (Tablo I) (6). Patolojik VN puanı; komedo tür nekroz varlığı, nükleus boyutu, kromatin dağılımı ve nükleol belirginliği göz önüne alınarak 1, 2, 3 olarak derecelendirilmiştir (Tablo II) (8). Olguların tüm özellikleri Tablo III'de gösterilmiştir.

Tablo I. Van Nuys prognostik indeksi (6).

	1 Puan	2 Puan	3 Puan
Tümör boyutu	<15mm	16-40 mm	>41 mm
Tümörsüz cerrahi sınır	>10 mm	1-9 mm	<11 mm
Patolojik derece	Düşük dereceli (D.1)	Orta dereceli (D.2)	Yüksek dereceli (D.3)

VNPI Grup 1: Toplam Puan 3-4, VNPI Grup 2: Toplam Puan 5-7, VNPI Grup 3: Toplam Puan 8-9

Tablo II. Van Nuys patolojik sınıflaması (8).

Derece	Nekroz (Komedo tür)	Nükleus boyutu (Eritrosite göre)	Kromatin dağılımı	Nükleolus belirginliği
Düşük dereceli (D 1)	Yok	1-1.5	Diffüz	Belirsiz
Orta dereceli (D 2)	Var	1-2	Kaba	Seyrek
Yüksek dereceli (D 3)	Var/yok	2 ↑	Veziküler	1 ya da daha çok, belirgin

Tablo III. Dizideki olguların genel özellikleri.

Olgu (n)	Yaş	Tümör boyutu (cm) ve puanı	Cerrahi sınır puanı	Patolojik derece VNPI	Toplam puan ve	ÖR	PR	C-erbB-2 (kalsifikasyon)	Radyolojik özellik
1	39	3,5---(2)	1	3	6---(2)	0	1	2	-
2	56	1,5---(1)	2	1	4---(1)	3	1	1	Tip 4
3	30	3---(2)	3	3	8---(3)	0	0	3	Tip 4
4	71	5---(3)	1	3	7---(2)	0	0	3	-
5	43	1,2---(1)	3	3	7---(2)	0	1	2	Tip 5
6	47	1,5---(1)	3	1	5---(2)	1	1	2	Tip 3-4
7	45	2,5---(2)	3	1	6---(2)	0	1	3	Bulgu yok
8	41	0,4---(1)	2	2	5---(2)	1	1	1	-
9	51	3,5---(2)	1	3	6---(2)	0	1	2	-
10	45	1,2---(1)	1	1	3---(1)	2	1	0	-
11	46	2---(2)	3	3	8---(3)	1	0	3	Tip 4
12	46	5---(3)	3	3	9---(3)	1	1	3	Az
13	66	1,5---(1)	1	2	4---(1)	1	1	1	-
14	45	3,5---(2)	2	3	7---(2)	1	0	2	-
15	65	3,5---(2)	1	2	6---(2)	2	1	2	Az
16	37	3,5---(2)	2	3	7---(2)	0	1	3	-
17	62	1,3---(1)	3	2	6---(2)	0	0	2	-
18	40	2---(2)	1	2	5---(2)	3	1	0	Tip 4
19	49	2,5---(2)	2	2	6---(2)	3	2	2	5 cm kitle
20	30	3,2---(2)	3	3	9---(3)	2	1	3	Tip 4
21	45	1---(1)	3	3	7---(2)	0	1	2	İrregüler Tip 5
22	61	2---(2)	3	1	6---(2)	1	2	1	Tip 4
23	30	1,7---(2)	3	3	8---(3)	0	1	3	Tip 3
24	51	2,5---(2)	3	2	7---(2)	1	1	1	Tip 4
25	29	9---(3)	3	3	9---(3)	0	2	3	Tip 5
26	57	2---(2)	1	2	5---(2)	2	1	2	-
27	20	2---(2)	1	3	6---(2)	0	0	1	-
28	41	1,5---(1)	3	1	6---(2)	0	1	1	-
29	70	6---(3)	3	3	9---(3)	0	1	3	3 adet kitle
30	54	2---(2)	3	2	7---(2)	3	1	3	Tip 5
31	37	2---(2)	1	2	5---(2)	1	1	3	Tip 3
32	56	5,5---(3)	2	3	8---(3)	0	0	3	Tip 4
33	64	1,5---(1)	1	1	3---(1)	1	1	1	-
34	45	1,9---(2)	2	2	6---(2)	1	1	2	Tip 4
35	57	2,1---(2)	2	3	7---(2)	1	0	3	Tip 5
36	63	1,5---(1)	1	3	6---(2)	0	0	1	-
37	43	1,5---(1)	1	3	6---(2)	0	0	1	-
38	63	1---(1)	2	1	4---(1)	0	0	1	-
39	52	3,5---(2)	3	3	8---(3)	0	0	1	-
40	56	0,9---(1)	1	3	5---(2)	0	0	1	Tip 5
41	50	4---(2)	3	3	8---(3)	1	1	3	-
42	38	1,3---(1)	3	3	7---(2)	0	0	3	Tip 4
43	43	0,7---(1)	2	1	5---(2)	0	0	2	-
44	52	3---(2)	2	3	7---(2)	1	3	3	Tip 4
45	35	1,8---(2)	2	2	6---(2)	1	1	2	Amorf

Ayrıca her olgu için tümörü en iyi örnekleyen dokuya ait, %10'luk formalinde fikse, parafine gömülü bir blok seçilmiştir. Seçilen bloklardan hazırlanan 5 mikron kalınlıkta kesitler poly-L-lysin ile kaplı lamlara alınarak immundokimyasal boyama için oda ısısında bekletilmiştir. İmmun boyama peroksidaz ile işaretlenmiş streptavidin-biotin (Large Volume DAKO LSAB 2 Kit, peroxidase DAKO corp Carpinteria USA) yöntemi ile östrojen (1/50 dilusyonda; DAKO Monoclonal Mouse Anti-Human Estrogen Receptor M 7047, Denmark), progesteron (1/25 dilusyonda; DAKO Rabbit Anti-Human Progesterone Receptor A 0098, Denmark) ve c-erbB-2 (1/50 dilusyonda; DAKO Rabbit Anti-Human c-erbB-2 Oncoprotein A 0485, Denmark) kullanılarak uygulanmıştır. Deparafinize edilen kesitlere % 0.3'lük hidrojen peroksit solüsyonu kullanılarak endojen peroksidaz aktivitesi bloke edilmiştir. Kesitler phosphate-buffered-saline (PBS) ile yıkandıktan sonra PBS dolu özel kaplara yerleştirilerek mikrodalga fırında 2 kez 5'er dakika süre ile kaynatılmıştır. Böylece antijenin açığa çıkarılması sağlanmıştır. Daha sonra östrojen, progesteron ve c-erbB-2 primer antikoları ile oda ısısında 30 dakika süre ile inkübe edilmiştir. PBS'de yıkanan kesitlere bağlayıcı antikor ve streptavidin peroksidaz solüsyonu (DAKO, LSAB kit, Copenhagen, Denmark) eklenerek oda ısısında 10 dakika bekletilmiş ve PBS'de yıkanmıştır. Antijen-antikor bağlanmasını göstermek için diaminobenzidin (Sigma Chemical Co, St Louis, USA) eklenmiştir. Pozitif kontrol olarak daha önceden denenerek pozitif olduğu saptanan meme karsinomu kesitleri kullanılmıştır.

İmmunreaktivitenin değerlendirilmesi; ÖR ve PR ekspresyonları immün dokukimyasal olarak tümör hücrelerinde kahverengi nükleer boyanma olumlu olarak değerlendirilmiştir. Tümör hücrelerindeki nükleer boyanmanın yoğunluğuna ve boyanan hücrelerin yüzdesine göre şu şekilde değerlendirme yapılmıştır: Nükleer boyanma yüzdesi %0-25 ise 1, %26-75 ise 2 ve %76 ve üzeri 3 olarak değerlendirilmiştir. Boyanma yoğunluğu ise; olumlu boyanma yok ya da zayıf ise 1, kuvvetli boyanma 2, çok kuvvetli boyanma 3 olarak değerlendirilmiş ve boyanma derecesi, toplam skor 3 gruba ayrılarak hesaplanmıştır. 1. küme toplam skor 2, 2. küme toplam skor 3-4, 3. küme toplam skor 5-6 olmak üzere yapılmıştır (9). Tümör hücrelerinin membranöz c-erbB-2 ekspresyonu ise; boyanma yok-0, hafif boyanma-1, orta derecede boyanma-2, kuvvetli ve yaygın yoğun olarak boyanma-3 olarak değerlendirilmiştir (10).

İstatistiksel analiz: İstatistiksel işlemler SPSS programı ile IBM uyumlu bilgisayarda yapıldı. Yüm verilerin tanımlayıcı ya da dağılımsal verileri alındı. İstatistiksel analizde; hasta yaşı, tümörün nükleer derecesi, VNPI skoru, nekroz varlığı, ÖR, PR ve c-erbB-2'nin immün dokukimyasal boyanma özellikleri değerlendirildi.

Sonuçlar, Spearman ve Ki-Kare (Chi-Square) korelasyon testleri kullanılarak elde edildi. Olasılık katsayısı (p) 0.05'e eşit ya da küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p<0.05).

Bulgular

Bu çalışmada yaşları 20-71 arasında değişen 45 olgu yer almaktadır. Olguların ortalama yaşı 46.7'dir. Olgularımızın hemen tümü kombine türlerden oluşmaktadır.

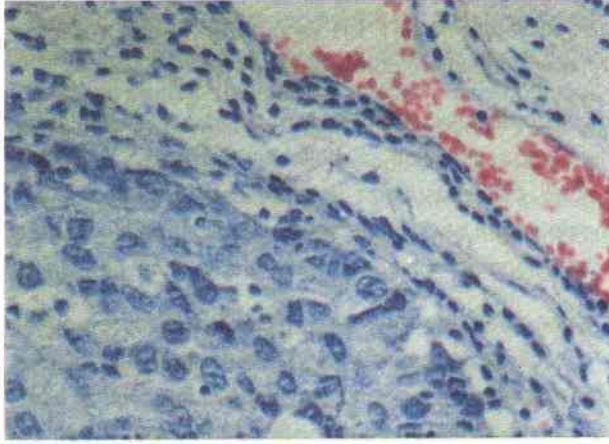
VNPI'ne göre; olguların 2'si (%4.4) 3, 3'ü (%6.6) 4, 7'si (%15.5) 5, 13'ü (%28.8) 6, 10'u (%22.2) 7, 6'sı (%13.3) 8 ve 4'ü (%8.8) 9 puan olarak skorlandı. Küme 1'de 5 (%11.1) olgu, Küme 2'de 30 (%66.6) olgu ve küme 3'de 10 (%22.2) olgu yer almıştır. Bu olgulardan 22'sinde (küme 1'de; 1, küme 2'de; 14 ve küme 3'de; 7) modifiye radikal mastektomi; küme 3 olan 1 olguda basit mastektomi; 9 olguda (küme 1'de; 1 ve küme 2'de; 8) geniş eksizyon uygulanmıştır. 9 olguya ise (küme 1'de; 2, küme 2'de; 6 ve küme 3'de; 1) yalnızca eksizyon yapılmıştır. Olgularımızın 4'ü ise konsültasyon bloğudur.

Olgularımızın 18'inde komedo tür nekroz, 6'sında nonkomedo nekroz görülmüştür. 21 olguda ise nekroz izlenmemiştir. 26 olgunun mammografik bulguları Tablo 1'de verilmiştir.

VNPI 4-9 arasında (2 olgu 4, 1 olgu 5, 3 olgu 6, 1 olgu 7, 1 olgu 9) değişen; 7'si geniş eksizyon ve 1'i MRM ile cerrahi olarak sağaltım edilen 8 olgu postoperatif radyoterapi almıştır. Bu olguların ortalama izlem süresi 16 aydır (6-89 ay) ve yalnız birinde cerrahi sınır pozitifliği saptanmıştır. Olgular hastalıklı olarak yaşamaktadır.

Yaş ile VN'a göre yapılan kümeler arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters orantılı bir ilişki görülmüştür (p=0.05, r=-0.29; Spearman).

VNPI'yi ve nükleer derecesi yüksek olan olgularda (Resim 1) nekroz belirgin olarak daha fazla görülmüştür (p<<0.05, Ki-kare).



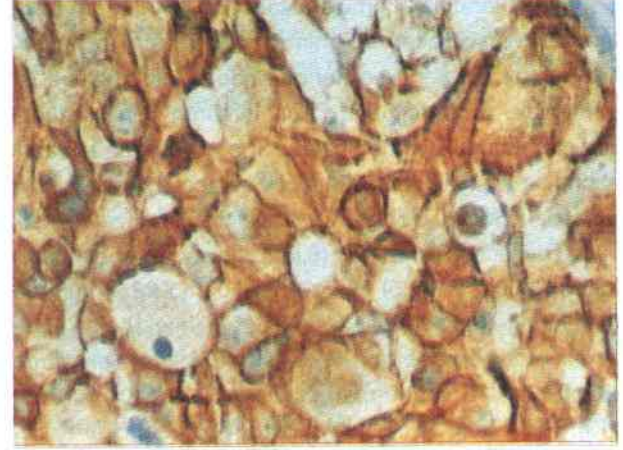
Resim 1. İDK'da nükleer pleomorfizm, H&E, X100



Resim 2. İDK'da tümör hücre nükleuslarında östrojen reseptör ekspresyonu, X200



Resim 3. İDK'da tümör hücre nükleuslarında progesteron reseptör ekspresyonu, X200



Resim 4. İDK'da tümör hücrelerinde sitoplazmik ve membranöz c-erbB2 ekspresyonu, X200

ÖR ekspresyonu (Resim 2) ile tümörün nükleer derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$, Ki-Kare). Ancak ÖR ekspresyonu ile VNPI, nekroz varlığı ve yaş arasında ilişki saptanmamıştır.

Benzer şekilde; PR ekspresyonu (Resim 3) ile tümörün nükleer derecesi arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ($p < 0.05$, Ki-kare) bulunurken; VNPI, nekroz varlığı ve yaş arasında ilişki bulunamamıştır.

C-erb B2 protein ekspresyonu (Resim 4) ile VNPI ($p < 0.05$, Ki-kare) ve nükleer derece ($p < 0.05$, Ki-kare) arasında kuvvetli pozitif bir ilişki saptanmıştır. Bununla birlikte c-erbB-2 ekspresyonu nekroz varlığı ve yaş ile anlamlı bir korelasyon göstermemiştir.

ÖR ve PR ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ve doğru orantılı bir korelasyon ($p = 0.002$, $r = 0.44$; Spearman) saptanırken, c-erbB-2 proteini ile ÖR ve PR ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Tartışma

Son yıllarda mamografinin kullanımının yaygınlaşmasına bağlı olarak İDK'nın görülme sıklığında belirgin artış olmuştur. Tarama amaçlı mamografilerde İDK'un görülme sıklığı %15-30 arasında bildirilmektedir. İDK'da yeterli sağaltım yapılmazsa 10 yıl içinde olguların büyük bir kısmında invaziv karsinom gelişebilmektedir (11).

İntraduktal karsinomlar klinik ve histolojik yönden birbirinden farklı heterojen bir grubu yansıtmaktadır ve histolojik tür bunların biyolojik davranışını etkilemektedir (1). Başlıca histolojik türler; solid, komedo, kribriform, papiller, mikropapiller ve clinging türdür. Daha seyrek olarak ise; apokrin, taşlı yüzük hücreli, müsinöz, saydam hücreli, nöroendokrin ve kistik hipersekretuar türler görülmektedir (11).

İntraduktal karsinomların özellikleri ve biyolojik davranışlarındaki farklılıklarla uyumlu olarak, özellikle son 10 yıl içerisinde sağaltım biçiminde yeni yaklaşımlar geliştirilmiştir. İDK'da mastektomi yerine meme koruyucu cerrahi gündeme gelmiştir. Ancak bu durumda yüksek riskli hastaların belirlenmesi gerekmektedir ve sağaltım buna göre yapılmalıdır. Bu amaçla bir çok çalışma yapılmıştır. 23 Avrupalı patoloğun yaptığı bir çalışmada 5 ayrı sınıflama yapılmıştır (12). Tüm bu sınıflamaların arasında ilk kez Silverstein tarafından ortaya atılan VNPI prognozun belirlenmesi ve seçilecek sağaltımda yol gösterici olmuştur. VNPI lokal nükslerin belirlenmesinde oldukça yararlı bir yöntemdir. Burada tümör çapı, tümörün cerrahi sınıra uzaklığı ve patolojik derecelendirme göz önüne alınarak skorlama yapılmaktadır. Patolojik derecelendirme içinde; nekroz, nükleus boyutu, kromatin dağılımı ve nükleol varlığı değerlendirilmektedir (6,8). Olgularımızın 5'i (%11.1) küme 1, 30'u (%66.6) küme 2 ve 10'u (%22.2) küme 3 olarak değerlendirilmiştir. VNPI'i 3-4 (Küme 1) olan olgularda lokal nüks oranı %2 iken; 5-7 olan olgularda (Küme 2) %19 ve 8-9 olan olgularda (Küme 3) % 57'dir (13). Buna göre küme 1 olgularda yalnızca lokal eksizyon yeterli olmaktadır. Küme 2 olgularda eksizyondan sonra radyoterapi eklenmesi lokal nüksü azaltmaktadır. Küme 3 olgularda ise mastektomi yapılmaktadır (6).

Bazı çalışmalarda ise nekroz varlığı ve nekroz türünün İDK'da en önemli prognostik belirleyici olduğu ortaya konmuştur. Poller ve ark. bir çalışmada İDK'ı, nekroz ve morfolojiyi temel alarak; komedo, nonkomedo nekrozlu ve nekrozsuz olarak 3 gruba ayırmışlardır. Komedo nekrozlu hastalarda 7 yıllık hastaliksiz sağkalım %82, nonkomedo nekrozlu olgularda %85 ve nekrozsuz olgularda %94 olarak bulunmuştur. Bu araştırmacılar İDK'da nekroz varlığının kötü prognostik belirleyici olduğunu ve bu olgularda rekürrens oranının yüksek, sağaltım sonrası hastaliksiz sağ kalım oranının ise düşük olduğunu ileri sürmüşlerdir (3). Olgularımızda da benzer şekilde nekroz varlığı ile VNPI ve nükleer derece arasında istatistiksel olarak

anlamli bir ilişki görülmüştür ($p < 0.05$, Ki-kare). Ancak nekroz varlığı ile ÖR, PR ve c-erbB-2 protein ekspresyonu arasında ilişki görülmemiştir.

Bu histopatolojik sınıflamaların yanısıra, pek çok tümörde olduğu gibi kimi biyolojik belirleyicilerin de İDK'da yüksek riskli hastaların belirlenmesi ve sağaltım seçiminde yararlı olacağı düşünülmektedir. Bu belirleyicilerin ortaya konması için çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

İnvaziv meme kanserlerinde ÖR ve PR ekspresyonunun prognostik önemleri oldukça iyi bilinmektedir. İDK'da yapılan çalışmalarda ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. Leal ve ark.'nın bir çalışmasında; yüksek dereceli İDK'da ÖR ekspresyonu olmadığı gösterilmiştir. Ancak ÖR ekspresyonu ile İDK'un histolojik türü arasında ilişki bulunamamıştır. Aynı çalışmada c-erbB-2 ekspresyonunun yüksek dereceli İDK'da fazla olduğu bulunmuştur (1).

Karayiannakis ve ark.'nın çalışmasında da nükleer pleomorfizmi belirgin olan ve daha az differansiye tümörlerde ÖR ekspresyonunun düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca nonkomedo İDK'da da; komedo nekroz içeren karsinomlara göre daha yüksek ÖR ekspresyonu olduğu bildirilmiştir (14).

Az differansiye ve yüksek dereceli İDK'da ÖR ekspresyonu yanısıra PR ekspresyonunun da düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bobrow ve ark. az differansiye İDK'da proliferasyon oranının ve c-erbB-2 ekspresyonunun yüksek olduğunu, ancak bu tümörlerde PR ekspresyonu olmadığını ileri sürmüşlerdir (15). Yine Bobrow ve ark.'nın 105 İDK olgusunda yaptıkları bir çalışmada; yaygın nekroz ve nükleer derecesi yüksek olan olgularda c-erbB-2 ekspresyonu ve proliferasyon oranı yüksek olarak bulunmuştur. Buna karşılık nekrozu çok az olan ya da olmayan ve nükleer derecesi düşük olan olgularda PR ekspresyonunun yüksek olduğu gösterilmiştir (16). Bununla birlikte literatürde ÖR ve PR ile ilgili farklı sonuçlar da bildirilmektedir. Zafrani ve ark.'nın bir çalışmasında ÖR ve PR ekspresyonunun tümör differansiyasyonu ve histolojik türle ilişkisi olmadığı bildirilmiştir (17).

Kendi çalışmamızda yer alan olguların büyük bir kısmı kombine tipte olduğu için histolojik tiplere göre ayırım yapılmamıştır. ÖR ve PR ekspresyonu ile VNPI, nükleer derece ve nekroz varlığı arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

İntraduktal karsinomlarda c-erbB-2 ekspresyonunun; nükleer derecesi yüksek olan az differansiye ve agresif davranışlı tümörlerde belirgin olarak yüksek olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Kanthan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; yüksek dereceli, VN küme 2 ve 3 olan olgularda c-erbB-2 ekspresyonunun yüksek olduğu, VN küme 1 olgularda ise c-erbB-2 ekspresyonu olmadığı gösterilmiştir (18).

Tümör boyutu fazla olan, daha agresif davranış gösteren ileri olgularda c-erbB-2 ekspresyonunun yüksek olduğu ve İDK'nın sınıflamasında bu belirleyicinin de kullanılabileceği düşünülmektedir (2). Inoji ve ark. komedo tür nekroz içeren olgularda c-erbB-2 ekspresyonunun; daha iyi gidişli kribriform-mikropapiller tiplere göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Solid türde ise c-erbB-2 ekspresyonu bu iki grubun arasında yer almaktadır (19).

Zafrani ve ark.'nın çalışmasında da az differansiye İDK'da c-erbB-2 ekspresyonunun daha fazla olduğu gösterilmiştir (17).

Kendi çalışmamızda da; VNPİ ve nükleer derecesi yüksek olan olgularda c-erbB-2 ekspresyonu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$, Ki-kare). Ancak c-erbB-2 ekspresyonu ile nekroz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Ayrıca çalışmamızda; ÖR ve PR arasında istatistiksel olarak anlamlı ve doğru orantılı korelasyon görülmüştür ($p = 0.002$, $r = 0.44$; Spearman). Bu bulgular kaynaklar ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir (20). C-erb B2 ekspresyonu ile ÖR ve PR ekspresyonu arasında ters orantılı bir korelasyon izlenmekle birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

İntraduktal karsinomların prognozunun belirlenmesi ve sağaltım seçiminde VNPİ yanısıra çeşitli biyolojik belirleyiciler de önem taşımaktadır. Bu belirleyicilerden biri olan c-erbB-2 proteininin, İDK'da daha agresif davranışla ilişkili olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır. Ancak bu belirleyicilerin prognostik önemlerinin belirlenmesi için daha geniş dizilerde ve izlemi tam olan hastalarda yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Leal CB, Schmitt FC, Bento MJ, Maia NC et al. Ductal carcinoma in-situ of the breast. Histologic categorization and its relationship to ploidy and immunohistochemical expression of hormone receptors, p53 and c-erbB-2 protein. *Cancer* 1995; 75(8): 2123-31.
2. Mack L, Kerkvliet N, Doig G, O'Malley FP. Relationship of a new histological categorization of ductal carcinoma in situ of the breast with size and the immunohistochemical expression of p53, c-erbB-2, bcl-2 and ki-67. *Hum Pathol* 1997; 28(8): 974-9.
3. Poller DN, Silverstein MJ, Galea M, Locker AP et al. Ideas in pathology. Ductal carcinoma in situ of the breast: a proposal for a new simplified histological classification association between cellular proliferation and c-erbB-2 protein expression. *Mod Pathol* 1994; 7(2): 257-62.
4. Silverstein MJ, Cohan BF, Gierson ED, Furmanski M et al. Duct carcinoma in situ: 227 cases without microinvasion. *Eur J Cancer* 1992; 28(2-3): 630-4.
5. Hughes KS, Lee AK, Smith BL. Controversies in the treatment of ductal carcinoma in situ. *Surg Clin North Am* 1996; 76(2): 243-65.
6. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996; 77(11): 2267-74.
7. Bose S, Lesser ML, Norton L, Rosen PP. Immunophenotype of intraductal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120(1): 81-5.
8. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1995; 345: 1154-7.
9. Chambers JT, Carcangiu ML, Voynick IM, Schwartz PE. Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patient with endometrial carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 255-60.
10. Bigsby R, Aixin L, Bomalaski J, Stehman FB et al. Immunohistochemical study of Her 2/neu, Epidermal Growth factor receptor and steroid receptor expression in normal and malignant endometrium. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 95-100.
11. Canda T. Memenin in situ duktal karsinomlarında patoloji raporu. *Tr Ekopatol Derg* 1999; 5(3-4): 87-90.
12. Sloane JP, Amendoeria I, Apostolikas N, Bellocq JP et al. Consistency achieved by 23 European pathologists in categorizing ductal carcinoma in situ of the breast using five classifications. European Commission Working Group on Breast Screening Pathology. *Hum Pathol* 1998; 29(10): 1056-62.
13. Tavassoli FA. Pathology of the Breast. Stamford, Connecticut: Appleton and Lange; 1999: 300-1.
14. Karayiannakis AJ, Bastounis EA, Chatzigianni EB, Makri GG et al. Immunohistochemical detection of oestrogen receptors in ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22(6): 578-82.
15. Bobrow LG, Happerfield LC, Gregory WM, Springall RD et al. The classification of ductal carcinoma in situ and its association with biological markers. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11(3): 199-207.

16. Bobrow LG, Happerfield LC, Gregory WM, Millis RR. Ductal carcinoma in situ: assessment of necrosis and nuclear morphology and their association with biological markers. *J Pathol* 1995; 176(4): 333-41.
17. Zafrani B, Leroyer A, Fourquet A, Laurent M et al. Mammographically-detected ductal in situ carcinoma of the breast analyzed with a new classification. A study of 127 cases: correlation with estrogen and progesterone receptors, p53 and c-erbB-2 proteins and proliferative activity. *Semin Diagn Pathol* 1994; 11(3): 208-14.
18. Kanthan R, Xiang J, Magliocco AM. p53, ErbB2 and TAG-72 expression in the spectrum of ductal carcinoma in situ of the breast classified by the Van Nuys system. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124(2): 234-9.
19. Inaji H, Koyama H, Motomura K, Noguchi S. Differential distribution of ErbB-2 and pS2 proteins in ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 37(1):89-92.
20. Perin T, Canzonieri V, Massarut S, Bidoli E et al. Immunohistochemical evaluation of multipl biological markers in ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 1996; 32A(7): 1148-55.

Yazışma adresi:

Öğr. Gör. Uzm. Dr. Sermin ÖZKAL
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı
35340 İnciraltı/İZMİR
Tel: 0-232-2777777-3447
Faks: 0-232-2777274
e-mail: sozkal@superonline.com

Duktal hiperplazi, karsinoma in situ ve invaziv meme kanserlerinde ER, PR, Ki-67, p53 ve HER-2/neu'nin önemi*

*The role of ER, PR, Ki-67, p53 and HER-2/neu in ductal hyperplasia, ductal carcinoma in situ and infiltrating ductal carcinoma of the breast**

Necmettin Özdemir¹ Yamaç Erhan² Osman Zekioglu¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Bornova-İzmir

²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Manisa

Özet

Giriş ve amaç: Bu çalışmada, proliferatif meme lezyonları (PML), duktal karsinoma insitu (DCIS) ve invaziv duktal karsinom (IDC) örneklerinde östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), p53, c-erb-B2 ve Ki-67'nin immun dokükimyasal önemi ve bu belirleyicilerin meme kanser onkogenezisindeki yeri üzerinde duruldu.

Hastalar ve yöntem: 30 proliferatif, 100 duktal karsinoma in situ ve 305 invaziv duktal karsinom tanısı almış olgulardan hazırlanan kesitlere immun dokükimyasal olarak avidin biotin-peroksidaz kompleks (ABC) yöntemi ile ER, PR, p53, c-erb-B2 ve Ki-67 uygulandı. Sonuçlar, istatistiksel olarak Fisher in ki-kare testi ve one-way Anova yöntemi ile değerlendirildi.

Bulgular: Proliferatif meme lezyonlarından duktal karsinoma in situya doğru gidişte kullanılan biyolojik belirleyicilerin değerlerinde belirgin bir artış saptandı. ER değerleri, PML (%4.46) ile IDC (histolojik derece 2) (%12.63) arasında anlamlı bir fark vardı ($p<0.05$). PR ile diğer parametreler arasındaki ilişkilere bakıldığında PML (%3.9) ile DCIS (derece 1) (%11) arasında istatistiksel bir artış vardı ($p<0.05$). p53 değerleri PML'de (%1.2) ile IDC (nükleer derece 3) (%18.68) arasında anlamlı bir ilişki olmasına karşın diğer alt türler arasında bir ilişki saptanmadı. c-erb-B2 açısından PML (%14.16) ile DCIS (%54.48), PML ile IDC (%37.05) arasında anlamlı fark izlendi. Ki-67, PML'de (%2.3) ile IDC (%14.07), DCIS (derece 2)

Summary

Objective/purpose: The purpose of this study was to determine the role of ER, PR, p53, c-erb-B2 and Ki-67 in breast cancer oncogenesis studying immunohistochemically the proliferative breast lesions (PBL), ductal carcinoma in situ (DCIS) and infiltrating ductal carcinoma (IDC).

Patient and method: Immunohistochemical analysis with avidin-biotin-peroxidase complex was performed for ER, PR, p53 c-erb-B2 and Ki-67 in a series of 30 cases of proliferative breast lesions, 100 cases of ductal carcinoma in situ and 305 cases of infiltrating ductal carcinoma. Statistical analysis was carried out using chi-square test and one-way Anova method.

Results: In this study, the value all of the markers increased from PBL to DCIS. ER and PR expression were statistically significant between PBL (4.46%) and IDC (Histological grade 2) (12.63%) ($p<0.05$), and PBL(3.9%) and DCIS(HG 1) (11%) ($p<0.05$), respectively. p53 expression had significant association between PBL (1.2%) and IDC (nuclear grade 3) (18.68 %) ($p<0.05$), although there was no correlation with the other histologic subtypes. c-erb-B2 overexpression was significant between PBL (14.16 %)and DCIS (54.48 %) also PBL with IDC (37.05 %) ($p<0.05$). Ki-67 proliferative index was significant between PBL (2.3%) with IDC (14.07 %), IDC (HG 3) (18.37%) with

* Bu çalışma yapılan EOG Meme Kanseri Sempozyumu (7-8 Nisan 2000, İzmir)'nda birincilik ödülü almıştır.

* First prize at EOG Mammory Cancer Symposium (7-8 April, 2000, İzmir).

(%5.69) ile IDC (HD 3) (%18.37) ve IDC (HD1) (%3.83) ile IDC (HD2) (%12) arasında istatistiksel olarak anlamlılık görüldü.

Sonuç: PML'de c-erb-B2'nin varlığı, meme kanser onkogenezinin erken evresinde; p53'ün ise DCIS'lerde ve IDC'larda (HD 3) en yüksek düzeyde olması karsinogenezin geç evresinde rol aldıklarını, ayrıca c-erb-B2 ve p53'ün yüksek dereceli DCIS'lerde yüksek oranda pozitifliği agresif davranışı göstermektedir. ER ve PR'nin karsinogenezin gelişiminde anlamlı bir yeri olmadığı düşünülmektedir. Ki-67 değerlerinin de tümör derecesi ve progresyonu ile bağlantılı olduğu görüşüne varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Proliferatif meme lezyonu, duktal karsinoma in situ, invaziv duktal karsinom, biyolojik belirleyiciler

İnvaziv meme kanserlerinde onkogen ekspresyonunda artma, tümör suppressör genlerin fonksiyonlarında eksilme, hücre siklus protein ekspresyonunda artma ve de östrojen ve progesteron reseptör değişikliklerine ilişkin pek çok çalışma yapılmıştır (1-7). Bu değişikliklerden bir kısmının klinik davranış ile ilişkisinin gösterilmesinden sonra, bunların meme kanser patogenezinde ve progresyonunda önemli rollere sahip olabileceği düşünülmüştür (5,8,9). Gerçektende insan kanserleri üzerinde yapılan moleküler analizler progresyonun onkogen ve tümör suppressör gen mutasyonları ile sağlandığı gösterilmiştir (4,10,11,12). Kuşkusuz tümör progresyonu sırasında moleküler değişikliklerin sayısında bir artma olmaktadır, ancak bu değişikliklerden bir kısmı meme kanser onkogenezinin erken evrelerinde ortaya çıkabilir. Moleküler düzeydeki değişikliklerin saptanması patogenezi anlamamızda önemli olabileceği gibi, preinvaziv meme lezyonlarının riskini değerlendirmemize de yardım edebilir. Karsinoma in situ'da, özellikle komedo türü duktal karsinoma in situ'larda bir çok onkogen ve tümör suppressör genin değişikliğe uğramış ekspresyonlarının varlığı bildirilmiştir (13,14). Memenin duktal hiperplazilerinde bu konuya ilişkin çalışmaların az olduğu görülmektedir (15,16). Alışıl gelmiş duktal hiperplazilerde bu genlerdeki değişikliklere ilişkin bulgular, bu lezyonların meme kanser onkogenezi spektrumunun bir parçası olabileceğini düşündürmekle birlikte konu kesin olarak aydınlığa kavuşmamıştır. Çalışmamızda hormon reseptör pozitivitesi, c-erbB-2 ve p53 ekspresyonu ve de hücre siklus proteinlerinden olan Ki-67'nin duktal hiperplazi, duktal karsinoma in situ ve invaziv meme kanserlerindeki yerini değerlendirmeye çalıştık.

DCIS (low grade) (5.69%) and IDC (HG 1) with (3.83%) with IDC (HG 2)(12%).

Conclusions: c-erb-B2 overexpression in PBL and p53 expression in high values in DCIS and IDC indicate their role in early stage and late stage of the breast cancer oncogenesis, respectively. Also the expression of c-erb-B2 and p53 in high grade DCIS are important findings that symbolize the aggressive behavior of these tumors. We suggest ER and PR are not involved in carcinogenesis of the breast tumors. Ki-67 index implies its relation with tumor grade and progression.

Key words: Proliferative breast lesion, ductal carcinoma in situ, infiltrating ductal carcinoma, biological markers

Hastalar ve yöntemler

Bu çalışmada duktal hiperplazi, duktal karsinoma in situ ve invaziv duktal karsinomlu hastalardan elde edilen 435 örnek üzerinde çalışıldı. Bu örnekler eksizyon, kadranektomi ya da mastektomi uygulanan hastalardan elde edildi.

Her hasta için, hazırlanmış olan slaytların tümü gözden geçirildi. Lezyonu tanımlayıcı parafin bloklar immün dokü kimyası için seçildi. İmmunhistoşimi için, avidin-biotin peroksidaz kompleks (ABC) yöntemi uygulandı.

Kullanılan primer antikorlar: Östrojen reseptör, clone ER ID5, dülüsyon 1/50 (DAKO); progesteron reseptör, clone AT 4.14, dülüsyon 1/30 (DAKO); p53 proteini, clone DO-7, dülüsyon 1/100, Ki-67, CLONE MIB-1, dülüsyon 1/100 (DAKO) ve c-erbB-2 dülüsyon 1/100.

Duktal hiperplazi lezyonlarının klasifikasyonunda ise Page (17) ve ark.'nın ileri sürdüğü kriterler esas alındı. Duktal karsinoma in situ'larda (DCIS) lezyonlar 3 alt küme içinde değerlendirildi: Düşük dereceli, ara ve yüksek dereceli. Histolojik alt kümelerin değerlendirilmesinde nükleer derece ve nekrozun varlığı ya da yokluğuna bakıldı (18).

İnvaziv kanserlerin tümünde dünya sağlık organizasyonunun meme tümörlerinin histolojik klasifikasyonuna göre histolojik tanımlara gidildi. İnvaziv komponentin en az 4 katı oranda intraduktal karsinom içerenler invaziv duktal karsinomlar intraduktal komponenti belirgin invaziv duktal karsinom şeklinde özel bir küme içinde değerlendirildi. Histolojik derece Bloom ve Richardson yöntemine göre yapıldı (19, 20).

İmmun histokimyasal sonuçların skorlanması: Neoplastik hücrelerin nükleus boyanmaları ER, PR, p53 ve Ki-67'de + olarak kabul edildi c-erbB-2 için tümör hücre membranlarının boyanması + olarak değerlendirildi. Tümör alanındaki pozitif hücre sayıları semî kantitatif olarak değerlendirildi (21).

Skorlamada pozitif boyanan hücrelerin total oranına bakıldı: Böylece boyanma oranı - (< %10 pozitif neoplastik hücreler), + (%10-30 pozitif neoplastik hücreler), ++ (%30-70 pozitif neoplastik hücreler) ve +++ (> %70 pozitif neoplastik hücreler) olarak değerlendirildi..

İstatistiksel Değerlendirme: İstatistiksel değerlendirmede anlamlı sonuçları ortaya koymak için One Way Anova ve Fisher'in chi square testi uygulandı. $p < 0.5$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmadaki değerlendirmeler 30 proliferatif meme lezyonu, 100 duktal karsinoma in situ ve 305 invaziv duktal karsinom (Resim 1-3) örneğini içeriyordu. Söz konusu örneklerde, c-erbB-2 (Resim 4), Ki-67 (Resim 5), ER (Resim 6), PR (Resim 7), ve p53'ün (Resim 8) görülme oranına ilişkin özellikler Tablo I'de belirtildi. Bu tabloya bakıldığında ER, PR, p53, c-erbB-2 ve Ki-67 nin proliferatif meme lezyonlardan (PML) duktal karsinoma in situ'ya (DCIS) doğru gidişte belirgin bir artma gösterdiği saptandı, istatistiksel anlamlılık PR ($p < 0.05$), p53 ($p < 0.05$), c-erbB-2 ($p < 0.001$) ve Ki-67 ($p < 0.001$)'de görüldü. Ayrıca p53 ve c-erbB-2 ile Ki-67 proliferatif indeksi arasında pozitif bir korelasyon gözlemlendi ($p < 0.001$).

Belirleyicilere ilişkin boyanma yüzdeleri ile kümeler arasındaki ilişki Tablo II ve III'te gösterildi. c-erbB-2'de en yüksek boyanma oranı DCIS'larda (%55.87) görülür iken, Ki-67'de aynı oranın karsinogenezisin gelişim sürecinde sürekli artmıştır (Tablo II). Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo III). ER ve PR değerleri de PML'lere oranla DCIS ve invaziv meme kanserlerinde (IDC) artış gösterdi. Ancak anlamlılık PML ile DCIS ve IDC arasında idi (Tablo III, $p < 0.05$).

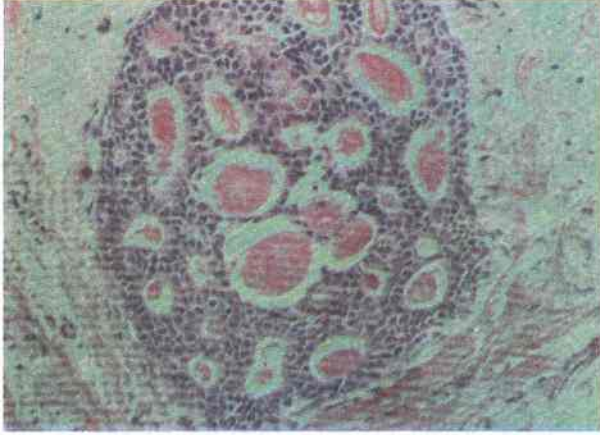
PML ve malign meme lezyonlarında boyanan hücrelerin ortalama yüzde değerlerine ilişkin ayrıntılar Tablo IV ve V'de belirtildi. c-erbB-2'nin görülme oranı PML'de %14.16, DCIS'de %54.48, IDC'de %37.05, intraduktal komponenti belirgin invaziv duktal karsinomların DCIS kompo-

nentlerinde (DCIS+) %56.83, intraduktal komponenti belirgin invaziv duktal karsinomların invaziv alanlarında (IDC+) %57.77 olarak saptandı. Proliferatif meme lezyonundan invaziv duktal karsinoma giden süreç içindeki artışların tümünde istatistiksel bir anlamlılık vardı. Ayrıca Ki-67'de PML ile IDC ($p < 0.001$) ve de IDC ile DCIS+ arasında fark saptandı ($p < 0.05$). Ancak c-erbB-2 ve Ki-67 değerleri DCIS+'de daha çok idi, ancak DCIS ile DCIS+ arasında istatistiksel bir fark gözlenmedi. Östrojen reseptör ile lezyonlar arasındaki ilişkilerde; PML ile intraduktal komponenti belirgin invaziv duktal karsinomun invaziv ve in situ komponentleri arasındaki ilişkiler anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

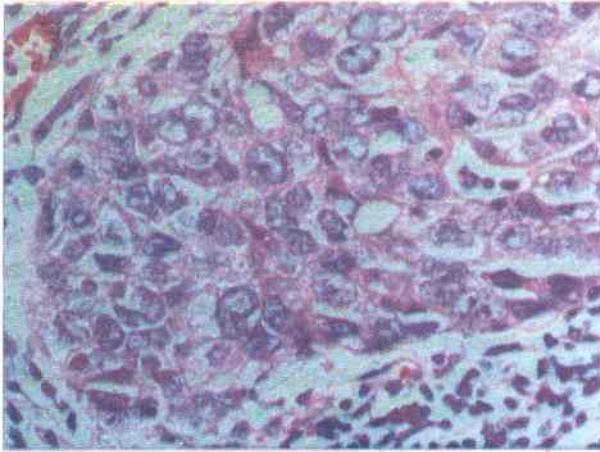
Proliferatif meme hastalığı, DCIS'nin alt kümeleri ve invaziv duktal karsinomun histolojik dereceleri ile belirleyiciler arasındaki ilişkiler Tablo VI ve VII'de gösterildi. Bu tabloya bakıldığında c-erbB-2 açısından PML ve DCIS- (derece 1) arasında anlamlı bir farkın söz konusu olmadığı görüldü. Buna karşın PML ile DCIS (derece 2 ve 3) arasında anlamlı bir ilişki gözlemlendi (sıra ile $p < 0.01$ ve $p < 0.001$). IDC (HD 1) ile PML arasındaki artış anlamlı değildi. Ancak PML ile IDC (HD 2 ve 3) arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sıra ile $p < 0.05$, $p < 0.01$). DCIS (derece 3) ile IDC (HD-1 ve 2) arasında da anlamlılık gözlemlendi ($p < 0.001$, $p < 0.05$). Invaziv duktal karsinom alanlarında histolojik derece 1'lerdeki artış PML'ye kıyasla anlamlı değildi. Sadece PML invaziv duktal karsinom (derece 2 ve 3) ile kıyaslandığında invazyon alanlarında boyanan hücre sayısındaki artışın anlamlı olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$, $p < 0.01$). Ki-67 açısından olaya bakıldığında PML ile DCIS (derece 3) ve de PML ile IDC (HD-2 ve 3) arasında anlamlı sonuçlar alındı. Duktal karsinoma in situ'nun (derece 2)'si ile IDC (HD-1) arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. IDC (HD-3) ile DCIS (derece 2), IDC (HD-1) ve IDC (HD-2) arasında anlamlılık vardı ($p < 0.001$, $p < 0.05$, $p < 0.001$).

ER değerleri ile lezyonlar arasındaki ilişkiler sadece bir lezyonda anlam taşıyordu. Bu da PML ile invaziv duktal karsinom histolojik derece 2 arasında idi ($p < 0.05$). PR ile parametreler arasındaki ilişkilere bakıldığında PML ile DCIS (derece 1) arasında istatistiksel bir artış vardı ($p < 0.05$). p53 değerleri tüm alt kümeler için anlamsızdı.

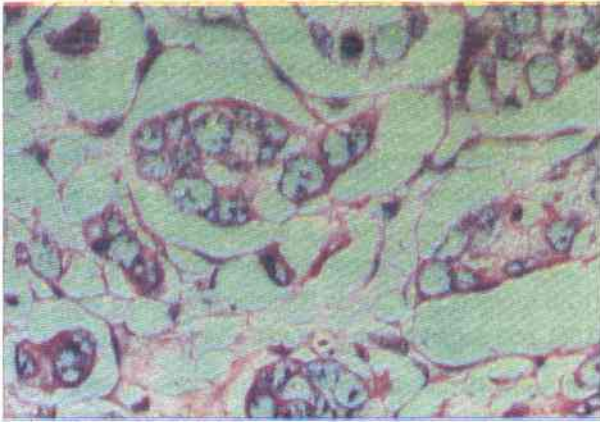
PML'u, DCIS'nun alt kümeleri ve IDC'ların nükleus derecesi açısından alt kümeleri ile c-erbB-2, Ki-67, ER, PR ve p53 arasındaki ilişkiler Tablo VIII ve IX'da gösterildi.



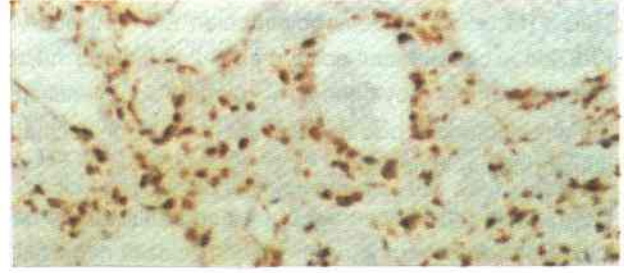
Resim 1. Düşük dereceli duktal karsinoma in situ (Derece 1, kribriform tür, H+E x 200).



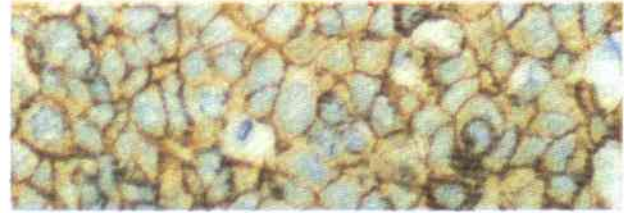
Resim 2. Yüksek dereceli duktal karsinoma in situ (Derece 3, solid tür, H+E x 400).



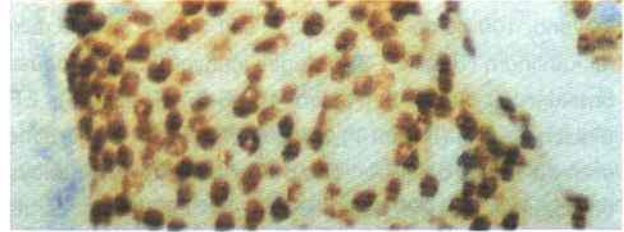
Resim 3. İnvaziv duktal karsinom (H+E x 400).



Resim 4. İnvaziv duktal karsinomda c-erbB-2 ile diffüz membranöz boyanma özelliği (immün peroksidaz x 400).



Resim 5. İnvaziv duktal karsinomda Ki-67 ile nükleer boyanma (immün peroksidaz x 200).



Resim 6. Duktal karsinoma in situda ER (östrojen reseptörü) ile diffüz nükleer boyanma (immün peroksidaz x 400).



Resim 7. İnvaziv karsinomda PR (progesteron reseptörü) ile diffüz nükleer boyanma (immün peroksidaz x 400).



Resim 8. İnvaziv duktal karsinomda p53 ile diffüz nükleer boyanma ve nonneoplastik duktusta p53 negatifliği (immün peroksidaz x 200).

Tablo I. Proliferatif meme lezyonu (PML), duktal karsinoma in situ(DCIS) ve invaziv duktal karsinom (IDC) olgularında ER, PR, p53, c-erbB-2, Ki-67'nin immun dokukimyasal olarak pozitif ve negatif boyanma yüzdeleri ile istatistiksel (chi square testi) sonuçları.

	ER		PR		p53		C-erbB-2		Ki-67	
	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
PML	23	7	24	6	29	1	16	14	27	3
(30 olgu)	%76,7	22,3	%80	%20	%96,7	%3,3	%53,3	%46,7	%90	%10
DCIS	54	46	52	48	75	25	9	91	43	57
(100 olgu)	%54	%46	%52	%48	%75	%25	%9	%91	%43	%57
IDC	172	133	178	127	236	69	92	213	112	193
(305 olgu)	%56,4	%43,6	%58,4	%41,6	%77,4	%22,6	%30,2	%69,8	%36,7	%63,3
			p<0,05		p<0,05		p<0,001		p<0,001	
							p53 -		161	179
									%37,0	%41,1
							p53 +		21	74
									%4,8	%17,1
									p<0,001	
							c-erbB-2 -		56	61
									%12,9	%14,0
							c-erbB-2 +		126	192
									%28,9	%44,2
									p<0,001	

Tablo II. 435 olguda ER, PR, p53, c-erbB-2, Ki-67'nin immun dokukimyasal olarak ortalama boyanma yüzdeleri ve yaş dağılımı.

		C-erbB-2	Ki-67	ER	PR	p53	YAŞ
PML	Ortalama	14,1667	2,3000	4,4667	3,9667	1,2667	50,7667
(30 olgu)	Std. sapma	17,6695	2,9143	8,9432	8,8531	2,9117	7,2762
DCIS	Ortalama	55,8700	9,0200	20,9000	17,5800	8,4300	48,7600
(100 olgu)	Std. sapma	37,0241	6,1035	29,7299	25,4055	15,3973	9,7423
IDC	Ortalama	41,0623	14,0754	20,5148	18,4361	9,3508	51,4158
(305 olgu)	Std. sapma	38,9354	14,7843	29,0631	26,9248	19,6895	11,8960
Total	Ortalama	42,6115	12,1011	19,4966	17,2414	8,5816	50,7575
(435 olgu)	Std. sapma	38,6464	13,1809	28,5555	25,9514	18,1746	11,2010

Tablo III. Tablo II'de yer alan 435 olgudaki immun işaretleyici yüzde değerlerinin istatistiksel olarak (One Way Anova ile) birbirleri ile ilişkisi ve anlamlılık dereceleri.

	C-erbB-2	Ki-67	ER	PR	p53
PML-DCIS	p<0,001	p<0,05	p<0,05	p<0,05	-
PML-IDC	p<0,01	p<0,001	p<0,005	p<0,005	-
DCIS-IDC	p<0,01	p<0,01	-	-	-

Tablo IV. İntraduktal komponenti belirgin invaziv duktal karsinomlar ile diğer histolojik tiplerin ortalama immün dokü kimyasal sonuçları.

		C-erbB-2	Ki-67	ER	PR	p53
PML	Ortalama	14,1667	2,3000	4,4667	3,9667	1,2667
(30 olgu)	Std. Sapma	17,6695	2,9143	8,9432	8,8531	2,9117
DCIS	Ortalama	54,4878	8,9024	12,6341	14,8293	8,6098
(41 olgu)	Std. Sapma	39,0801	5,9950	24,8845	22,3035	16,1135
IDC	Ortalama	37,0528	14,9878	19,3455	17,7642	8,6179
(246 olgu)	Std. Sapma	37,6823	15,7380	28,9457	26,8427	19,2278
DCIS+	Ortalama	25,8305	9,1017	26,6441	19,4915	8,3051
(59 olgu)	Std. Sapma	35,8359	6,2276	31,6188	27,3782	15,0187
IDC+	Ortalama	57,7797	10,2712	25,3898	21,2373	12,4068
(59 olgu)	Std. Sapma	39,9401	9,0073	29,2922	27,3164	21,4123
Total	Ortalama	42,6115	12,1011	19,4966	17,2414	8,5816
(435 olgu)	Std. Sapma	38,6464	13,1809	28,5555	25,9514	18,1746

PML : Proliferatif meme lezyonu

DCIS : Duktal karsinoma insitu

IDC : İnvaziv duktal karsinom

DCIS+: İntraduktal komponenti belirgin invaziv duktal karsinomun Duktal karsinoma insitu alanları

IDC+ : İntraduktal komponenti belirgin invaziv duktal karsinomun İnvaziv duktal karsinom alanları

Tablo V. Tablo-IV'deki sonuçların istatistiksel anlamlılığı.

		C-erbB-2	Ki-67	ER	PR	p53
PML DCIS		P<0,001	-	-	-	-
PML IDC		P<0,05	P<0,001	-	-	-
PML DCIS+		P<0,001	-	P<0,05	-	-
PML IDC+		P<0,001	-	P<0,05	-	-
IDC DCIS+		P<0,01	P<0,05	-	-	-
IDC IDC+		P<0,01	-	-	-	-

Tablo VI. Proliferatif meme lezyonları, duktal karsinoma in situ'nun subgrupları ve invaziv duktal karsinomun histolojik derecelerine göre immün dokü kimyasal özelliklerinin dağılımı.

Histolojik derece		C-erbB-2	Ki-67	ER	PR	p53
PML	Ortalama	14,1667	2,3000	4,4667	3,9667	1,2667
(30 olgu)	Std. Sapma	17,6695	2,9143	8,9432	8,8531	2,9117
DCIS-1	Ortalama	40,6250	5,2500	20,6250	11,0000	0,0000
(8 olgu)	Std. Sapma	40,0390	2,4928	24,2660	16,2832	0,0000
DCIS-2	Ortalama	50,5581	5,6977	21,4651	17,7674	4,4279
(43 olgu)	Std. Sapma	38,4375	4,5905	26,6488	23,9452	8,6466
DCIS-3	Ortalama	63,0204	12,5510	20,4490	18,4898	13,1229
(49 olgu)	Std. Sapma	34,4163	5,7011	33,3948	27,9778	19,3929
IDC-HD1	Ortalama	15,0000	3,8333	30,1250	30,6250	8,333E-02
(24 olgu)	Std. Sapma	22,6984	4,8782	32,8267	33,7611	0,2823
IDC-HD2	Ortalama	40,6424	12,0000	24,5629	19,5166	6,9470
(151 olgu)	Std. Sapma	37,1651	11,8654	30,2815	26,7903	15,9536
IDC-HD3	Ortalama	46,3615	18,3769	14,0385	14,9308	13,8538
(130 olgu)	Std. Sapma	41,4690	17,4339	25,5641	25,0844	23,9677
Total	Ortalama	42,6115	12,1011	19,4966	17,2414	8,5816
(435 olgu)	Std. Sapma	38,6464	13,1809	28,5555	25,9514	18,1746

Tablo VII. Tablo-VI'deki değerlerin istatistiksel olarak anlam taşıyan sonuçları.

	C-erbB-2	Ki-67	ER	PR	p53
PML DCIS (Low grade-1)	-	-	-	p<0,05	-
PML DCIS (İntermedier-2)	p<0,01	-	-	-	-
PML DCIS (High Grade-3)	p<0,001	p<0,05	-	-	-
PML-IDC (HD-2)	p<0,05	p<0,05	p<0,05	-	-
PML-IDC (HD-3)	p<0,01	p<0,01	-	-	-
DCIS (İntermedier-2)-IDC(HD-1)	p<0,05	-	-	-	-
DCIS (İntermedier-2)-IDC(HD-3)	-	p<0,01	-	-	-
DCIS (High grade-3)-IDC(HD-1)	p<0,001	-	-	-	-
DCIS (High grade-3)-IDC(HD-2)	p<0,05	-	-	-	-
IDC(HD-1) - IDC(HD-3)	p<0,05	p<0,05	-	-	-
IDC(HD-2) - IDC(HD-3)	-	p<0,01	-	-	-

Tablo VIII. Proliferatif meme lezyonları, duktal karsinoma in situ'nun alt türleri ve invaziv duktal karsinomun nükleer derecelerine göre immün dokükimyasal özelliklerinin dağılımı.

Nükleer Derece	C-erbB-2	Ki-67	ER	PR	p53	
PMD	Ortalama	14,1667	2,3000	4,4667	3,9667	1,2667
(30 olgu)	Std. Sapma	17,6695	2,9143	8,9432	8,8531	2,9117
DCIS-1	Ortalama	40,6250	5,2500	20,6250	11,0000	,0000
(8 olgu)	Std. Sapma	40,0390	2,4928	24,2660	16,2832	,0000
DCIS-2	Ortalama	50,5581	5,6977	21,4651	17,7674	4,6279
(43 olgu)	Std. Sapma	38,4375	4,5905	26,6488	23,9452	8,6466
DCIS-3	Ortalama	63,0204	12,5510	20,4490	18,4898	13,1429
(49 olgu)	Std. Sapma	34,4163	5,7011	33,3948	27,9778	19,3929
IDC-ND1	Ortalama	24,0698	5,8837	27,6512	24,2791	2,3023
(43 olgu)	Std. Sapma	33,5987	8,0806	31,0398	32,0924	9,5632
IDC-ND2	Ortalama	38,9353	14,0547	20,2239	18,2786	8,0249
(201 olgu)	Std. Sapma	38,1691	14,2022	28,6666	25,7304	17,3475
IDC-ND3	Ortalama	60,0492	19,9180	16,4426	14,8361	18,6885
(61 olgu)	Std. Sapma	38,0239	17,5103	28,5012	26,5996	27,6939
Total	Ortalama	42,6115	12,1011	19,4966	17,2414	8,5816
(435 olgu)	Std. Sapma	38,6464	13,1809	28,5555	25,9514	18,1746

Tablo IX. Tablo-VIII'deki değerlerin istatistiksel olarak anlam taşıyan sonuçları.

	C-erbB-2	Ki-67	ER	PR	p53
PML-DCIS(İntermedier-2)	p<0,05	-	-	-	-
PML-DCIS(High Grade-3)	p<0,001	p<0,05	-	-	-
PML-IDC (ND-2)	-	p<0,01	-	-	-
PML-IDC (ND-3)	p<0,001	p<0,001	-	-	p<0,05
DCIS(İntermedier-2) -IDC (ND-2)	-	p<0,05	-	-	-
DCIS(İntermedier-2) -IDC (ND-3)	-	p<0,001	-	-	p<0,05
DCIS(High grade-3) -IDC (ND-1)	p<0,001	-	-	-	-
DCIS(High grade-3) -IDC (ND-2)	p<0,01	-	-	-	-
IDC (ND-1) - IDC (ND-2)	-	p<0,05	-	-	-
IDC (ND-1) n IDC (ND-3)	p<0,001	p<0,001	-	-	p<0,01
IDC (ND-2) n IDC (ND-3)	p<0,05	-	-	-	p<0,01

Sonuçta c-erbB-2'nin proliferatif meme lezyonlarından invaziv duktal karsinom nükleer derece 3'e dek giden süreç içinde artma gösterdiği ve bu artmanın PML ile DCIS (derece 2 ve 3) ile anlamlılık taşıdığı saptandı ($p < 0.05$ ve $p < 0.001$). Tablo VIII'e bakıldığında invaziv karsinom modellerinde nükleer derece 1'den 3'e doğru boyanma oranlarının duktal karsinoma in situ örneklerinden bağımsız olarak artmaktadır. Ancak PML ile IDC (ND-3) arasında istatistiksel bir anlamlılık vardı ($p < 0.001$). DCIS (derece 2)'nin boyanma oranları IDC (ND-2 ve 3)'a yakındı ve aralarında herhangi bir anlamlılık saptanmadı. DCIS (derece 3) ile IDC (ND-1 ve 2) arasında ters bir korelasyon saptandı ($p < 0.001$ ve $p < 0.01$). IDC'nin nükleer dereceye göre alt kümeleri göz önüne alındığında nükleer derece 1 ile 3 ve nükleer derece 2 ile 3 arasında anlamlı ilişkilerin var olduğu gözlemlendi ($p < 0.001$ ve $p < 0.05$). Bu da nükleer derecenin histolojik dereceye göre daha güvenilir olduğunu ortaya koydu. Değişik meme lezyonları ile Ki-67 arasındaki ilişkilere baktığımızda PML ile DCIS (derece 3) arasında anlamlı bir ilişki gözlemlendi. PML ile IDC (ND-2 ve 3) ile yine anlamlı bir ilişki görüldü, ayrıca DCIS (derece 2) ile IDC'un (ND 2 ve 3) arasında anlamlı ilişkiler saptandı. IDC'lere bakıldığında, nükleer derece 1 ile 2 ve 3 arasında anlamlı ilişkiler vardı ($p < 0.05$ ve $p < 0.001$). Östrojen ve progesteron reseptörleri ile lezyonlar arasında anlamlı bir ilişki yoktu. p53 ile lezyonlar karşılaştırıldığında PML ile IDC (ND 3) arasında ayrıca DCIS (derece 2) ile IDC (ND 3) arasında istatistiksel anlamlılık vardı ($p < 0.05$). Ayrıca IDC (ND-1 ile 3) ve yine IDC (ND-2 ile 3) arasında p53 değerleri açısından anlamlılık söz konusu idi. Sonuçta PML'den DCIS 3'e gidildikçe p53'ün arttığı ve DCIS (derece 3'de) pik yaptığı görüldü. Benzer bulgular IDC (ND 3) de saptandı. Düşük nükleer dereceli lezyonlarda p53 pozitifliğinde belirgin bir artma görülmedi.

Tartışma

İnsan kanserlerinin moleküler analizleri hücrelerin malign yönde progresyonunda onkogen ve tümör suppressör gen mutasyonlarının rolünü ortaya koymuştur. Karsinogenezde, p53 proteininde mutasyonlarda artma ve c-erbB-2 ve k-ras gibi onkogenlerde overekspresyonlar ve de antimetastatik onkogen (nm-23)'lerde delesyonlar sıklıkla tanımlanmıştır (4,10,11,22,23). Ayrıca günümüzde sözü edilen bu onkogen ve suppressör genlerin bir kısmı prognostik belirleyiciler olarak ta kullanılmaktadır (5,8,9).

Örneğin, kolorektal kanserler karsinogenezdeki olaylar dizisinin en iyi tanımlanmış olduğu lezyonlardır ve buna ilişkin olarak yapılmış olan çalışmalarda normalden adenomatoz polip ve invaziv karsinoma progresyonda kolonik epitel hücrelerinde biriken genetik defektlerin önemli rol oynadığı açıklığa kavuşmuştur. Bu lezyonlarda yapılan çalışmalarda kanser gelişimi için 3 ila 7 genetik mutasyona gereksinim olduğu belirtilmektedir(12).

Kadınların en sık görülen malignitesi olan meme kanserlerinde, genetik değişikliklere ilişkin çalışmaların büyük bir kısmının, kanser prognozuna ve sağlıtımına yöneliktir. Duktal karsinoma in situ'dan invaziv kansere geçişe ilişkin çalışmalar, kanser progresyonuna ilişkin bilgiler verse de, progresyonu tam olarak değerlendirebilmek için, proliferatif lezyonlardan invaziv kansere geçişteki tüm değişiklikleri ele almak gerekmektedir. Kaynaklarda bu konuda yapılmış olan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Çalışmamızda proliferatif lezyonlardan invaziv kansere kadar ilerleyen olaylar dizisinde ortaya çıkabilecek genetik değişikliklere geniş açıdan bakmaya çalıştık.

Bu çalışmada non neoplastik lezyonlardan duktal karsinoma in situ'ya doğru gidişte ER, PR, p53, c-erbB-2 ve Ki-67'de belirgin bir artma görülmekle birlikte istatistiksel anlamlılığın PR, p53, c-erbB-2 ve Ki-67'de olduğu görüldü. Ayrıca p53 ve c-erbB-2 ile Ki-67 proliferatif indeksi arasında pozitif bir korelasyon saptandı ($p < 0.01$).

c-erb B-2'nin boyanma özellikleri ile kümeler arasındaki ilişkiler: Önceki yıllarda yapılmış olan çalışmalarda c-erbB-2'nin alışımlı duktal hiperplazilerde negatif olduğunu (16,24), buna karşın atipik duktal hiperplazilerde sadece bazen, karsinoma in sitularda ise %45 pozitif olduğunu (25,26) gösteren araştırmacılar c-erbB-2'nin meme kanser onkogenizinde nispeten geç dönemde rol alabileceğini düşünmüşlerdir. Ancak son bir çalışmada 130 alışılagelmiş duktal hiperplazi modelinde hafif derecede duktal hiperplazi gösteren 2 olguda olgusunda c-erbB-2 pozitifliğinin varlığı dikkat çekicidir. Çalışmamızda c-erbB-2 ekspresyonunda PML'den invaziv karsinoma gidişteki istatistiksel artış yanı sıra, PML lezyonlarında c-erbB-2'nin görülme oranının %46,7 ve boyanan hücrelerin görülme yüzdesinin %14,16 olduğu gözlenmiştir. Önceki çalışma ve bizim sonuçlarımız söz konusu onkogenin meme karsinogenezinin erken evrelerinde önemli bir rol üstlendiğini ortaya koymaktadır.

DCIS olgularında c-erbB-2 ile boyanma oranı (olgu bazında) %91, boyanan hücrelerin yüzde oranı ise %55.87'dir. Kaynaklarda DCIS olgularında c-erbB-2'nin görülme oranı %45-60 arasında değişme göstermektedir. Çalışma sonuçları kaynaklarda belirtilenin üstündedir (2,27). c-erbB-2'de PML ile DCIS 2 ve 3 arasında bir korelasyon bulunmuş olmakla birlikte, DCIS'nun alt kümeleri arasında immün dokü kimyasal bir korelasyona rastlanmamıştır. Bu sonuç c-erbB-2 ekspresyonunun DCIS alt küme değerlendirmelerinde ek bir kriter olabileceği görüşünü destekler nitelikte değildir. Ancak DCIS (derece 3)'de boyanan hücrelerin yüzde oranının IDC'lardan bile yüksek oluşu dikkat çekici önemli bir özelliktir. Daha önce yapılmış bir çalışmada da DCIS'larda invazivlere oranla c-erbB-2'nin daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır (13). Bu da bize c-erbB-2 nin yüksek düzeyde oluşunun DCIS'larda agresif davranışı simgeleyen bir özelliği olduğunu göstermektedir.

c-erbB-2 IDC alanları kendi içinde değerlendirildiğinde artışın 1'den 3'e doğru gittiği ancak bunun histolojik derece esas alınırca 1 ile 3 arasında nükleer derece esas alınırca 1 ile 3 ve 2 ile 3 arasında anlamlı olduğu görüldü. Sonuç olarak derece yükseldikçe c-erbB-2'nin görülme oranında belirgin bir artmanın var olduğu söylenebilir. Bu da literatürde belirtilen sonuçlara uymaktadır (8,13,27).

p53 immün dokü kimyası ile meme lezyonları arasındaki ilişkiler: Bu çalışmada p53'ün olgu bazında görülme oranı memenin proliferatif lezyonlarında %3.3, DCIS'da ise %25 ve IDC'da ise %22.6 olarak saptandı. Sonuç olarak memenin proliferatif lezyonlarından, invaziv meme kanserine gidişte p53 değerlerinde anlamlı bir artış söz konusu idi. p53 ile boyanan hücrelerin yüzde değerlerine bakıldığında basamaklar arasında benzer artış görülmekle birlikte bunun anlamlı olmadığı gözlemlendi (Tablo III).

Bu konuya ilişkin yayınlara bakıldığında genellikle p53'ün normal meme duktus ve asinuslarında ya da fibrokistik değişiklik veya atipik hiperplazilerde pozitif olmadığı belirtilmektedir (14,28). Ancak Mommers ve ark.'nın (15) yapmış olduğu bir çalışmada duktal hiperplazi olgularının %8'inde p53 pozitifliğiyle karşılaşmış ve pozitifliğin 4 olguda % 5'den çok nükleus pozitifliği biçiminde olduğu gözlemlenmiştir.

Araştırmacılar normal dokuda izlemiş oldukları birkaç olgudaki p53 pozitif nükleusların normal-tip p53'ün overekspresyonu olarak nitelendirmişlerdir, çünkü normal doku-

da p53 mutasyonlarının bulunmayacağını varsayılmaktadır. Schmitt ve ark. (29) da normal dokuda p53 pozitiflik oranını %5 olarak saptamışlardır ancak daha öncede söz edildiği gibi bir çok araştırmacılar gözlenebilen pozitiflik içeren hücre saptamadıklarını vurgulamaktadırlar (30, 31). Biz duktal hiperplazi olgularımızın sadece birinde ve %5'in altında boyanma oranı gösteren bir pozitiflikle karşılaştık. Bu çalışma ve p53 pozitifliği göstermeyen diğer çalışmalar göz önüne alınırca p53'ün proliferatif lezyonlardan DCIS'ya geçişte etkili olmadığı ortaya çıkmaktadır. Çalışılan lezyonların alt kümeleri göz önüne alındığında p53'ün DCIS (derece 3)'de en yüksek düzeye ulaştığı, aynı benzerliğin IDC (ND-3)'de de görüldüğü açıktır. IDC'larda nükleer derece 1 ile 3 ve 2 ile 3 arasında bulunan anlamlı farklar p53'ün meme kanser progresyonunda geç evrede daha etkin olabileceğini açık bir biçimde ortaya koymaktadır (32,33). DCIS (derece 3)'de p53 pozitifliğinin yüksek oranda varlığı da bunların agresif seyirli bir DCIS alt kümesi olarak değerlendirmesini sağlamaktadır. Ayrıca bu ve benzer çalışmalarla p53 gen mutasyonlarının varlığının DCIS'nin invaziv meme kanserlerine doğru progresyonunu düşündüren ek özellikler olduğunu ortaya koymaktadır. Bugüne dek olan çalışmalarda da DCIS'lerden özellikle yüksek dereceli ya da büyük hücreli modellerinde p53 gen protein ekspresyonunun daha sık görüldüğü vurgulanmıştır. Kaynakta yüksek dereceli DCIS'larda p53 değerleri %35.8-60 arasındadır (13,14). Sonuç olarak DCIS'nin yüksek dereceli ya da büyük hücreli alt kümesini tanımlamada p53 protein ekspresyonu bir belirleyici olarak kabul edilebileceği gibi küçük hücreli DCIS'lerde p53 gen mutasyonunun varlığı bu lezyonların büyük hücreli DCIS'ya progresyon göstereceğini de düşündürebilir. Burada vurgulanması gereken bir nokta Tablo I'de de görüldüğü gibi p53 ve c-erbB-2'nin, Ki-67 ile anlamlı bir korelasyon gösterir iken p53'ün c-erbB-2 ile bir korelasyon göstermediğidir. Yayınlarla bakıldığında, bazılarında 2 gen arasında bir korelasyon görülür iken, diğerlerinde benzer sonuçlara ulaşılamamıştır (3,14,34).

Ki-67 ile meme lezyonları arasındaki ilişkiler: Hücre siklusuna spesifik antijenleri göstermede Ki-67 meme kanserlerinde başarılı bir biçimde kullanılmaktadır ve Ki-67'ye karşı geliştirilen MIB-1 antikoru parafin bloklardan yapılan kesitlerde immün dokü kimyasal olarak meme kanser prognozunda önemli bir yere sahip proliferatif aktiviteyi ölçmemizi sağlamaktadır. Bu çalışmada daha öncede

vurgulandığı gibi olgu bazında Ki-67'de proliferatif lezyonlardan maligne doğru gidildikçe anlamlı bir artış söz konusu idi ($p < 0.001$, Tablo I). Hücrelerin boyanma yüzdeleri ile lezyon tipleri arasında ilişkilere bakıldığında PML ile DCIS ve DCIS ile IDC arasında pozitif bir korelasyon izlenmiş ve bunların istatistiksel anlamlılığı görülmüştür. Ki-67 ile lezyonların alt küme ilişkilerine bakıldığında; PML ile DCIS (derece 1 ve 2) arasında anlamlı bir ilişki saptanmaz iken PML ile DCIS (derece 3) arasındaki pozitif bir korelasyonun izlenmiştir ($p < 0.001$). Ki-67 proliferatif lezyonlarda %10 oranında pozitif bulunmuştur ve Ki67'nin pozitif boyandığı hücre oranı aynı lezyonlarda %2.30 olarak belirlenmiştir. Ki-67, DCIS (derece 3)'lerde yüksek düzeyde bulunmuş ve bunlar ile proliferatif meme lezyonları arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Bu da bize DCIS'larda yüksek oranda Ki-67 pozitifliklerinin agresif davranışı simgeleyebilen bir özellik olarak karşımıza çıkabileceğini düşündürmektedir. IDC'larda histolojik ve nükleer derecelerle Ki-67 arasındaki ilişkilere bakıldığında histolojik ve nükleer derecenin Ki-67 dağılımını eşit oranda yansıttığı kanısına varılmıştır. Nitekim IDC (ND-1 ile 2 ve 1 ile 3) arasında Ki-67 ile anlamlı farklar saptanırken benzer karşılaştırmalar histolojik dereceyle yapıldığında, IDC (HD 1 ile 3, 2 ile 3) arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Bugüne değin yapılan çalışmalarda, Ki-67'ye ilişkin çalışmalarda, Ki-67 değerlerindeki artmanın artan tümör derecesi ile paralellik gösterdiği ve Ki-67'nin östrojen ve progesteron negatif tümörlerde daha yüksek oranda olduğu gösterildi. Bu çalışma sonuçlarında kaynakta belirtilenlere uyumluluk göstermektedir (3,35).

Reseptörler ve meme lezyonları arasındaki ilişkiler: Sadece reseptörler içinde PR, PML'dan DCIS'ya gidişte, olgu bazında, anlamlı artış göstermektedir. Boyanan hücrelerin yüzde oranı ele alındığında anlamlı artışın PML ile DCIS ve PML ile IDC arasında olduğu ancak bu artışın hem DCIS'lerin alt kümelerinde, hem de IDC'lerin nükleer ya da histolojik derecesi ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Ayrıca ER ve PR değerleri ile c-erbB-2, Ki-67 ve p53 arasında anlamlı bir ilişki söz konusu değildir. Bu da bize ER ve PR'nin meme kanser onkogenезisindeki ve de meme kanser progresyonundaki yerinin tartışmalı olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada, proliferatif meme lezyonlarında c-erbB-2'nin varlığı, meme kanser onkogenезisinin erken evresinde söz konusu genin önemli bir rol

üstlendiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca özellikle p53'ün hem DCIS'ların hem de IDC'lerin derece 3'lerinde birbirinden bağımsız olarak en yüksek düzeye ulaşması, meme karsinogenезis olayının geç evresinde rol alan bir gen olduğunun kanıtıdır. c-erbB-2 ve p53 ile Ki-67 arasında anlamlı bir ilişki saptanmış, ancak c-erbB-2 ve p53 arasında benzer ilişkiye rastlanmamıştır. Hem c-erbB-2 ve hem de p53'ün DCIS (derece 3) olgularında yüksek oranda pozitifliği ve bunun PML'lerden anlamlı olarak farklı oluşu agresif davranışı simgeleyen özellikler olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca PML ile DCIS (derece 1) arasında c-erbB-2 ve p53 açısından anlamlı ilişkilerin olmayışı göz önüne alınırsa, küçük hücreli ya da düşük dereceli DCIS'larda bu belirleyicilerin varlığı lezyonun yüksek dereceli bir DCIS'ya progresyonunu düşündürmelidir. ER ve PR'nin karsinogenезis gelişiminde anlamlı bir yeri olmadığı gözlenmektedir. Ki-67 hem DCIS ve hem de IDC'lerde tümör derecesine paralel bir artış göstermektedir. Bu da, özellikle DCIS'larda, yüksek oranda Ki-67 pozitifliğinin, lezyonun progresyon göstereceğinin bir kanıtıdır.

Kaynaklar

1. Bartkova J, Barnes DM, Millis RR, Gullick W. Immunohistochemical demonstration of cerbB2 protein in mammary ductal carcinoma in situ. *Hum Pathol* 1990; 21: 1164-1167.
2. Leal C, Schmidt FC, Bento JM, et al. Ductal carcinoma of the breast. Histologic categorization and its relationship to ploidy and immunohistochemical expression of hormone receptors, p53, and cerbB2 protein. *Cancer* 1995; 75: 2123-2131.
3. Walker RA, Dearing SJ, Lane DP, et al. Expression of p53 protein in infiltrating and in situ breast carcinomas. *J Pathol* 1991; 165: 203-211.
4. Apple S, Hecht R, Lewin D, et al. Immunohistochemical evaluation of K-ras, p53, and HER-2/neu expression in hyperplastic, dysplastic, and carcinomatous lesions of the pancreas: Evidence for multistep carcinogenesis. *Hum Pathol* 1999; 30: 123-129.
5. Barbareschi M. Prognostic value of the immunohistochemical expression of p53 in breast carcinomas. A review of the literature involving over 9000 patients. *Appl Immunohistochem* 1996; 4: 106-116.
6. Davidoff AM, Herndon JE, Glover NS, et al. Relation between p53 overexpression and established prognostic factors in breast cancer. *Surgery* 1991; 110: 259-264.
7. Shoker BS, Jarvis C, Clarke RB, Anderson E, Munro C, Davies MP, Sibson DR, Sloane JP. Abnormal regulation of the oestrogen receptor in benign breast lesions. *J Clin Pathol* 2000; 53(10): 778-83.

8. Slamon DJ, Clark CM, Wong SG, et al. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of Her2/neu oncogene. *Science* 1985; 235: 177.
9. Allred DC, Clark GM, Molina R, et al. Overexpression of Her-2/neu and its relationship with other prognostic factors change during the progression of in situ to invasive breast cancer. *Hum Pathol* 1992; 23: 974-979.
10. Campo E, de la Calle-Martin O, Miquel R, et al. Loss of heterozygosity of p53 gene and p53 protein expression in human colorectal carcinomas. *Cancer Res* 1991; 51: 4436-4442.
11. Anreder M, Freeman S, Merogi A, et al. p53, cerbB2, and PCNA status in benign, proliferative, and malignant ovarian surface epithelial neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 310-316.
12. Fearon EB, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61:757-767.
13. Tavasolli FA, Man Y. Morphofunctional features of intraductal hyperplasia, atypical intraductal hyperplasia and various grades of intraductal carcinoma. *Breast J* 1995; 1: 152-155.
14. Poller DN, Roberts EC, Bell CW, et al. p53 protein expression in mammary ductal carcinoma in situ. Relationship to immunohistochemical expression of estrogen receptor and cerbB2 protein. *Hum Pathol* 1993; 24: 463-468.
15. Mommers E, van Diest P, Leonhart A, et al. Expression of proliferation and apoptosis-related proteins in usual ductal hyperplasia of the breast. *Hum Pathol* 1998; 29: 1539-1545.
16. Locado R, Maguire H, Greene M, et al. Immunohistochemical evaluation of cerbB2 oncogene expression in ductal carcinoma in situ and atypical ductal hyperplasia of the breast. *Mod Pathol* 1990; 3: 449-454.
17. Page DL, Anderson TJ, Rogers LW. Epithelial hyperplasia, in Page DL, Anderson TJ (eds): *Diagnostic histopathology of the breast*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1987, 120-156.
18. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl, et al. Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer* 1989; 63: 618-624.
19. Bloom HJG, Richardson WW. Histologic grading and prognosis in breast cancer: A study of 1709 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957; 2: 353-377.
20. Fisher ER, Redmond C, Fisher B. Histologic grading of breast cancer. *Pathol Annu* 1980; 15: 239-251.
21. Jing X, Kakudo K, Nakamura Y, et al. Intraductal spread of invasive breast carcinoma has a positive correlation with cerbB2 overexpression and vascular invasion. *Cancer* 1999; 86: 439-48.
22. Gusterson BA, Anbazhagan R, Warren W, et al. Expression of p53 in premalignant and malignant squamous epithelium. *Oncogene* 1990; 6: 1785-1789.
23. Wang LD, Hong JY, Qui SL, et al. Immunohistochemical expression of p53 protein in human esophageal cancer and precancerous lesions. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1992; 33:384.
24. Schmitt FC, Figueiredo P, Lacerda M. Expression of cerbB2 protein and DNA ploidy in breast carcinogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 815-820.
25. Haffy BG, Brown F, Carter D, Flynn S. Evaluation of Her-2 /neu oncoprotein expression as a prognostic indicator of local recurrence in conservatively treated breast cancer: a case control study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 35: 751-757, 1996.
26. Muss HB, Thor AD, Berry DA, et al. cerbB2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early stage breast cancer. *N Engl J Med* 330: 1260-1266,1994.
27. Tsuda H, Hirohashi S, Shimosato Y, et al. Correlation between histologic grade of malignancy and copy number of cerbB2 gene in primary human breast cancer. *Cancer* 1990; 65: 1794-1800.
28. Poller DN, Hutchings CE, Galea M, et al. p53 protein expression in human breast carcinoma: Relationship to expression of epidermal growth factor receptor, cerbB2 protein overexpression, and oestrogen receptor. *Br J Cancer* 1992; 66: 583-588.
29. Schmitt FC, Leal C, Lopes C. p53 protein expression and nuclear DNA content in breast intraductal proliferations. *J Pathol* 1995; 176: 233-241.
30. Umekita Y, Takasaki T, Yoshida H. Expression of p53 cta1 hyperplasia, noninvasive and invasive mammary carcinoma. An immunohistochemical study. *Virchows Arch* 1994; 424: 491-494.
31. Siziopikou KP, Prioleau JE, et al. bcl-2 expression in the spectrum of preinvasive lesions. *Cancer* 1996; 77: 499-506.
32. Prosser J, Thompson AM, Cranston G, et al. Evidence that p53 behaves as a tumor suppressor gene in sporadic breast tumors. *Oncogene* 1990; 5: 1573-1579.
33. Thompson AM, Steel CM, Chetty U, et al. P53 gene mRNA expression and chromosome 17p allele loss in breast cancer. *B J Cancer* 1990; 61: 1785-1789.
34. Kesari AI, Chellam VG, Nair PP, et al. p53 tumor suppressor protein and tissue proliferative fraction in infiltrating duct carcinoma. *J Surg Oncol* 1997; 65 (3): 159-163.
35. Isola J, Visakorpi T, Holli K, et al. Association of overexpression of tumor suppressor protein p53 protein with rapid cell proliferation and poor prognosis in node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 11009-1114.

Yazışma adresi:

Doç. Dr. Necmettin Özdemir
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı, Bornova-İzmir
Tel: (0232) 388 10 25

Endometrial adenokarsinomlarda histopatolojik prognostik parametreler

The histopathological prognostic parameters in endometrial adenocarcinomas

Banu Yılmaz

Damlanur Sakız

İsmail Evren

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı, İstanbul

Özet

Giriş ve amaç: Endometrium kanserleri, postmenapozal dönemde en sık görülen genital sistem maligniteleridir. Olguların %70-80'i tanı konulduğunda Evre 1'dir. Tüm Evre 1 tümörlerin %50'si derece 1'dir. %80'i tanı konulduğunda postmenapozal dönemdedir. Bununla birlikte; 40 yaşından genç kadınlarda da görülmektedir. Endometrial adenokarsinomların %80'den çoğu, endometrioid türdedir. Bu çalışmanın amacı; 1990-1997 yılları arasında endometrial adenokarsinom tanısı alan olguları, histopatolojik prognostik parametreleri ile beraber retrospektif olarak incelemektir.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada; 7 yıllık dönemde (Ocak 1990-Aralık 1997) endometrial karsinom tanısı alan 38 olgu histolojik grade, nükleer grade, myometrial invazyon, vasküler invazyon, mitoz, servikal ve adneksial tutulum, lenf düğümü metastazı varlığı, tümör türü ve tümör çapı gibi histopatolojik prognostik parametreleri ile birlikte, retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Yüksek dereceli endometrial karsinomlarda, myometrial invazyon derinliği artmakta ($p<0.008$), her 10 büyük büyütme alanında 10'dan çok mitoz ($p<0.05$) bulunmakta ve yüksek dereceli nükleer atipi ile birliktelik göstermektedir. Yüksek dereceli nükleer atipi gösteren tümörlerde, myometrial invazyon derinliği %50'nin üzerinde ($p<0.05$) ve her 10 büyük büyütme alanında 10'dan çok mitoz ($p<0.01$) ve vasküler invazyon varlığı ($p<0.05$) saptanmıştır. Sonuçlar chi-square ve fischer exact testi ile değerlendirildi.

Sonuç: Olguların FIGO yapısal derecesi, nükleer derece, mitoz ve prognostik değeri bilinen diğer faktörler (yaş,

Summary

Background: Cancer of the endometrium is the most common genital malignancy in postmenopausal women. %50 of all stage I tumors are grade I. Adenocarcinoma of endometrium is often considered to be a disease of postmenopausal women; however, this type of malignancy does occur in women aged 40 and younger. Over %80 of endometrial adenocarcinomas are endometrioid in type. The purpose of this study is to examine endometrial adenocarcinomas with histopathological prognostic parameters retrospectively.

Materials and methods: In this study, 38 cases of endometrial adenocarcinoma were examined for histopathological prognostic parameters of histologic and nuclear grade, myometrial invasion, vascular invasion, mitoses, cervical and adnexial involvement, lymph node metastasis, tumor type and tumor size retrospectively between January 1990 and December 1997.

Results: In high grade endometrial carcinoma the depth of myometrial invasion is increased ($p<0.008$), there are 10 or more mitoses per 10 high-power field ($p<0.05$) and are correlated with high grade nuclear atypia. The tumors with high grade nuclear atypia were associated with %50 depth of myometrial invasion ($p<0.05$), 10 or more mitoses per 10 high-power field ($p<0.01$) and adnexial involvement ($p<0.05$), vascular invasion ($p<0.05$). The results were interpreted by chi square test and fischer exact test.

Conclusion: Architectural (FIGO) grade, nuclear grade, mitoses and other factors (age, tumor size, tumor histological type, myometrial invasion, vascular space invasion,

tümör boyutu, tümör histolojik türü, miyometrial invazyon, lenfovasküler invazyon, servikal ve adneksial tutulum, lenf düğümü metastazı varlığı) değerlendirildi. Tümör histolojik derecesi ve nükleer derece, miyometrial invazyon derinliği, mitoz; nükleer derece ve miyometrial invazyon, mitoz, adneksial tutulum, vasküler invazyon; tümör türü ve nükleer derece, miyometrial invazyon, vasküler invazyon, lenf nodu metastazı; tümör çapı ve nükleer derece ve histolojik derece arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Endometrial adenokarsinomların kadınlarda görülen kanserlerin önemli bir kısmını oluşturmaları, 5 yıllık sağkalım oranlarının yüksek olması nedeni ile, prognostik faktörleri doğru ve ayrıntılı şekilde değerlendirmek hastalığın gidişini belirlemek açısından önemlidir.

Anahtar sözcükler: Endometrial cancer, adenocarcinomas, International Federation of Gynecology and obstetrics grade, nuclear atypia, histologic grade.

* Bu çalışma, XIV.Ulusal Patoloji Kongresinde (11-17 Nisan 1999, Kuşadası) poster olarak sunulmuştur.

Endometrial adenokarsinomlar, postmenapozal dönemde en sık görülen jinekolojik malignitelerdir ve güncel olarak insidansı artış göstermektedir (1-3). Bununla birlikte, endometrial kanserlerin mortalitesi, ilk tanı konulduğunda genellikle metastaz yapmamış oldukları için servikal kanserlere oranla daha düşüktür (4). Olguların %70-80'i tanı konulduğunda evre 1; ve tüm evre 1 tümörlerin %50'si derece 1'dir. 5 yıllık sağkalım oranı evre 1 derece 1 kanserlerde %90'dan yüksektir (5). %80'i tanı konulduğunda postmenapozal dönemdedir. 6-7 dekatlarda tepe yapar (2,4). 40 yaşın altında ise az görülürler (6). Epidemiyolojik çalışmalarda, östrojenik etkinin artması ile paralel olarak; nulliparite, geç menapoz yaşı, karşılanmamış östrojen hormon sağaltımı, şişmanlık, kronik anovulasyon, östrojen üreten ovaryum neoplazileri yanısıra, ailesel kanser sendromu, çeşitli nedenlerle pelvik bölgede radyasyon ile etkilenme gibi nedenler risk faktörlerini oluşturmaktadır (1-3, 6-10). Meme kanserli hastalarda tamoksifen kullanımı endometrial karsinom riskini arttırmaktadır (7-9). Patogeneizde 2 türü vardır. Birincisi, daha yaygın olanı aşırı östrojenik stimülasyon sonucu görülür ve endometrial hiperplazi zemininde gelişir (10-12). Çoğunlukla miyometriumu yüzeysel olarak invaze eder. Reprodüktif çağın sonları ile erken postmenapozal dönemde görülür. Düşük dereceli ve çok iyi prognozlidir (6, 10, 13). İkincisi ise de novo gelişir.

cervical and adnexial involvement, lymph node metastasis) known to be of prognostic value in endometrial adenocarcinoma were evaluated. There was statistical significance between the histologic grade and nuclear grade, myometrial invasion, mitoses; the nuclear grade and myometrial invasion, mitoses, adnexial involvement, vascular space invasion; tumor type and nuclear grade, myometrial invasion, vascular invasion, lymph node metastasis; tumor size with nuclear grade, histologic grade. While the carcinomas of endometrium constitute the majority of the cancers. In postmenopausal women, the five year survival rates are excellent. We suggest that the prognostic factors should be carefully evaluated, because they determine the survival of the patient.

Key words: Endometrial cancer, adenocarcinomas, International Federation of Gynecology and obstetrics grade, nuclear atypia, histologic grade.

* This study was presented as a poster presentation in XIV. The National Congress of Pathology (April 11-17, 1999, Kuşadası)

İleri yaşlarda ortaya çıkar. Daha yüksek histolojik dereceli, miyometrial invazyon derinliği çok, daha ileri cerrahi evredeki tümörlerdir. Bu tümörlerde nüks oranı yüksek, sağkalım süresi azalmıştır (14).

Endometrial adenokarsinomların %80'den çoğu, endometrioid türdedir. Histolojik derece, miyometrial invazyon ve servikal yayılım; cerrahi evrelemede önemlidir. Histolojik derece ve miyometrial invazyon korelasyon göstermektedir. Ayrıca miyometrial invazyon ile lenf düğümü metastazları arasında paralellik vardır. FIGO'nun tanımladığı, tümörün çatisal yapısına dayanan derecelendirme yöntemi yanısıra, özellikle papiller seröz karsinom, saydam hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinomda nükleer derece de önemlidir. FIGO ve nükleer derecelendirme yöntemleri ile 5 yıllık mortalite hızı koreledir. Kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde FIGO ve nükleer derece yöntemleri, diğer prognostik parametrelerle birlikte kullanılmaktadır (15). Papiller seröz ve saydam hücreli karsinomlarda, miyometrial invazyon derinliği artmakta, yüksek nükleer derece, lenfovasküler invazyon ve pelvik lenf düğümü metastazı endometrioid adenokarsinoma göre daha çoktur (16-18). Çalışmanın amacı, total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoofektomi materyellerinde FIGO derecelendirme yöntemi, nükleer derece ile miyometrial invazyon, mitoz, vasküler

invazyon, servikal tutulum, adneks tutulumu, tümör türü ve tümör boyutu arasında korelasyon varlığının araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem

7 yıllık dönemde (Ocak 1990-Aralık 1997) endometrial adenokarsinom tanısı almış 38 adet total abdominal histerektomi+bilateral salpingooferektomi materyeli Şişli Etfal Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'nda yeniden incelenmiş; yaş, tümör boyutu gibi özellikler de gözönüne alınarak, ayrı ayrı histolojik derece ve nükleer derece ile; miyometrial invazyon, mitoz, servikal, adneksial tutulum, lenf düğümü metastazı varlığı gibi histopatolojik parametreler araştırılmıştır (Tablo I). Endometrioid adenokarsinom (Resim 1), villoglandüler adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom I. küme (10); daha agresif seyirli, 5 yıllık sağkalım oranı daha düşük, histolojik ve nükleer derecesi daha yüksek, miyometrial invazyon derinliği ve lenfovasküler invazyon varlığı daha sık olan olan, papiller seröz karsinom (Resim 2), saydam hücreli karsinom (Resim 3), adenoskuamöz karsinom II. küme (16-19) kabul edilmiştir. Bu şekilde belirlenen tümör türü ile

Tablo I. Histopatolojik parametreler

1) Tümör türü: Hücresel özellikleri ve gelişim paterni incelenilerek, tümörün mikroskopik türü belirlenmiştir (10).
2) Tümör derecesi: FIGO'nun derecelendirme yöntemi temel alınmıştır (23,24).
3) Nükleer derece: Nükleolus, kromatin, nükleer şekil ve nükleer membran özellikleri, mitoz incelenerek derecelendirilmiştir (15,23).
4) Miyometrial invazyon: Miyometriyumun ilk % 50'sini infiltre etmiş tümörler ve ikinci % 50'sini infiltre etmiş tümörler olarak değerlendirme yapılmıştır (21,24,25).
5) Mitoz: Farklı 10 neoplastik alanda en büyük büyütmede (X40 objektif) saptanan mitozların toplamı değerlendirmeye alınmıştır (5,21,23).
6) Lenfovasküler invazyon: Miyometriyumdaki lenfatik ve damarların içinde tümör varlığı araştırılmıştır (5,21,23).
7) Lenf düğümlerinin değerlendirilmesi: 13 olguda var olan lenf düğümü örneklemelerinde neoplastik hücre varlığı değerlendirilmiştir (21,25,27).
8) Serviks tutulumu: Servikal tutulum varsa endoservikal, glandüler ya da stromal olup olmadığı dikkate alınmıştır (21,26).
9) Adneksial tutulum: Ovaryum ve tubalarda metastatik odakların varlığı araştırılmıştır (21,25).

histolojik derece ve nükleer derece, miyometrial invazyon, mitoz, servikal, adneksial tutulum, lenf düğümü metastazı varlığı karşılaştırılmış olup, aynı parametrelerin tümör boyutu ile ilişkisi araştırılmıştır. Olgulara ait parafin bloklardan hazırlanan doku kesitleri Hematoksilen-Eosin ile boyanmıştır. Müsinöz özellikler gösterdiği düşünülen 3 olguya Periyodik Asid Schiff+Alcian mavisi, pH 2,5 boyası yapılmıştır (20). Değerlendirmeye aldığımız 38 olgunun, 13 ünde lenf düğümü materyalleri vardır, 3 olguda (1/10, 1/5, 7/11) lenf düğümünde metastaz saptandı (Tablo I).

Çalışmamızın istatistiksel analizlerinde Epi INFO istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda X^2 (ki kare-chi square) testi ve Fischer exact test kullanıldı.

Bulgular

İncelediğimiz 38 endometrial adenokarsinom olgusunun yaş dağılımı 40-90 arasında değişmektedir. Ortalama yaş; 59.24 olup, standart sapma 9.79'dur. Olguların tümör histolojik türlerine göre minimum ve maksimum yaş değerleri ve ortalamaları Tablo II'de izlenmektedir.

Tablo II. Histolojik türlerine göre olguların yaş dağılımı

Histolojik türü	Minimum Maksimum		Ortalama (%)	(n)
	yaş	yaş		
Endometrioid adenokarsinom	40	90	57.11	27
Villoglandüler adenokarsinom	57	78	67.50	2
Müsinöz karsinom	61	68	64.50	2
Papiller seröz karsinom	55	75	63.80	3
Saydam hücreli karsinom	59	59	59	1
Adenoskuamöz karsinom	67	67	67	3

1) Histolojik derece ile diğer parametrelerin değerlendirilmesi:

Histolojik derece ile miyoinvazyon, nükleer derece, mitoz varlığı arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü (Tablo III).

Tablo III. Olguların histolojik dereceye göre dağılımı

Derece	Olgu sayısı (n)	%
1	12	31.6
2	17	44.8
3	9	23.6

a) Histolojik derece ile miyoinvazyonun değerlendirilmesi (15,24,25): Yapılan istatistiksel çalışmada, X^2 değeri 9.54 olup, p değeri 0.01'den küçük bulunmuştur ($p < 0.00845$) (Tablo IV).

Tablo IV. Histolojik derece ile miyoinvazyonun değerlendirilmesi

Miyoinvazyon derinliği	Derece			Toplam
	1	2	3	
İlk % 50	11	7	3	21 (% 55.3)
İkinci % 50	1	10	6	17 (% 44.7)
Toplam	12 (%31.6)	17 (%44.7)	9 (%23.7)	38 (% 100)

$p < 0,00845$

b) Histolojik derece ile nükleer derecenin karşılaştırılması: Bu sonuçların X^2 değeri 12.39 olup; p değeri 0.05 den küçük bulunmuştur (Tablo V).

Tablo V. Olguların FIGO histolojik dereceleri ile nükleer derecelerin karşılaştırılması

FIGO derece	Nükleer derece			Toplam
	1	2	3	
1	6	5	1	12 (% 31.6)
2	2	12	3	17 (% 44.7)
3	1	3	5	9 (% 23.7)
Toplam	9 (% 23.7)	20 (% 52.6)	9 (% 23.7)	38 (% 100)

$p < 0,01463$

c) Histolojik derece ile mitozun karşılaştırılması: İncelediğimiz olgularda, 10 değişik neoplastik alanda X400 büyük büyütme ile sayılan mitozların, derece 2 ve 3 endometrial adenokarsinomlarda; 10'dan çok görülmesi, derece 1'e göre çok ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (5,21). Histolojik derece ile mitoz arasındaki ilişkinin X^2 değeri 7.90 olup, p değeri 0.05 den küçük bulunmuştur.

Bu parametrelerin dışında; FIGO derecelendirmesi ile, servikal (21,26), adneksial tutulum (21,25), lenf düğümü metastazı varlığı arasındaki ilişkiye bakılmış ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunamamıştır.

2) Nükleer derece ile diğer parametrelerin değerlendirilmesi:

Nükleer derece ile karşılaştırılan prognostik faktörler arasında; miyometrial invazyon, mitoz, adneksial tutulum, vasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü (5,15,23) (Tablo VI-IX).

Tablo VI. Olguların nükleer dereceleri ile miyoinvazyon derinliğinin karşılaştırılması

Miyoinvazyon derecesi	Nükleer derece			Toplam
	1	2	3	
İlk % 50	8	10	3	21 (% 55.3)
İkinci % 50	1	10	6	17 (% 44.7)
Toplam	9 (% 23.7)	20 (52.6)	9 (% 23.7)	38 (%100)

$p < 0.04758$

Tablo VII. Nükleer derece ile mitoz varlığı arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Mitoz sayısı	Nükleer derece			Toplam
	1	2	3	
10 dan az	7	9	-	16 (% 42.1)
10 dan çok	2	11	9	22 (% 57.9)
Toplam	9 (%23.7)	20 (%52.6)	9 (%23.7)	38 (%100)

$p < 0.0350$

Tablo VIII. Nükleer derece ile adneksial tutulumun karşılaştırılması

Adneksial tutulum	Nükleer derece			Toplam
	1	2	3	
Yok	9	19	6	34 (% 89.5)
Var	-	1	3	4 (% 10.5)
Toplam	9 (% 23.7)	20 (%52.6)	9 (%23.7)	38 (%100)

$p < 0.0354$

Tablo IX. Nükleer derece ile vasküler invazyonun araştırılması.

Damar invazyonu	Nükleer derece			Toplam
	1	2	3	
Yok	8	11	2	21 (%55.3)
Var	1	9	7	17 (% 44.7)
Toplam	9 (% 23.7)	20 (%52.6)	9 (%23.7)	38 (%100)

$p < 0.01750$

- a) Nükleer derece ile miyoinvazyonun karşılaştırılması: İstatiksel sonuç: $p < 0.04758$, X^2 değeri: 6,09
- b) Nükleer derece ile mitozun karşılaştırılması: İstatiksel sonuç. $p < 0.0350$, X^2 : 11.31
- c) Nükleer derece ile adneksial tutulumun ilişkisi: İstatiksel sonuç: $p < 0.05$, X^2 değeri: 6.67
- d) Nükleer derece ile vasküler invazyon arasındaki ilişki: İstatiksel sonuç: $p < 0.05$, X^2 değeri: 8.09.

Nükleer derece ile; servikal tutulum, lenf düğümü metastazı varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

3) Tümör türü ile diğer parametrelerin değerlendirilmesi:

Bu çalışmada yer alan olguların, tümör türlerine (Resim 1,2,3) göre dağılımı Tablo II'de izlenmektedir. Çalışmamızda yer alan, H+E boyası ile müsinöz alanlardan kuşkulanan 3 olguya PAS+ alcian mavisi boyası yapıldı. 2 olguda intrasellüler pozitif boyanma vardı. Bu alanların tümörün %50'sinden çok alanında bulunduğu izlendi. Müsinöz karsinom tanısı verildi (20).

I. ve II. küme olarak belirlenen tümörlerin (10); mikroskopik türleri ile, derece, nükleer derece, miyoinvazyon, mitoz, lenf düğümü metastazı, serviks tutulumu, adneks tutulumu, lenfovasküler invazyon açısından korelasyon varlığını gösterebilmek için yapılan istatiksel çalışmada; bu parametrelerden nükleer derece (15,23) (Tablo X), miyoinvazyon derinliği (21,24,25) (Tablo XI), vasküler invazyon (5,21,23) (Tablo XII), lenf düğümü metastazı (16-18,25) (Tablo XIII) ile istatiksel olarak anlamlı ilişki bulunduğu görülmüştür.

Tablo X. Tümör türü ile nükleer derecelerin karşılaştırılması.

Tümör türü	Nükleer derece			Toplam
	1	2	3	
I. küme	9	17	5	31 (% 81.5)
II. küme	-	3	4	7 (% 18.5)
Toplam	9 (% 23.7)	20 (% 52.6)	9 (% 23.7)	38 (% 100)

$p < 0.044$

Tablo XI. Tümör türü ile miyoinvazyonun değerlendirilmesi.

Tümör türü	İlk % 50 de	% 50 den çok	Toplam
	miyoinvazyon	miyoinvazyon	
I. küme	20	11	31 (% 81.5)
II. küme	1	6	7 (% 18.5)
Toplam	21 (% 55.2)	17 (% 44.8)	38 (% 100)

$p < 0.022$

Tablo XII. Tümör türü ile vasküler invazyonun değerlendirilmesi.

Damar invazyonu	I. küme	II. küme	Toplam
Var	11	6	17 (% 44.8)
Yok	20	1	21 (% 55.2)
Toplam	31 (% 81.5)	7 (% 18.5)	38 (% 100)

$p < 0.022$

Tablo XIII. Tümör histolojik türü ile lenf düğümü metastazı arasındaki ilişki.

Lenf düğümü	I. küme	II. küme	Toplam
Metastaz	1	2	3
Reaktif hiperplazi	10	-	10
Toplam	11	2	13

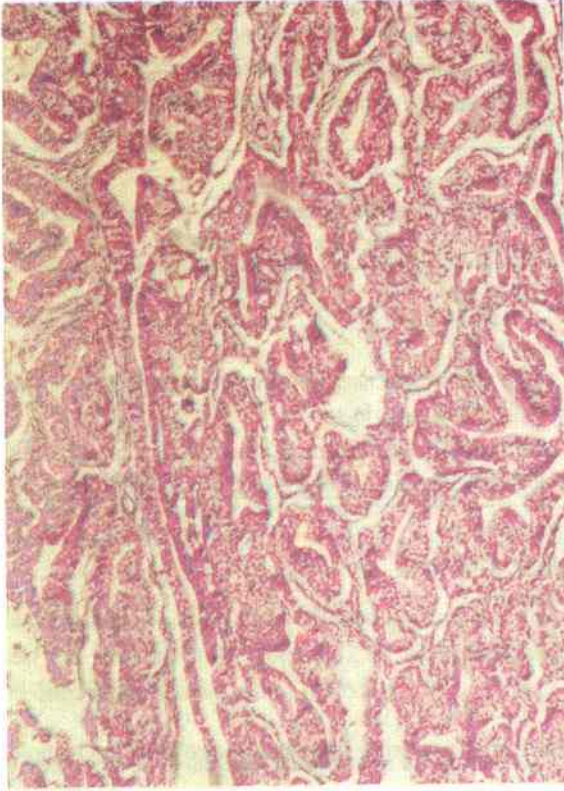
$p < 0.038$

4) Tümör çapları ile diğer parametrelerin karşılaştırılması:

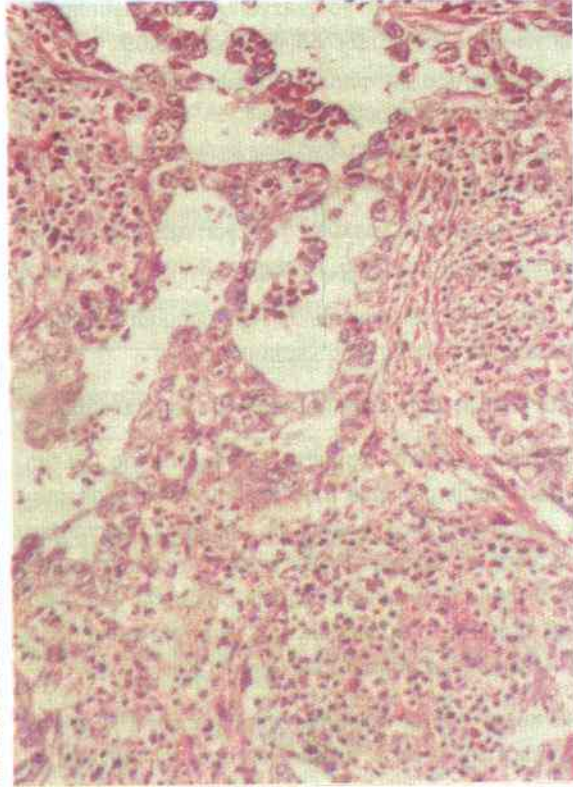
a) Tümör çapı ile nükleer derecenin karşılaştırılması: İncelediğimiz olgularda, nükleer derece arttıkça, tümör çapının 2 cm'den büyük oluşunun anlamlı düzeyde arttığını gördük (27). Bu sonuçların x^2 değeri 6,94 olup; p değeri 0,05 den küçük bulunmuştur.

b) Tümör çapı ile derecenin karşılaştırılması: Yapılan istatiksel çalışma sonucu, derece 2 tümörlerde tümör çapı 2 cm den büyük olanlar diğer derecelerden anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur. Bu sonuçların x^2 değeri 6.64 olup; p değeri 0.05 den küçük bulunmuştur. Yalnız derece 2 tümörlerde anlamlı gibi görünen bu sonuç olgu sayısının az oluşuna bağlanmıştır. Tümör çapı ile, miyometrial invazyon, servikal ve adneksial tutulum, mitoz, lenf düğümü metastaz varlığı arasında anlamlı ilişki görülmedi.

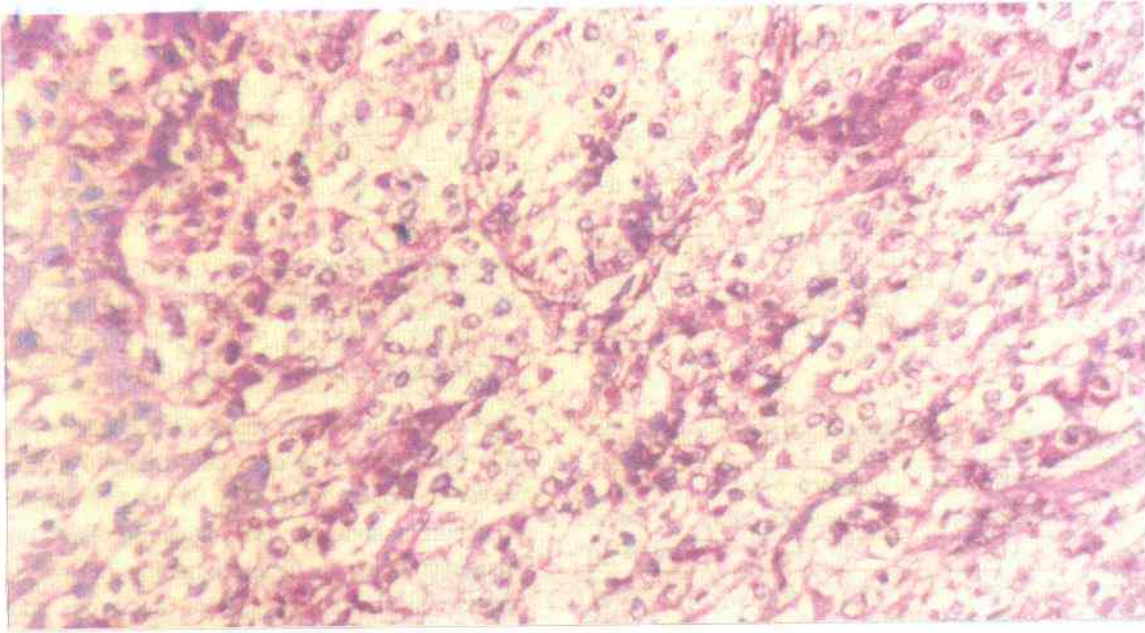
c) Lenf düğümü metastaz varlığı: Değerlendirmeye aldığımız 38 olgunun, 13 ünde lenf düğümü materyalleri vardı; 3 olguda (1/10, 1/5, 7/11) lenf düğümünde metastaz saptandı. Bu olgularda lenf düğümü metastaz varlığı ile; histolojik derece, nükleer derece, mitoz, miyometrial ve servikal invazyon, adneksial tutulum ile ilişkisine bakıldı. İstatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.



Resim 1. İyi diferansiye (derece 1) endometrioid adenokarsinom (H+E, x40).



Resim 2. Papiller seröz karsinomda hücresel özellikler (H+E, x100).



Resim 3. Saydam hücreli karsinom (H+E, x200).

Tartışma

Endometrium karsinomları dünyanın pek çok bölgesinde en yaygın görülen jinekolojik malignitedir. İnsidansında artma görülmektedir (3). Endometrium kanserleri tüm kadın genital sistem kanserlerinin yaklaşık yarısını oluşturmalarına karşın, tüm jinekolojik kanser ölüm nedenlerinin %23'ünü oluşturur. Bu durum, servikal kanser sıklığının azalması, endometrial kanser tanısının daha erken evrede yapılması, beklenen yaşam süresinin artması gibi etkenlere bağlanmaktadır (22). Endometrial karsinom olgularının çoğu postmenapozal dönemde ortaya çıkmaktadır (2,3). Çalışmamızda yer alan olgular 40-90 yaşları arasındadır. Tüm hastalarımızın yaş ortalamaları 59.24 olarak bulundu. Olgularımızın %90'ı 50 yaş sonrasındadır.

Endometrial karsinomların histolojik derecelerinin klinik gidişi etkilediği bir çok klinikopatolojik çalışmada gösterilmiştir (21,23). FIGO derecelendirme yöntemi ile tümörün solid komponentinin oranı değerlendirilir. Mittal ve ark. evre 1 endometrial adenokarsinomlu 164 olgu ile yaptıkları çalışmada, hem FIGO hem de nükleer derecenin, evre 1 endometrial adenokarsinomlarda prognozla doğru orantılı olduğunu göstermektedir (23). İncelediğimiz olgularda, FIGO derecelendirme yöntemi ile nükleer derece arasında istatistiksel olarak korelasyon olduğu görülmüştür.

Frick ve ark. yaş ile histolojik derece için; daha genç hastaların daha düşük evrede olduğu, derece ve evre için, iyi diferansiye tümörlerin, daha düşük evrede olma eğiliminde olduğu; derece ve miyoinvazyon için ise, derece 2 ve 3 lezyonların daha derin miyoinvazyon gösterme eğiliminde olduğunu bildirmiştir (24).

Histolojik derece ile miyometrial invazyon derinliği arasındaki ilişki pek çok çalışmada araştırılmıştır. Creasman ve ark. evre 1 endometrium karsinomlu 621 olguluk dizilerinde, invazyon derinliği arttıkça, derece, daha az diferansiye hale gelmektedir. Derece 1 lezyonların % 77'sinde endometrial ya da yalnızca yüzeysel tutulum izlenmektedir. Buna karşın derece 3 lezyonların %58'inde orta ya da derin invazyon izlenmektedir (25). Çalışmamızda da, histolojik derece ve nükleer derece 2 ve 3 tümörlerde miyoinvazyon, histolojik derece ve nükleer derece 1'e göre; çok ileri düzeyde anlamlı olarak %50'den çok derinliktedir.

Tornos ve ark. 50 büyük büyütme alanında (x40 objektif ve x10 oküler) mitoz saymışlar, toplam sayıyı 5'e bölmüşler ve her 10 büyük büyütme alanındaki mitozu değerlendirmişlerdir. 8 ya da daha çok mitozun, kötü prognozun önemli göstergesi olduğunu istatistiksel olarak saptamışlardır (5).

Endometrial karsinomların serviks yayılımlarının kötü prognozla birlikteliği bilinmektedir (26). Bu çalışmada yer alan olguların, FIGO dereceleri arasında servikal tutulum açısından anlamlı bir ayrım olmadığı görüldü. Nükleer dereceler arasında da serviks tutulumu açısından anlamlı bir ayrım görülmedi. Bu bulgular da servikal tutulumun tümörün yerleşim yerine bağlı olabileceğini düşündürmüştür (25). Miyometrial invazyon ile servikal invazyon arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise sonuçlar istatistiksel olarak anlamsız çıkmıştır.

Endometrial karsinomlarda lenfovasküler invazyon da, prognostik faktörler arasında yer alır (5,21,23). Aynı zamanda; derin miyometrial invazyonla da yüksek dereceli tümörlerle birliktelik göstermektedir. Çalışmamızda, vasküler invazyonun FIGO derece ve nükleer derece ile ilişkisi değerlendirildi. FIGO dereceleri arasında vasküler invazyon açısından anlamlı bir ayrım yoktu. Nükleer derece için ise, nükleer derece arttıkça vasküler invazyonun artmakta olduğu görüldü. Çalışmamızda yer alan, II. küme tümörler için vasküler invazyonun; kaynaklardaki bilgilerle uyumlu olarak daha anlamlı olduğu izlendi.

Creasman ve ark. uterus dışına yayılımla (lenf düğümü metastazı, adneksial tutulum, intraperitoneal yayılım ya da peritoneal yıkama sıvısında malign hücre varlığı) özellikle derece ve miyometrial invazyon derinliği olmak üzere pek çok prognostik faktörün ilişkili olduğunu vurgulamışlardır (25). Çalışmamızda ayrı ayrı FIGO derece ve nükleer derece ile, adneksial tutulum arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Olgularımızda nükleer derece 2 ve 3 de adneksial tutulumun, nükleer derece 1'e göre anlamlı derecede sık olduğu görüldü.

Tümör çapı ile diğer parametreleri karşılaştırdığımızda miyoinvazyon derinliği, servikal tutulum, vasküler invazyon açısından anlamlı ayrım saptanmadı. Fakat ayrı ayrı derece ve nükleer derece ile aralarında korelasyon saptandı. Schink ve ark. tümör boyutu ile ilgili çalışmalarında, 2 cm ya da daha az çaptaki tümörlerde lenf düğümü metastazı %4 oranında iken; 2 cm den büyük tümörlerde bu oran %15'e, tüm endometrial kaviteyi dolduran tümörlerde %35'e çıkmaktadır. Sağkalım açısından da prognostik önem taşıdığı belirtilmektedir (27). Kendi çalışmamızdaki olguların 13'ünde lenf düğümü materyeli vardı. 3 olguda lenf düğümü metastazı saptandı. Çalışmamızda yer alan az sayıda örneğe karşın, yapılan istatistiksel çalışmada, tümör türü ile lenf düğümü metastaz varlığı arasında anlamlı ilişki olduğu; ancak tümör çapı ile lenf düğümü metastaz varlığı arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü.

Tümör histolojik türleri ile derece, nükleer dereceler ve miyometrial invazyon arasında anlamlı ilişki saptandı. FIGO derece 2 ve 3; ve nükleer derece 2 ve 3 tümörlerin, II. tümör kümesinde yer almasının ve % 50

den çok miyometrial invazyon derinliğinin olmasının daha anlamlı olduğu sonuçları elde edildi.

Kadınlarda görülen kanserlerin önemli bir kısmını oluşturmaları, 5 yıllık sağkalım oranlarının yüksek olması

nedeni ile, endometrial adenokarsinomlarda, prognostik faktörleri doğru ve ayrıntılı şekilde değerlendirmenin, hastalığın gidişini belirlemek açısından önemli olacağı kanısındayız.

Kaynaklar

1. Noumoff JS, Faruqi S. Endometrial adenocarcinoma. *Microsc Res Tech* 1993; 25(3): 246-54.
2. Burke TW, Fowler WC JR, Morrow CP. Clinical aspects of risk in women with endometrial carcinoma. *J Cell Biochem (Suppl)* 1995; 23: 131-6 (Abst).
3. Zergeroğlu S, Güngör T, Gökmen O. Endometrial adenokarsinomlarda p53 protein (tümör baskılayıcı gen) ekspresyonu ve grade ile ilişkisi. *Patol Bült* 1999; 16(1): 13-15.
4. Jaber R. Detection of and screening for endometrial cancer. *J Family Prac* 1988; 26(1): 67-72.
5. Tornos C, Silva EG, El-Naggar A, Burke TW. Aggressive stage I grade I endometrial carcinoma. *Cancer* 1992; 70: 790-798.
6. Kempson RL, Pokorny GE. Adenocarcinoma of the endometrium in women aged forty and younger. *Cancer* 1968; 21: 650-662.
7. Suh-Burgman EJ, Goodman A. Surveillance for endometrial cancer in women receiving tamoksifen. *Ann Intern Med* 1999; 131: 127-135.
8. Berliere M, Charles A, Galant C, Donnez J. Uterine side effects of tamoksifen: A need for systematic pretreatment screening. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 40-44.
9. Fisher B, Constantino JP, Redmond CK, Fisher ER, et al. Endometrial cancer in tamoksifen treated breast cancer patients: Findings from the national surgical adjuvant breast and bowel project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 527-537.
10. Deligdish L, Cohen CJ. Histologic correlates and virulence implications of endometrial carcinoma associated with adenomatous hyperplasia. *Cancer* 1985; 56: 1452-1455.
11. Silverberg SG, Mullen D, Faraci JA, Makowski EL, et al. Endometrial Carcinoma clinical-pathologic comparison of cases in postmenopausal women receiving and not receiving exogenous estrogens. *Cancer* 1980; 45: 3018-3026.
12. Ayhan A, Yaralı H, Ayhan A. Endometrial carcinoma: A pathologic evaluation of 142 cases with and without associated endometrial hyperplasia. *J Surg Oncol* 1991; 46: 182-184.
13. Hulka BS. Links between hormone replacement therapy and neoplasia. *Fertil Steril* 1994; 62: 168-175.
14. Spiegel GW. Endometrial carcinoma in situ in postmenopausal women. *Am J Surg Pathol* 1995; 19(4): 417-432.
15. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KI, Morrow CP. The utility of the revised international federation of gynecology and obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system. A gynecologic oncology group study. *Cancer* 1995; 75: 81-86.
16. Sakuragi N, Hareyama H, Todo Y, Yamata H, et al. Prognostic significance of serous and clear cell adenocarcinoma in surgically staged endometrial adenocarcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(4): 311-316.
17. Carcangiu ML, Tan LK, Chambers JT. Stage IA uterine serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1997; 21(12): 1507-1514.
18. Kabukçuoğlu S, Tel N, Işıksoy S, Dünder E. Adenomyomun endometrial yüzündeki polipde gelişen uterusun erken evreli seröz karsinomu (Olgu sunumu). *Tr Ekopatol Derg* 1997; 3(3-4): 89-92.
19. Alberhasky RC, Connely PJ, Christopherson WM. Carcinoma of the endometrium. IV. Mixed adenosquamous carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 655-664.
20. Özyuval S, Yerci Ö, Filiz G, Konuk A, Tolunay Ş, Erol O. Endometrial ve adenokarsinomlarda ayırıcı tanı: İmmunodokümyasal ve dokümyasal özel boya yöntemleri ile. *Türk Patol Derg* 1996; 12(2): 59-61.
21. Ayhan A, Tuncer SZ, Tuncer R, Yüce K, Küçükali T. Risk factors for recurrence in clinically early endometrial carcinoma: an analysis of 183 consecutive cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 57(3): 167-170.
22. Longacre TA, Kempson RL, Hendrickson MR. Endometrial hyperplasia, metaplasia and carcinoma. In: Fox H, Wells M, Longacre TA, Kempson RL, Hendrickson MR. Hanes and Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology. 4. Edition. New York: Churchill Livingstone. 1995; 11(13): 421-510.
23. Mittal KR, Schwartz PE, Barwick KW. Architectural (FIGO) grading, nuclear grading and other prognostic indicators in stage I endometrial adenocarcinoma with identification of high-risk and low risk groups. *Cancer* 1988; 61: 538-545.
24. Frick HC, Munnell EW, Richart RM, Berger AP, et al. Carcinoma of the endometrium. *Am J Obstet. Gynecol* 1973; 663-676.
25. Creasman WT, Morrow CP, Bundy MN, Homesley HD, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer* 1987; 60: 2035-2041.
26. Larson DM, Copeland LJ, Gallagher LS, Gershenson DM, et al. Nature of servical involvement in endometrial carcinoma. *Cancer* 1987; 59: 959-962.
27. Schink JC, Rademaker AW, Miller DS, Lurain JR. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer* 1991; 67: 2791-2794.

Yazışma adresi:

Banu YILMAZ
Sakızağacı mah. Taşhan Cad. No: 63/9
Bakırköy/İstanbul 34720
Tel: 0 212 5711840
E-mail: banuyilmaz@yahoo.com

Gaziantep yöresinde ovaryum tümörlerinin histolojik türleri ve yaşa göre dağılımı

The incidence and histopathologic types of ovarian tumors in Gaziantep region

Metin Karakök¹

İbrahim Sarı¹

Suna Erkiliç¹

Nimet Kuyucu²

¹ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

² Gaziantep Devlet Hastanesi, Gaziantep

Özet

Giriş ve amaç: Ovarian tümörler, kanserler içinde ölüm nedeni olarak altıncı sırada yer alır. Amacımız Gaziantep yöresindeki ovarian kanserlerin insidansı araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Gaziantep SSK ve Devlet Hastanelerinin patoloji arşiv kayıtları gözden geçirildi. 26.293 biyopsi içinden seçilen primer ovaryum neoplazmlarının (254 olgu) sayısı, histolojik türü, yaşa ve yerleşim yerine göre dağılımı incelendi.

Bulgular: Hastaların 210'u benign (%82,6), 39'u (%15,3) malign ve beşi (%1,9) borderline idi. Benign tümörlerde; ilk sırada seröz kistadenomlar (110 olgu - %52,4) görüldü. Malign ovaryum tümörlerinde ise; ilk sırayı seröz kistadenokarsinom (12 olgu - %30,8) aldı. Benign olguların 83'ü 20-45 yaşlar arasında olup 89 olgu (%42) sol, 69'u sağ ve 7'sinin bilateral ovaryumda olduğu görüldü. Malign olguların ise; 23'ü (%58,9) 35-55 yaşlar arasında olduğu ve 12'sinin (%30,7) sol, 10'unun sağ ve 8'nin bilateral ovaryumda yerleştiği saptandı.

Sonuç: Ovaryum kanserlerinin, gelişmiş ülkelere göre (%4,2) ve Türkiye'nin bölgesel dağılımına göre oranlandığında daha yüksek oranda ve daha genç yaşlarda görüldüğü dikkati çekti. Tümör çapının malignite ya da benignite açısından değerli olmadığı saptandı.

Gaziantep'de ovaryum tümörlerinin etiyolojik faktörlerinin saptanması ve alınması gereken önlemlerin araştırılmasının önemli olduğu sonucuna ulaşıldı.

Anahtar sözcükler: Ovaryum, neoplazi, insidans, Gaziantep

Summary

Introduction: Ovarian tumors are the sixth cause of overall cancer death in women. Our purpose is to search the incidence of ovarian tumors in Gaziantep region.

Materials and method: In this study; number, distribution of histopathologic types, age and localizations of primary ovarian tumors (254 cases), selected among 26.293 biopsies, were evaluated.

Results: 210 (%82.6) benign, 39 (%15.3) malignant and five borderline (%1.9) cases were observed. Most of the benign ovarian tumors were serous adenomas 110 (%52.4). Serous cyst adenocarcinomas 12 (%30.8) and sex cord stromal tumors 12 (%30.8) were the first in malign ovarian tumors. 83 of benign cases were between age of 20 and 45. Benign cases were localized in left (89 cases, %42), right (69 cases) and bilateral (7 cases). 23 (%58.9) malignant ovarian tumors were between age of 35 and 55. Malignant cases were localized in left 15 (%38.4), right 13 (%33.3) and 11 (%28.2) bilateral.

Conclusion: In Gaziantep, ovarian tumors were more common than industrial countries (%4,5) and the other parts of Turkey and also observed in younger individuals. Size of tumor was not feature of malignancy or benignity. We would like to emphasize the importance of searching etiologic factors of ovarian tumors and needs of preventive measures in Gaziantep.

Key words: Ovary, neoplasm, incidence, Gaziantep

Ovaryumun malign tümörleri, kanserler arasında ölüm nedeti olarak akciğer, meme, kolon, lösemi ve lenfomadan sonra gelir (1,2). Jinekolojik kanserler arasında ölüm nedeni olarak ilk sırada yer alır (1,2). Ovaryum tümörlerinin %80'i benign olup en sık 20-45 yaş arasında görülür (1). Malign ovaryum tümörleri en sık 40-65 yaş arasında görülür (1). Seröz ovaryum tümörlerinin %60'ı benign, %40'ı ise maligndir ve ovaryum neoplazmalarının %65-70'ini oluştururlar. Tüm ovaryum tümörlerinin %15-20'sini germ hücreli, %5-10'unu seks kord-stromal tümörler ve %5'ini de metastatik tümörler oluşturur. Ovaryum kanserlerinin çeşitli histolojik türlerinin oranları konusunda son kaynaklarda değişik bilgiler verilmektedir (3,4). Kimi araştırmalara göre, benign kistik teratom ilk sırada yer alırken (4), bir kısım araştırmacı da seröz tümörlerin ovaryumda görülen en sık tümörler olduğunu ileri sürmüşlerdir (3).

Çalışmamızda son 10 yıl içinde Gaziantep ilinde patoloji laboratuvarlarında tanı konulan benign ve malign ovaryum tümörlerinin histolojik olarak yaşa göre dağılımı ve bu tümörlerin büyüklükleri ile varsa histolojik türleri arasındaki ilişkileri saptamaya çalıştık.

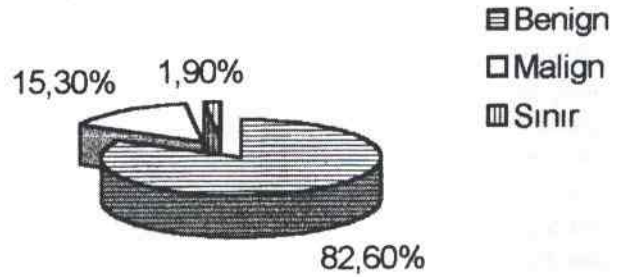
Gereç ve yöntem

1990-1999 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Gaziantep Devlet ve SSK Hastaneleri Patoloji Laboratuvarlarında tanı konulan 26.293 hastanın biyopsi kayıtları bu hastanelerin arşivlerinden araştırıldı. Erkek ve kadın hastalardaki tanı konulan malign tümörler (1375 olgu) ile ovaryum neoplazmaları saptandı (254 olgu). Tanı konulan benign, malign ve sınır ovaryum tümörleri, histolojik türlerine, boyutlarına, lokalizasyonuna ve hastaların yaşlarına göre sınıflandırıldı. Bütün tümörlerin en büyük çapları santimetre cinsinden alınarak ortalamaları hesaplandı. Çalışmamızda kistik folliküller, follikül kistleri, Müllerian ve Wolfian duktus kalıntılarına ait kistler ve endometrioma gibi neoplastik olmayan olgular çalışmaya alınmadı.

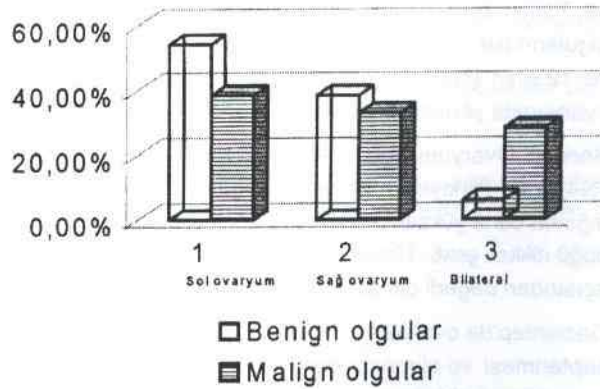
Bulgular

Kanser tanısı alan 1375 hastanın 864'ü erkek (%62.8) ve 511'i (%37.2) kadın idi. Kadın hastaların 39'unda malign ovaryum tümörü vardı. Hem malign hem de benign ovaryum tümörlerinin çoğu premenapozal dönemde görüldü. Ortalama yaş 34.5 olup benign tümörlerde en genç hasta 7,

malign tümörlerde ise 6 yaşında idi (metastatik lenfoma). 254 olgunun 210'u benign, 39'u malign ovaryum tümörü olup beş olguda (%1.9) borderline ovaryum neoplazmi saptandı (Şekil 1). Benign tümörlerde; sırası ile seröz kistadenomlar (110 olgu - %52.4), germ hücreli tümörler (58 olgu - %27.6) ve benign stromal tümörler (17 olgu - %8) olduğu görüldü. Malign ovaryum tümörlerinde ilk sırayı seröz kistadenokarsinom (12 olgu - %30.8) ve seks kord stromal tümörleri (12 olgu - %30.8), ikinci ve üçüncü sırayı sırası ile germ hücreli tümörler (9 olgu - %23) ve müsinöz tümörler (3 olgu - %7.7) aldı. Benign olguların 83'nün 20-45 yaşlar arasında olduğu, 114 olgunun (%54.2) sol, 83'ü sağ ve 13'ünün bilateral ovaryumda (%6.1) yerleştiği görüldü. Malign olguların ise 23'ünün (%58.9) 35-55 yaşlar arasında olduğu, 15'inin (%38.4) sol, 13'ünün (%33.3) sağ ve 11'inin (%28.2) bilateral ovaryumda yerleştiği görüldü. Borderline (sınır) tümörlerin üçü sol, ikisi ise sağ ovaryum yerleşimli idi (Şekil 2).



Şekil 1. Malign ve benign ovaryum tümörlerinin sıklığı



Şekil 2. Benign ve malign olguların lokalizasyonlarına göre dağılımı

Tüm ovaryum neoplazmlarının çapı 3 cm ile 30 cm arasında değişmekteydi (ortalama 9 cm). Neoplazmların ortalama çapları; benign olanlarda 10.2 cm, malignlerde 9.5 cm ve sınır tümörlerde 10 cm olarak belirlendi. 89 neoplazmın (%35) ortalama çapı 10 cm'nin üzerinde bulundu.

Tüm olguların 35'i 50 yaş ve üzerinde (%13.7) idi. Bu olguların 11'i malign (%4.3), 15'i ise benign (%5.9), üçü sınır (%1.1) idi. Geriye kalan 205 olgunun 7'si 10 yaş ve altında olup 9'nun yaşı belli değildi. Normal siklus döneminde olan (15-55 yaş arası) 223 olgunun (%87.7), 195'i benign (%76.7), 28'i malign (%11) olarak değerlendirildi. Normal menstrüel dönemdeki hastaların 60 yaş üzerindeki hastalara oranı 18.5 idi.

Benign tümörler en çok 20-45 yaşta (174 olgu - %82,8) görüldü. Benign ovaryum tümörlerinin 45 yaştan sonra belirgin olarak azaldığı dikkati çekti. Benign seröz tümörler en çok 25 yaşta (24 olgu, benign seröz tümörlerin %22.7'i), benign teratomlar 30 yaşta (17 olgu, germ

hücreli tümörlerin %29.3'ü), dermoid kistler ise; 20 ve 35 yaşlarda (toplam 10 olgu, dermoid kistlerin %58.8'i) görüldü. Malign tümörler, en sık 25-55 yaşta (25 olgu) saptandı ve bu kümenin %64.1'ni oluşturdu. Malign seröz tümörler en fazla 40 ve 50 yaşta (3+3 olgu, kendi kümesinin %50'si), seks kord stromal tümörler en çok 45 yaşta (3 olgu, kendi kümesinde %25), malign germ hücreli tümörler ise en çok 10 ve 55 yaşlarda (2+2 olgu, kendi kümesinde %44'ü) görüldü (Tablo I ve II). Sınır tümörler ise (beş olgu); 25-70 yaşlar (ortalama 50 yaş) olmak üzere beş değişik yaşta görüldü.

Tartışma

Ülkemizde kansere bağlı ölümler %10 olarak görülürken, gelişmiş ülkelerde bu oran %23 (5) olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu farklılık ülkemizdeki ölüm oranının en sık enfeksiyon ve kardiyovasküler sistem hastalıklarına bağlı olması nedeni ile olabilir. ABD'de malign ovaryum tümörlerinin görülme sıklığı %4.2'dir ve kansere bağlı ölümlerin %5.3'nü oluşturur (1).

Tablo I. Benign ovaryum tümörlerinin histolojik türlerinin sıklık ve yaşa göre dağılımı.

Histolojik tür	Yaş kümeleri															Toplam	%
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	X		
Seröz	1	5	18	24	18	17	9	8	3	2	1		1		3	110	52.4
Müsinöz			1	2		1		2				1				7	3.3
Teratoma	2	5	8	7	17	8	6	1	1					1	2	58	27.6
Dermoid kist		1	5	2	3	5		1								17	8.0
Stromal tümörler					2	1	3	2	1						1	10	4.8
Fibroma-Tekoma	1				1		1	1	1		2		1			8	3.8
Toplam	4	11	32	35	41	32	21	15	6	2	3	1	2	1	6	210	100.0

X: yaşı bilinmeyenler.

Tablo II. Malign ovaryum tümörlerinin histolojik türlerinin sıklık ve yaşa göre dağılımı.

Histolojik tür	Yaş kümeleri															Toplam	%
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	X		
Seröz				2			3	1		3		2			1	12	30.8
Müsinöz		1				1		1								3	7.7
Seks kord-stroma tm		1		2		1	1	3	1		1	1			1	12	30.8
Germ hücreli tm	2	1			1	1		1		2					1	9	23.0
Endometrioid						1										1	2.5
Metastatik	1											1				2	5.1
Toplam	3	3		4	1	4	4	6	1	5	1	4			3	39	100.0

X: yaşı bilinmeyenler.

Türkiye'de coğrafi bölgelere göre ovaryum kanserlerinin dağılımı; Doğu Anadolu'da %3, Güneydoğu Anadolu'da %3.5, Karadeniz bölgesinde %3.6, İç Anadolu'da %3.6, Marmara bölgesinde %3.9, Akdeniz bölgesinde ise %2.9 olarak belirtilmektedir. Türkiye'de 16 merkezde yapılan çalışmaya göre; kadınlarda tüm kanser olguları içinde ovaryum kanserlerinin görülme oranı ortalama %3,46 olup en sık 45-49 yaş arasında görülmektedir (5). Ovaryum neoplazmlarında yaş ile görülme sıklığı arasında sıkı bir ilişki vardır (4,7-9). Benign ovaryum tümörleri, çoğunlukla genç erişkinlerde, 20-45 yaş arasında görülüp tüm ovaryum tümörlerinin %80'nini oluşturur (1). Malign ovaryum tümörleri ise; sıklıkla 40-65 yaş arasındaki daha yaşlı kadınlarda görülür (1). Bazı çalışmalarda malign ovaryum tümörlerinin 65-75 yaşlarda pik yaptığı söylenmektedir (8-10). Sınır ovaryum tümörlerinin ise rölâtif sıklığının yaş ile ilişkisinin olmadığı bildirilmektedir (4,11).

Çalışmamızda Gaziantep'de saptanan ovaryum kanserlerinin, gelişmiş ülkelere ve Türkiye geneline göre daha yüksek oranda olduğu gözlemlendi (%7.6) (5). Benign ovaryum tümörlerinin daha çok 20-45 yaşlarda görüldüğü dikkati çekti ve kaynaklar ile uyumlu bulundu (1,9,10) (Tablo I). Ancak malign ovaryum tümörlerinin daha çok 35-55 yaşlarda bulunduğu (Tablo II) ve gelişmiş ülkelere göre daha erken yaşta görüldüğü saptandı. Sınır tümörlerin 45-55 yaş arasında daha çok olduğu görüldü. Bu rakamların gelişmekte olan ülkelerde ve sağlıklı istatistik çalışmaları yapılamayan ülkelerde farklı bulunması kaçınılmazdır.

Benington ve ark.'ları, 13 yıl içindeki 549 ovaryum neoplazmı içinde 20 yaş altında benign kistik teratomların, 20 yaş üzerinde ise seröz tümörlerin daha sık olduğunu bildirdiler (3,4). Katsube ve ark.'larının 1982'de yaptığı 389 olguluk çalışmada; benign kistik teratomların en sık rastlanan ovaryum tümörü olduğunu ileri sürdüler (12). Di Bonito ve ark.'ları 16 yıllık 970 olguda epitelyal ovaryum tümörlerinin en sık görüldüğünü (%50), ikinci sırada ise germ hücreli tümörlerin (%27.5) bulunduğunu belirttiler (13). Merino ve ark.'ları, çocukluk çağında germ hücre orijinli tümörlerin (teratomlar, disgerminomlar ve endodermal sinus tümörleri) predominant ovaryum neoplazmları olduğunu, yetişkinlerde yüzey epiteli kökenli ovaryum neoplazmlarının en sık görüldüğünü ve 50 yaş

üzerinde ovaryum neoplazmlarının %85'ni oluşturduğunu ileri sürdüler (14). Gatphoh ve ark.'ları, en sık yüzey epiteli kökenli ovaryum tümörlerinin (%66.45) görüldüğünü, ovaryum kanserlerinin serviks kanserlerinden sonra en sık görülen malign jinekolojik tümörler olduğunu bildirdiler (15). Sınır tümörler konusundaki çalışmalar azdır. Katsube ve ark.'ları, sınır tümörlerin oranını %4.6 (12), Kooning ve ark.'ları ise %3.6 olarak belirtmektedirler (16).

Çalışmamızda; benign tümörlerin %55.7'nin yüzey epiteli kökenli olduğu, %27.6'nı teratomların oluşturduğu, malign tümörlerin %38.5'nun epitelyal kökenli, %30,8'nin ise seks kord stroma tümörlerinin olduğu görüldü. Benign kistik teratomların 40 yaş altında daha çok bulunduğu ve 30-34 yaşlarda pik yaptığı saptandı. Malign ovaryum tümörlerinin ise en çok 41-45 yaşta olduğu izlendi. Borderline tümörlerin sayısı beş olup tüm ovaryum tümörleri içinde oranı %1.9 olarak saptandı.

Benign ve malign olguların histolojik türlerine göre, unilateral yada bilateral yerleşiminin, değişiklik gösterebileceği ileri sürülmektedir. Örneğin; benign seröz tümörlerde bilateral yerleşim %25 iken, malign olanlarda %66 olarak karşımıza çıkmaktadır. Müsinöz tümörlerin ise; benign olanlarının %5'i, malign türlerinin %10'u bilateraldir. Benign kistik teratomların çoğu tek taraflıdır, ancak olguların %10'u bilateraldir (1). Koonings ve ark.'ları bilateralitenin kanser riskini iki kat artırdığını ileri sürmektedir (16).

Çalışmamızda; benign olguların %6.1'i, malign olguların %28.2'nin bilateral yerleşim göstermektedir. Benign seröz tümörlerin altısı (%5.4), malign seröz tümörlerin ise %50'i (altı olgu) bilateral yerleşimli idi.

Çalışmamızda; Gaziantep ilinde ovaryum tümörlerinin histolojik ve yaşa göre dağılımını ilk kez inceleyerek bu yöre konusunda fikir vermeye çalıştık ve diğer çalışmalarla karşılaştırdık. Sonuç olarak; ovaryum kanserlerinin Gaziantep'de sık görülme ve etyolojik nedenlerinin, varsa akraba evliliklerinin araştırılması gerektiği, bilateral yerleşimli ovaryum tümörlerinin daha yüksek malignite riski taşıdığı, tümör çapının malignite ya da benignite açısından bir özellik göstermediği saptandı ve kaynaklarla da uyumlu bulundu.

Kaynaklar

1. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins Pathologic Basis of Disease, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1999; 271-75.
2. Tuncer ZS. Jinekolojik kanserlerde tarama. Hacet Tıp Derg 2000; 31-2: 113-120.
3. Sayhan S, Dikicioğlu E, Sayın A, Postacı H. Primer benign ve malign over neoplazmlarının bağıl sıklığı. Tr Patol Derg 1995; 11-2: 251-54.
4. Paul P, Koonings PP, Campbell K, Misshell Dr Jr, Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms, A 10-year review. Obs Gynecol 1989; 74: 921-26.
5. Tuncer İ, Burgut R, Bozdemir N, Coşar E. Türkiye'de kanser sıklığı. TÜBİTAK, 1994.
6. Annegers JF, Strom PH, Decker DG, Dockerty MB, O'Fallon WF. Ovarian cancer incidence and case-control study. Cancer 1979; 43: 723-29.
7. Parham G, Philips JL, Hicks ML, Andrews N, Jones WB, Shingleton HM, Menck HR. The National cancer data base report on malignant epithelial ovarian carcinoma in African-American women. Cancer 1997; 80: 816-26.
8. Michael F. Gynaecologic cancers. Cancer 1998; 83: 1751-55.
9. Langley FA, Fox H. Ovarian tumors: classification, histogenesis and aetiology, in Fox (Ed), Obstetrical and Gynaecological Pathology fourth edition. New York: Churchill Livingstone. 1995; 727-742.
10. Prat J. Female reproductive system, in Damjanov I, Linder J (Eds), Anderson's Pathology Tenth edition. Missouri: Mosby. 1996; 2231-97.
11. Gottlieb WH, Flikker S, Davidson B, Korach Y, K et al. Borderline tumors of the ovary. Cancer 1998; 82: 141-6.
12. Katsube Y, Berg YW, Silverberg SG. Epidemiologic pathology of ovarian tumors: a histopathologic review of primary ovarian neoplasma diagnosed in the Denver Standart Metropolitan Statistical Area, 1 July-31 December 1969 and 1 July-31 December 1979. Int J Gynecol Pathol 1982; 1(1): 3-16.
13. Dibonito L, Patriarea S, Delendi M, Alberico S. Ovarian tumors: anatomohistopathological contribution to their interpretation. Eur J Gynecol Oncol 1988; 9(4): 324-30.
14. Merino MJ, Jaffe G. Age contrast in ovarian pathology. Cancer 1993; 71: 537-44.
15. Gatphoh ED, Darnal HK. Pattern of ovarian neoplasm in Manipur. J Indian Med Assoc 1990; 88: 338-9.
16. Koonings PP, Grimes DA, Campbell K, Sommerville M. Bilateral ovarian neoplasms and the risk of malignancy. Am J Obstet Gynecol 1990; 162(1): 167-9.

Yazışma adresi:

Yrd.Doç. Dr. Metin KARAKÖK
İnönü Cad. No: 35 Şahinbey/Gaziantep
Tel: 0 342 360 39 10/ 7632
GSM: 0 532 472 49 63
E-posta: Metinkarakok@hotmail.com

Kronik lenfositik tiroiditin ayırıcı tanısında ince iğne aspirasyon biyopsisinin değeri

The value of the thyroid fine needle aspiration biopsies at the differential diagnosis of the chronic lymphocytic thyroiditis

Işın Soyuer¹

Cemil Ekinci²

Sevim Güllü³

Gürbüz Erdoğan³

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Kayseri

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı /Klinik Sitoloji Bilim Dalı, Yenişehir-Ankara

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Yenişehir-Ankara

Özet

Giriş: Tiroid bezinde malign lenfomanın kronik lenfositik tiroidit(KLT) ile birlikteliği nadir görülmesine karşın iyi bilinmemektedir. KLT'e eşlik edebilen diğer neoplazmlar daha az dikkat çektiği için gözden kaçabilir.

Amaç: Kronik lenfositik tiroiditin (KLT) neoplazilerden ayırımı için gerekli olan sitolojik tanı kriterlerinin saptanması amacı ile bu retrospektif çalışma yapıldı.

Gereç ve yöntem: 636 KLT, 12 Hürthle hücreli adenom, 2 Hürthle hücreli karsinom, 4 onkositik metaplazi gösteren papiller karsinom ve KLT'e eşlik eden 10 tiroid papiller karsinom olgusu yeniden değerlendirildi.

Sonuçlar: KLT bir kısmı onkositik metaplazi gösteren tiroid follikül hücreleri, lenfositler, plazma hücreleri ve lenfoid follikül germinal merkez hücrelerinin varlığı ile tanınmaktadır. Hürthle hücreli tümörün (HHT) varlığını gösteren en önemli sitolojik bulgu lenfositik infiltrasyonun bulunmamasıdır. Binükleer onkositik hücrelere KLT ve HHT'de sık rastlanmasına karşın, pleomorfik Hürthle hücreleri KLT'de HHT'de olduğundan daha yüksek oranda görülmektedir ($p<0.001$ $\chi^2=12.57$).

Anahtar sözcükler: Kronik lenfositik tiroiditis, Hürthle hücreli tümör, tiroid Papiller karsinomu, sitoloji

Summary

Objective: The association of thyroid lymphoma with chronic lymphocytic thyroiditis (CLT) is well known but relatively rare. There is less awareness of the risk of other coexisting thyroid neoplasia being overlooked.

Purpose: In order to define the cytodiagnostic criteria for distinguishing CLT from thyroid neoplasms, we reported this retrospective clinicopathologic study.

Materials and methods: Aspirates from 636 cases of CLTH, twelve Hurthle cell adenomas, two Hurthle cell carcinomas, four papillary carcinomas with oncocytic metaplasia, ten papillary carcinomas with CLTH were reevaluated.

Results: CLT is characterized by thyroid follicular cells some or all of which showed oxyphilic change with lymphocytes, plasma cells and lymphoid follicle center cells. The most important cytological data suggesting that a lesion is a Hurthle cell tumor is absence of lymphocytic infiltrates. Although binucleation was present in the Hurthle cells of CLT and Hurthle cell tumors, there were more pleomorphic Hurthle cell in CLT than Hurthle cell tumors ($p<0.001$ $\chi^2 =12.57$).

Key words: Chronic lymphocytic thyroiditis, Hurthle cell neoplasm, papillary carcinoma of thyroid, cytology

Kronik lenfositik tiroiditin (KLT) klinik tanısı, hastanın geçmiş hikayesi, hastanın klinik bulguları, fonksiyonel ve serolojik testlerin sonuçları bir araya getirilerek konulmaktadır (1). KLT'de tiroid bezi sıklıkla kauçuk kıvamında, sert yapıdadır ve diffüz büyüme göstermektedir (1-6). Bu görünüm olguların % 80'inde tesbit edilmektedir (1). Bununla birlikte opere olan KLT olgularının % 61'inde nodüler gelişim de saptanmaktadır (7).

KLT ile tiroid lenfomalarının birlikteliği nadir olmakla birlikte iyi bilinmektedir (2-14). Tiroid lenfomaları dışındaki tümörler ile KLT birlikteliği ise daha az dikkat çekmektedir. Bu retrospektif çalışmanın amacı KLT olgularını ve KLT ile ayırıcı tanıda yer alması gereken Hürthle hücreli tümörlerin (HHT) sitolojik özelliklerini yeniden gözden geçirmek ve kaynak bilgileri ışığında sonuçlarımızı değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem

Ağustos-1991 ve Nisan-1998 günleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı/Klinik Sitoloji BD'da KLT tanısı almış olan 636 ve HHT tanısı

Tablo I. Kronik lenfositik tiroidit tanısı alan olguların sitolojik özellikleri

Olguların Sitolojik Görünümü	Sayı (n)	%
Zemin		
Hemorajik	533	84
Kolloid	32	5
Her ikisi	71	11
Sellülarite		
az	147	23
orta	318	50
çok	171	27
Folikül hücreleri		
az	255	40
orta	272	43
çok	119	19
Onkositik metaplazi		
yok	293	46
az	198	31
orta	125	20
çok	20	3
Matür lenfositler		
az	27	4
orta	359	56
çok	250	39
Germinal merkez hücreleri		
az	143	22
orta	152	24
çok	341	54
Plazmositler		
az	322	51
orta	242	38
çok	72	11

alan 14 olgu ile yine bu dönem içerisinde tiroid papiller karsinomu tanısı alıp, sitolojik olarak KLT'e ait bulguları bulunan 10 hasta ve onkositik metaplazi gösteren 4 tiroid papiller karsinomu olgusu da çalışmaya alındı. Bu hastalara ait klinik bulgu ve izlem bilgileri dosya arşivi taranarak elde edildi. Tüm hastalarda tiroid fonksiyon testleri (Tiroksin, tiroid stimüle edici hormon ve tiroidotironin) tiroid otoantikörleri (anti-tiroglobülin ve anti-mikrozomal antikor) dosya bilgilerinden bulundu. Her hastaya ait en az 2-5 lam yeniden incelendi. Bu hastalarda zemin, hücresel öğeler, follikül epitel hücreleri, onkositik metaplazi gösteren hücreler ve lenfoid hücrelerin yüzdeleri sayılarak birbirlerine oranlarına bakıldı (Tablo I).

KLT tanısı alan hastalarımızdan onkositik metaplazi gösteren materyallerdeki (%53.92) binükleer ve pleomorfik Hürthle hücreleri, HHT tanısı alan olgularımızın materyalleri ile karşılaştırıldı. Bu iki küme arasındaki oranlar Ki-kare testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi (Tablo II).

Tablo II. KLT olguları ile HHT'lerin binükleer ve pleomorfik Hürthle hücreleri yönünden karşılaştırılması.

	KLT (%) n=343	HHT (%) n=14	χ^2	p (SD: 1)
Binükleer Hürthle hücresi	236 (69)	8 (57)	0.85	p>0,05
Pleomorfik Hürthle hücresi	212 (62)	5 (38)	3.84	p<0,05

Bilim Dalımızda incelenen tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB) materyalleri, genellikle klinisyen tarafından ultrasonografik inceleme eşliğinde 20-22 gauge, 10-20 cc enjektör ile yapılan aspirasyon biyopsisinden elde edilmektedir. Lam üzerine yayılan materyal havada kurutulup May-Grünwald-Giemsa (MGG) boyası ile boyanmaktadır.

KLT'nin sitolojik tanısında lenfositler, plazma hücreleri, lenfoid follikül germinal merkez hücreleri ve bazen bunlara eşlik eden bir kısmı onkositik metaplazi gösteren tiroid follikül epitel hücreleri bulunmalıdır.

Hürthle hücrelerinin baskın olduğu materyallerde; öncelikle hastanın klinik bulguları KLT yönünden yeniden sorgulanmakta gerekirse aspirasyon yinelenmektedir. Sitolojik incelemede lenfoid elemanların olup olmadığı, Hürthle hücrelerinin ne ölçüde pleomorfizm içerdiği, nukleolomegalinin varlığı araştırılmaktadır.

KLT ile birlikte onkositik metaplazi olsun ya da olmasın epitelial komponent baskın ve papiller yapıları düşün-

dürür gelişim var ise; öncelikle papiller tiroid karsinomu açısından sitolojik ölçütler gözden geçirilmektedir.

Bulgular

Kronik lenfositik tiroidit tanısı alan 636 olgunun (570 kadın, 66 erkek) yaş ortalaması 46 idi (10-72yaş arası). Bu olguların %32'sinde tiroid bezi diffüz hiperplazi gösterirken %19'unda dominant nodüle eşlik eden generalize hiperplazi, %49'unda ise tek nodül bulunmaktaydı. Antimikrozomal antikör değerleri KLT tanısı alan olguların %63'ünde normal değerlerin üzerinde bulunmuştur. Hastaların %52'sinde klinik ve biyokimyasal olarak tiroid yetmezliği bulguları vardır. Diffüz tiroid hiperplazisi, pozitif otoantikörler ve tiroid hormonlarının yetmezliği KLT tanısı alan olguların yalnızca %35'inde bulunmaktaydı.

Kronik lenfositik tiroiditin sitolojik tanısında; sellülarite değişebilmekle birlikte zeminde kolloidin az ve lenfoglandüler cisimciklerin dikkat çekici olduğu materyel izlenmektedir. Follikül hücreleri tek tek ya da kümeler biçiminde düşmektedir. Follikül hücre kümeleri düz tabakalar oluşturur. Onkositik metaplaziye giden hücrelerde sitoplazma genişleyerek MGG boyasında soluk pembe renkte izlenir.

KLT tanısı alan 636 hastanın 2 ay ile 10 yıl arasında değişen klinik izlemleri vardır. Bunlara ait materyallerin sitolojik incelemesinde; olguların %23'ünde az, geriye kalanlarda ise orta ya da çok düzeyde hücresel eleman bulunmaktadır. Follikül hücreleri olguların % 40'ında az orandadır. Onkositik metaplazi olguların %53'ünde vardır (Tablo I).

KLT olgularından Hürthle hücreleri içeren kümede; olguların %69'unda binükleer hücrelere rastlanırken aynı oran onkositik hücreli tümörlerde %57 olarak izlenmektedir (Resim 1). Bu açıdan iki küme arasında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte pleomorfik Hürthle hücrelerinin varlığı açısından karşılaştırıldıklarında; KLT olgularında %62 oranında rastlanan pleomorfik Hürthle hücrelerinin (Resim 2), HHT'lerde %38 oranında izlendiği ve bu açıdan bu iki küme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.05$ $x^2 = 3.84$).

Sitolojik incelemede lenfoid elemanlar ve bir kısmı onkositik metaplazi gösteren tiroid follikül epitel hücreleri içeren 20 hastada, özellikle Hürthle hücrelerinin baskın ve uniform görünümü, yineliyen sitolojik incelemede lenfoid

elemanların görülmemesi Hürthle hücreli tümörleri düşündürmüştür. Çoğu alanda follikül dizilime benzer biçimde yerleşmiş uniform görünümde Hürthle hücrelerinden oluşan 18 olgu Hürthle hücreli adenom (Resim 3) olarak tanımlanmıştır. Bunların 12 sinde operasyon sonrası histolojik tanı değişmedi. Kalan altı olguda ise histolojik tanı KLT olarak saptandı. Bu hastalara ait preparatlar yeniden gözden geçirildiğinde arada az sayıda matür lenfositin bulunduğu ve Hürthle hücrelerinin yer yer daha pleomorfik olduğu görüldü. Kalan 2 hastada ise nukleollerin son derece belirgindi. Bu olgular Hürthle hücreli karsinom olarak rapor edildi (Resim 4) ve bu hastaların operasyon tanıları da sitolojik tanıyı doğruladı.

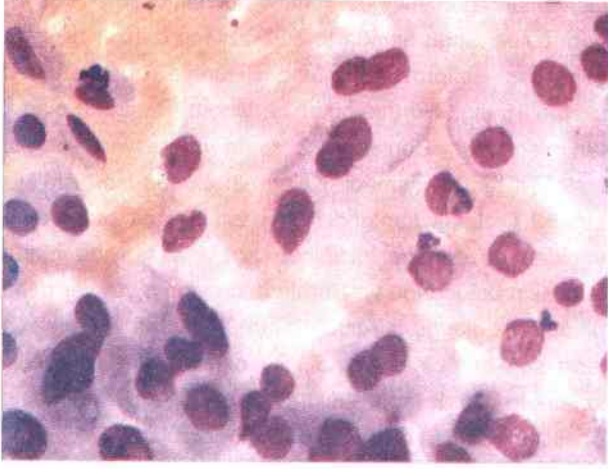
Papiller karsinomun eşlik ettiği 10 KLT olgusu ve onkositik metaplazi gösteren tiroid papiller karsinomu (Resim 5) tanısı alan olgularımızda operasyon sonucu tanıları değişmedi. Bu olgularda tanı koydurucu en önemli bulgu papiller yapıların varlığıdır. İntranükleer inklüzyonlar seçilebilmektedir. Sitoplazma genellikle bol, soluk ya da yoğundur. Eğer onkositik metaplazi eşlik etmekte ise sitoplazmanın yoğunluğu artmaktadır.

Kronik lenfositik tiroidit tanısına karşın çeşitli nedenler ile (klinik kuşku, diffüz hiperplazi nedeni ile hastanın tercihi vb.) opere edilen 72 hastamız bulunmaktadır. Bu hastaların tümünde de histopatolojik tanı KLT'dir.

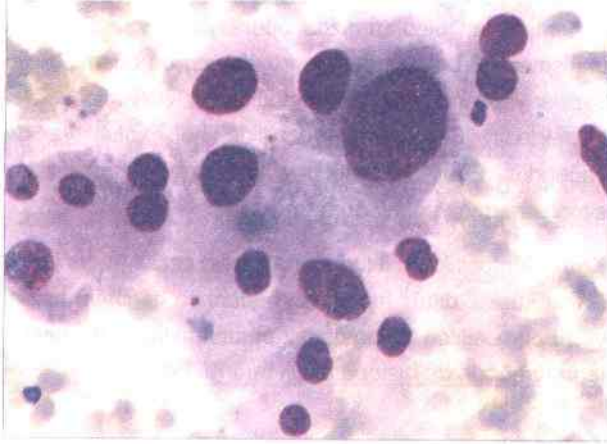
Tartışma

Klinik olarak tüm KLT hastalarının tanısı, tanıda pek çok faktörün kullanılması nedeni ile zordur (1,2). Klasik olarak bakıda sert ve diffüz olarak genişlemiş tiroid bezi bulunmaktadır. Tiroid hormonlarının yetmezliği ve otoantikörlerin yüksekliği olguların ancak %42'sinde görülmüştür. Bununla birlikte tiroid otoantikörleri normal popülasyonda da yükselmiş olarak saptanabilmektedir (15). Diğer önemli bir ayrıntı ise tiroid dokusunda lenfositik infiltrasyon gösteren fakat klinik olarak asemptomatik hastalar da bulunduğu gibi (14) otoantikörleri olumsuz (-) olan KLT hastalarının oranı da sanıldığından yüksektir (17).

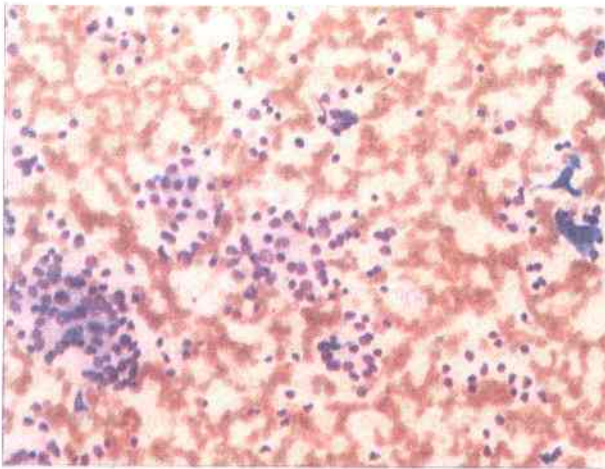
KLT hastalarının sitolojik materyallerinde; tiroid follikül epitel hücreleri ile lenfoid elemanlar arasındaki oran, lenfoid elemanların lehine artmıştır. Hürthle hücre kümeleri, reaktif görünümde lenfoid elemanlar (plazma hücrelerini de içeren) ve seyrek multinükleer dev hücreler bulunmaktadır (1,2).



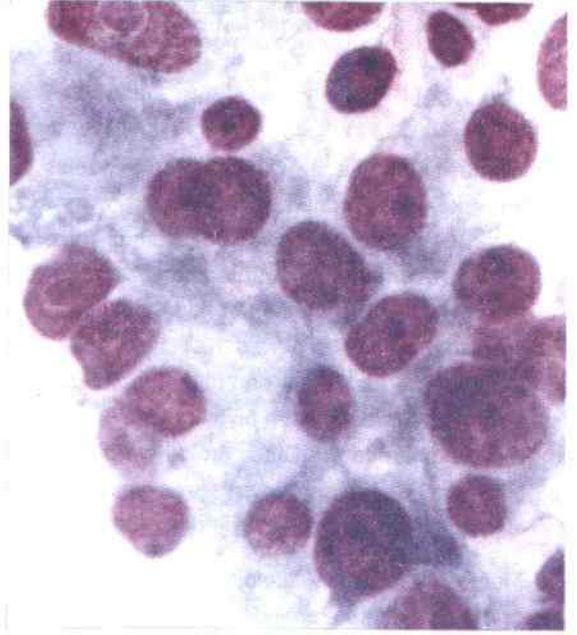
Resim 1. Binükleer Hürthle hücreleri (x200 MGG).



Resim 2. Kronik lenfositik tiroiditide görülen pleomorfik Hürthle hücreleri (x200 MGG).



Resim 3. Hürthle hücreli adenom olgusunda folliküler dizilim (x100 MGG).



Resim 4. Hürthle hücreli karsinom olgusunda nükleolomegali (x400 MGG).



Resim 5. Onkositik metaplazi gösteren tiroid papiller karsinomu (x 200 MGG).

KLT hastalarının sitolojik incelemelerinde; epitelyal hücrelerin lenfoid hücrelere oranı çok önemlidir. Artmış sayıdaki epitelyal hücreler KLT'e eşlik eden bir neoplastik olayı düşündürürken (1), KLT zemininden gelişen primer tiroid lenfomalarda epitelyal hücrelere nadiren rastlanmaktadır (8).

Hürthle hücreli tümörler ile baskın onkositik metaplazi gösteren KLT hastalarının ayırıcı tanısı güçlük gösterir (18). Özellikle soliter nodül içeren KLT hastalarında bu ayırım daha da güçtür. KLT hastalarındaki pleomorfik Hürthle hücreleri olgunun HHT tanısı almasına neden olabilmektedir (19-25). Bizim serimizi oluşturan HHT' de pleomorfik Hürthle hücreleri KLT görüldüğünden istatistiksel olarak anlamlı oranda daha az görülmektedir ($p < 0.05$, $\chi^2 = 3.84$). Onkositik hücrelerde izlenen monomorfizm ve lenfositik infiltrasyonun azlığı bu olguda ince iğne aspirasyon biyopsisinin yinelenmesi gerektiğini düşündürmelidir. Diğer taraftan mikroskopik incelemede KLT bulgularının varlığına karşın, klinik olarak kuşku devam ediyor ise yine aspirasyonun yinelenmesi önerilmelidir.

KLT'de onkositik metaplazi gösteren epitelyal hücreler düz tabakalar ya da kümeler biçiminde düşmektedir. Bu kümelere hücrelerin dizilimi birbirleri ile uyumlu görünümde (22). HHT'de ise daha çok üç boyutlu doku parçaları izlenmektedir. Organize olmayan, gevşek koheziv ya da tek tek duran hücreler de bulunabilmektedir. Kimi papiller karsinom olgularında, onkositik metaplazi görü-

lebilmesi bu konuda da dikkatli olunmasını gerektirmektedir (26). Kendi dizimizdeki papiller karsinom tanısı alan olgularımız içerisinde, histopatolojik olarak da onkositik metaplazi gösteren tiroid papiller karsinomu tanısı alan 4 olgumuz vardır. Aynı dönem içerisinde KLT'e eşlik eden 10 papiller karsinom olgusu bulunmaktaydı. Bu olguların tümünde de atipik hücreler papiller yapılar şeklinde düşmüştür.

KLT hastalarının sitolojik incelemesinde çok sayıda hiperplastik follikül epitel hücrelerinin görülmesi HHT açısından yalancı pozitifliğe neden olabilmektedir. Kendi olgularımız içerisinde yinelenen TİİAB materyalinde aynı görünümün devam etmesi nedeni ile yine Hürthle hücreli adenom tanısı alan fakat operasyon materyali KLT olarak değerlendirilen 6 olgumuz bulunmaktadır. Bu olguların sitolojik materyalleri tekrar incelendiğinde yalancı pozitifliğe neden olan görünümün pleomorfik Hürthle hücrelerinin varlığından ve lenfoid elemanların az sayıda izlenmesinden kaynaklandığı anlaşılmıştır. Bu olguların dokularının histopatolojik incelemesinde hiperplastik Hürthle hücrelerinin yer yer baskın olduğu kısımlar bulunduğu dikkati çekmektedir.

Sonuç olarak KLT'in varlığı hastada bulunan diğer bir tiroid tümörünün gözden kaçmasına neden olabilir. Özellikle epitelyal hücrelerin baskın olduğu hastalarda daha dikkatli inceleme yapılmalıdır. Klinikopatolojik uyumun sağlanması ve yinelenen TİİAB doğru tanıya ulaşılmasında yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

1. Friedman M, Shimaoka K, Tsukada Y, Gavigan M, Tamura K. Diagnosis of chronic lymphocytic thyroiditis. *Acta Cytol* 1981; 25: 513-522.
2. Mc Kee RF, Krukowski ZH, Matheson NA. Thyroid neoplasia coexistent with chronic lymphocytic thyroiditis. *Br J Surg* 1993; 80: 1303-1304.
3. Compagno J, Oertel JE. Malignant Lymphoma and other lymphoproliferative disorders of the thyroid gland. *Am J Clin Pathol* 1980; 74: 1-11.
4. Kini SR, Miller JM, Hamburger JI. Problems in the cytologic diagnosis of the cold thyroid nodule in patients with lymphocytic thyroiditis. *Acta Cytol* 1981; 25: 506-512.
5. Okayasu I, Hara Y, Nakamura K, Rose NR. Racial and age-related differences in incidence and severity of focal autoimmune thyroiditis. *Am J Clin Pathol* 1994; 101(6): 698-702.
6. LiVolsi VA. The pathology of autoimmune thyroid disease: a review. *Thyroid* 1994; 4(3): 333-9.
7. PolleckWF, Sprong DH Jr. Surgical aspects of thyroiditis. *Arch Surg* 1960; 80: 720-732.
8. Tani E, Skoog L. Fine needle aspiration cytopathology and immunocytochemistry in the diagnosis of lymphoid lesions of thyroid gland. *Acta Cytol* 1989; 33: 48-52.
9. Aozasa K, Inoue A, Tajima K, Miyauchi A, Matsuzuka F, Kuma K. Malignant lymphomas of the thyroid gland. *Cancer* 1986; 58: 100-104.
10. Chak L, Hoppe RT, Burke JS, Kaplan HS. Non-Hodgkin's lymphoma presenting as thyroid enlargement. *Cancer* 1981; 48: 2712-2716.
11. Rasbach DA, Mondschein MS, Harris NL, Kaufman DS, Wang C. Malignant lymphoma of the thyroid gland. *Surg* 1985; 98: 1166-1170.
12. Aozasa K, Ueda T, Katagiri S, Matsuzaka F, Kuma K, Yonezawa T. Immunologic and immunohistologic analysis of 27 cases with thyroid lymphomas. *Cancer* 1987; 60: 969-973.

13. Kossev P, LiVolsi V. Lymphoid lesions of the thyroid: review in light of the revised European-American lymphoma classification and upcoming World Health Organization classification. *Thyroid* 1999; 9: 1273-1280.
14. Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, Bijwaard KE, Heffess CS, Abbondanzo SL. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 623-629.
15. Doniach D. Thyroid autoimmune disease. *J Clin Pathol* 1967; 20(Suppl): 358-390.
16. Yoshida H, Amino N, Yagawa K et al. Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46: 859-862.
17. Editorial. Autoimmune thyroiditis and thyroid autoantibodies. *Lancet* 1988; i: 1261-1262.
18. Guarda LA, Baskin HJ. Inflammatory and lymphoid lesions of the thyroid gland. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 14-22.
19. Chu EW, Hanson TA, Goldman JM, Robbins J. Study of cells in fine needle aspirations of thyroid gland. *Acta Cytol* 1979; 27: 437-440.
20. Hamburger JI, Hamburger SW. Fine needle biopsy of thyroid nodules: Avoiding the pitfalls. *NY State J Med* 1986; 86: 241-249.
21. Jayaram G. Fine needle aspiration cytologic study of the solitary thyroid nodule. *Acta Cytol* 1985; 29: 967-973.
22. Jayaram G. Problems in the interpretation of Hürthle cell populations in fine needle aspirats from the thyroid. *Acta Cytol* 1983; 27: 84-85.
23. Kini SR, Miller JM, Hamburger JI. Cytopathology of Hürthle cell lesions of the thyroid gland by fine needle aspiration. *Acta Cytol* 1981; 25: 647-652.
24. Kini SR, Miller JM, Hamburger JI. Problems in the cytologic diagnosis of the cold thyroid in patients with lymphocytic thyroiditis. *Acta Cytol* 1981; 25: 506-512.
25. Suen KC, Quenville NF. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland: A study of 304 cases. *J Clin Pathol* 1983; 36: 1036-1045.
26. Kini SR, Miller JM, Hamburger JI, Smith MJ. Cytopathology of papillary carcinoma of the thyroid by fine needle aspiration. *Acta Cytol* 1980; 24: 511-522.

Yazışma adresi:

Dr. Işın SOYUER
Erciyesevler Mahallesi, Çay sokak
Nur Apartmanı No 1/13 Kayseri
Tel: 0-352-2238924
Fax: 0-352-4375285
e-mail: soyuerisin@yahoo.com

Kemik iliği biyopsilerinde myelodisplazi ölçütlerinin değerlendirilmesi *

*The investigation of myelodysplasia parameters in bone marrow biopsies **

Handan Kaya Esin Kotiloğlu Rezzan Akşehirlioğlu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Altunizade, İstanbul

Özet

Giriş ve amaç: Myelodisplastik sendromlarda (MDS) kemik iliğinde topografik ve tüm hemapoetik hücre dizilerinde morfolojik anormallikler tanımlanmıştır. Çalışmanın amacı, kendi olgularımızı bu mikroskopik bulgular açısından araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada nedeni bilinmeyen ateş, anemi ve pansitopeni klinik ön tanıları ile alınmış 80 adet kemik iliği biyopsisi tanımlanan bu değişiklikler açısından retrospektif olarak, iki gözlemci tarafından yeniden gözden geçirilmiştir.

Bulgular: Dizideki olguların %37,5'inde (30 olgu) dismegakaryopoez, hipersellülerite, hemosiderin artışı, disgranülopoez ve retikülin liflerde artış gibi MDS'u destekleyen bulgular saptanmıştır.

Sonuç: Saptanan yüksek oran nedeniyle kemik iliği biyopsilerinin bu değişiklikler açısından değerlendirilmesinin, hastaların klinik olarak izlenme süre, biçim ve şeklini değiştirmesi açısından önemli olduğu kanaatine varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Kemik iliği biyopsisi, myelodisplazi

* Bu çalışma 11-17 Nisan 1999 tarihleri arasında İzmir, Kuşadası'nda yapılan XIV. Ulusal Patoloji Kongresinde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Summary

Introduction (purpose): In myelodysplastic syndroms (MDS) both topographic and cellular abnormalities in all three lineage of haemopoietic cells of the bone marrow have been described. The aim of this study is to reevaluate a series of bone marrow biopsies for the presence of these microscopic findings.

Material and methods: In this study, 80 bone marrow biopsies with clinical diagnosis of fever of unknown origin, anemia or pancytopenia were reevaluated by 2 pathologist blindly under light microscope.

Results: In 30 cases (37.5%), dysmegakaryopoiesis, hypercellularity, increased hemosiderin content, dysgranulopoiesis and increase in reticulin fibers, all concordant with MDS, were detected.

Conclusion: It is important to look for such changes in the bone marrow biopsies, because the prognosis and clinical approach differs greatly in their presence.

Key words: Bone marrow biopsy, myelodysplasia

* This study was presented as a poster in XIVth National Congress of Pathology, April 11-17, 1999, Kuşadası, İzmir.

Kemik iliği biyopsisi, aspirasyondan ayrı olarak, hemapoetik hücre yoğunluğu ve bu hücrelerin yerleşim özellikleri gibi değerli bilgiler sağlayan bir işlemdir. Böylece hematolojik hastalıkların tanısı, evresi ve gidişi konusunda bilgi verirken bu hastalıkların reaktif olaylar ve metastazlardan ayırıcı tanısının yapılmasına da olanak tanır.

Kemik iliği (Kİ) değişik kan hücrelerinin ileri derecede organize bir şekilde yer aldıkları özel bir dokudur. Lameller kemikten oluşan kemik trabekülleri arasında yer alan ince duvarlı venöz sinüzoidler, küçük arterler ve kapillerlerle bunları çevreleyen ince retikülin liflerinden oluşan stroma hemapoetik öncül hücrelerin diferansiyasyonu için özel bir destek görevi de görmektedir. Hemapoetik hücrelerin stroma içindeki dağılımı da her üç dizi elemanları için ayrı özellikler taşımaktadır (1,2).

Tüm bu topografik ve hücresel özelliklerin en ayrıntılı incelendiği hastalık kümesi ise myelodisplastik sendrom (MDS) dur. Çünkü lösemilerin erken bir evresi olarak kabul edilen MDS, multipotent hemapoetik kök hücreden köken aldığı için her üç dizi hemapoetik hücre kümesinde de belirgin anormallikler oluşmaktadır (3-7).

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada amaç; klinik olarak nedeni bilinmeyen ateş, anemi, pansitopeni ön tanılarıyla yapılan kemik iliği biyopsilerini MDS de tanımlanan hücresel ve topografik özellikler açısından yeniden değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem

Çalışmaya 1995-1997 yılları arası klinik olarak nedeni bilinmeyen ateş, anemi, pansitopeni ön tanılarıyla alınan ve bölümümüze gönderilen, patolojik değerlendirme için yeterli 80 Kİ biyopsisi alınmıştır. Parafin bloklardan alınan 5 mikron kalınlığındaki seri kesitler HE, PAS, Gomori retikülin, gerekli görülürse Gomori trikrom, toluidin ve Prusya mavisi ile boyandıktan sonra, tanılandan bilgisi olmayan iki gözlemci tarafında ayrı ayrı yeniden değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler MDS da tanımlanan tüm değişiklikleri içermek üzere aşağıdaki başlıklar altında kümelendirilmiştir (Tablo I) (3-10):

Kİ'ndeki retikülin miktarı Bauermeister skalası olarak bilinen dördütlü skalaya göre değerlendirilmiştir: 0 - hiç re-

tikülin lifi gözlenmemesi, N - Nadir ince tek fibril görülmesi, 1+ - odaksal olarak ince retikülin ağ oluşumu, 2+ - Çoğu alanda sadece ince retiküler ağ varlığı, 3+ - Difüz retiküler ağ içinde dağınık halde kaba lif varlığı (trikrom negatif), 4+ - bazı alanlarda kollajenizasyonun eşlik ettiği difüz, çoğunlukla kaba retikülin ağ (trikrom pozitif).

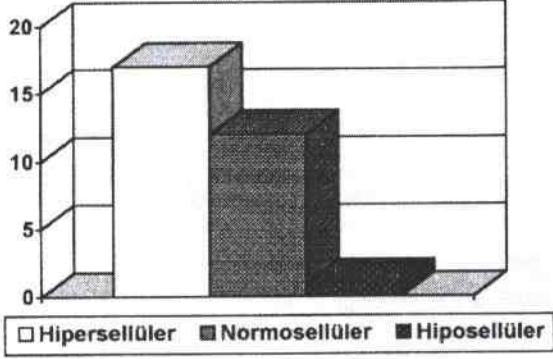
Tablo I. Dizideki olguların mikroskopik değerlendirme ölçütleri.

1. Hücresel yoğunluk: Hipersellüler, normosellüler, hiposellüler
2. Granülopoez: Granülasyon bozuklukları; Paratrabeküler alan dışı yerleşim (küme sayısı > 3)
3. Eritropoez: Anormal nükleer şekiller; Ferritin agregatları > 4 granül / hücre; Halka (ringed) sideroblast
4. Megakaryopoez: Mikromegakaryosit, makromegakaryosit, megakaryoblastlar
5. Lenfositler: Agregat oluşturma; Agregatların çapı > 3 mm; Germinal merkez varlığı; Monomorfik hücre popülasyonu
6. Plazma hücreleri: Sayıca artış
7. Mast hücreleri: Sayıca artış
8. Eozinofili: > 8 eozinofil / BBA
9. Sinüzoidal hiperplazi
10. Myelofibrozis: Bauermeister skalası (9)

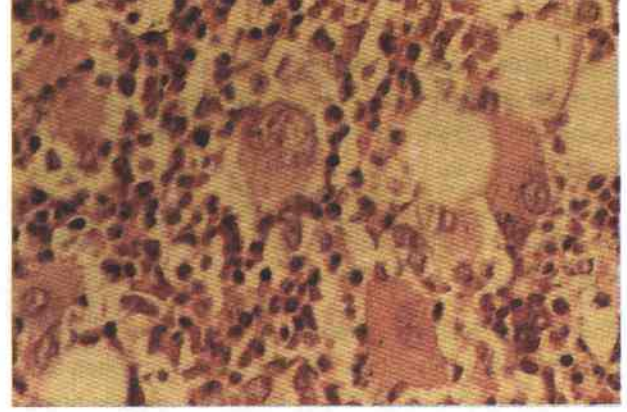
Bulgular

Çalışmada yer alan olguların tanılarına göre dökümü şu şekildedir: tedaviye dirençli anemi - 18 olgu, disgranülopoezin eşlik ettiği ve blast sayısında belirgin artışla belirli sağıltıma dirençli anemi - 13 olgu, transformasyon gösteren blast sayısında aşırı artışla belirli sağıltıma dirençli anemi - 7 olgu, kronik myelomonositik lösemi - 17, trombositopeni - 5 olgu, nedeni bilinmeyen ateş - 20 olgu.

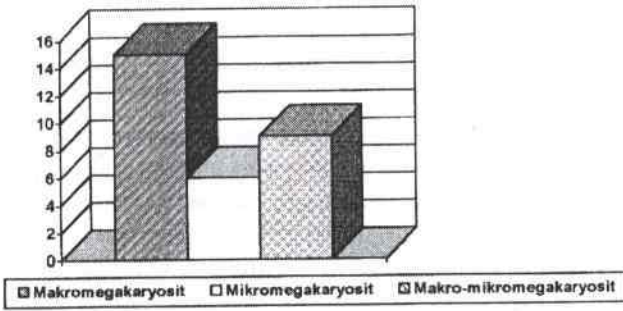
İncelenen 80 olgunun gözlemciler arasında tüm ölçütler bakımından uyum olduğu saptanan sonuçlarına göre 30 olguda (%37.5) histomorfolojik olarak MDS u destekleyen bulgular saptanmıştır. Bu olguların 17 tanesinde (%56.6) hipersellülarite saptanmıştır (Şekil 1). Hemapoetik hücre değişiklikleri açısından yarısında disgranülopoez ve tümünde dismegakaryopoez (Resim 1, Şekil 2I) görülmüştür. Hemosiderin artışı (Resim 2) %30 oranında (9 olgu) gözlenirken değişen derecedeki retikülin artışı (Resim 3; Şekil 3) %60 oranında (18 olgu) saptanmıştır.



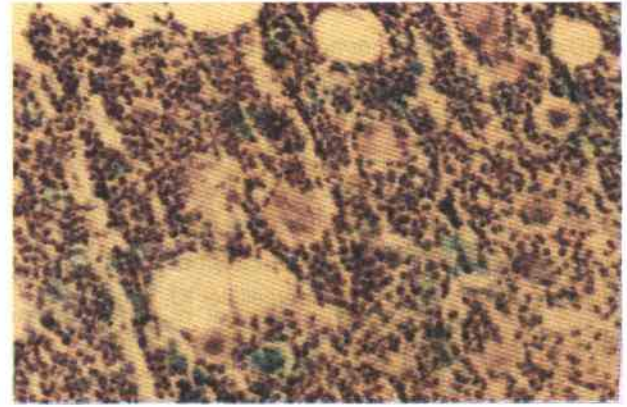
Şekil 1. Biyopsilerin hücresel yoğunluk derecelerine göre dağılımı.



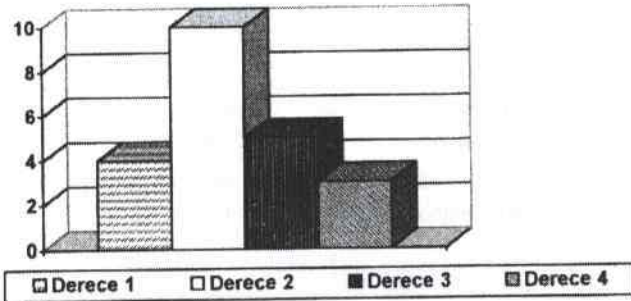
Resim 1. Dismegakaryopoez izlenen hipersellüler kemik iliği (2815/96 H+E, X400).



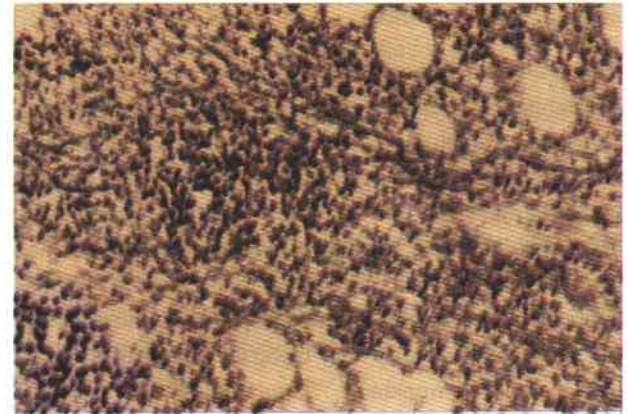
Şekil 2. Biyopsilerde gözlenen dismegakaryopoez özellikleri.



Resim 2. Hemosiderinle yüklü makrofajlar (4871/95 Prusya mavisi, X200).



Şekil 3. Biyopsilerde izlenen retikülogenez yoğunluğu (Bauer-meisner (9) Skalası)



Resim 3. Retikülin liflerde 2+ artış (4568/95 Gomori Retikülin, X200).

Tartışma

Erişkinlerde sitopeni nedenleri çok çeşitli olabilir. Ancak bu nedenler arasında yer alan MDS, klinik gidişin özelliği açısından değişik bir konumdadır. MDS hastalarının %15-20'sinde akut myeloid lösemi geliştiği bilinmektedir. Ayrıca MDS a lenfoid ve plazmositik neoplazilerin de eşlik edebildiği bildirilmektedir (6). Bu nedenle tanımlanması önemlidir.

Araştırmalar MDS'un gerek myeloid gerek lenfoid difransiyasyona yönlenebilen bir kök hücreden köken aldığı düşünmektedir. Dolayısıyla hemapoetik hücrelerin her 3 dizide de anormallikler görülebilmektedir. Bu değişikliklerin saptanmasında ise Kİ biyopsisi kaçınılmazdır (3-6).

MSD'da Kİ genellikle normo- ya da hipersellülerdir. Ancak hiposellüler olgular da bildirilmiştir (7). Hemapoetik diziler içinde en sık anormal bulgu saptanan dizi megakaryositlerdir. Bunu diseritropoez ve granülositer dizi hücrelerinin anormal lokalizasyonda yer almaları izler. Eozinofili ve fibrozis ise % 30-45 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (3-7). Sunulan çalışmada MDS düşünülen olguların %56,6'ında hipersellüler Kİ, tümünde dismegakaryopoez, yarısında disgranulopoez saptanmıştır. Retikülün liflerde artış % 60 oranındadır.

Burada sunulan dizide de %30 oranında hemosiderin miktarında artış gözlenmiştir. Bu nedenle halka sideroblastların da görülebileceği hemosiderin için özel dokü kimyasal yöntemlerin, rutin Kİ inceleme yöntemleri arasına almak gereklidir.

FAB kriterlerine göre MDS 5 alt kümeye bölünmüştür: sağaltıma dirençli anemi, halka sideroblastların eşlik ettiği sağaltıma dirençli anemi, disgranulopoezin eşlik ettiği ve blast sayısında belirgin artış ile belirli sağaltıma dirençli anemi, transformasyon gösteren blast sayısında aşırı artışla belirli sağaltıma dirençli anemi, kronik myelomonositik lösemi. Bu alt kümelerin saptanmasında Kİ incelemesinin aspirasyona üstün olmadığı düşünülmektedir (3). Ancak MDS tanısı için biyopsinin gerekliliği tartışmasız kabul görmektedir. Sonuç olarak, bu çalışma, özellikle klinik olarak anemi ya da pansitopeni saptanan hastalarda Kİ biyopsilerini yalnız hücresel yoğunluk açısından değil hemapoetik hücre elemanlarının hücresel özellikleri ve dağılımları açısından da değerlendirilmesinin önemini ortaya koyar niteliktedir.

Teşekkür

Katkılarından ötürü Msc. Gülsün Ekicioğlu ve patoloji teknikeri Naziye Özkan'a teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Brown DC, Gatter KC. The bone marrow trephine biopsy: A review of normal histology *Histopathology* 1993; 22: 411-422.
2. Wilkins BS. Histology of normal haemopoiesis: Bone marrow histology I. *J Clin Pathol* 1992; 45: 645-649.
3. Tricot G, De Wolf- Peeters C, Hendrickx B, Verwilghen RL. Bone marrow histology in myelodysplastic syndromes.I. Histological findings in myelodysplastic syndromes and comparison with bone marrow smears. *Br J Haematol* 1984; 57: 423-430.
4. Rİos A, CaÖizo MC, Sanz MA, Torrabadella M, Gomis F, Ruiz C, et al. Bone marrow biopsy in myelodysplastic syndromes: Morphological characteristics and contribution to the study of prognostic factors. *Br J Haematol* 1990; 75: 26-33.
5. Winfield DA, Polaczar SV. Bone Marrow histology 3: Value of bone marrow core biopsy in acute leukaemia, myelodysplastic syndromes, and chronic myeloid leukaemia. *J Clin Pathol* 1992; 45: 855-859.
6. Goasguen JE, Bennett JM. Classification and morphologic features of the myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol* 1992; 19: 4-13.
7. Tüzüner N, Cox C, Rowe JM, Watrous D, Bennett JM. Hypocellular myelodysplastic syndromes (MDS): New proposals. *Br J Haematol* 1995; 91: 612-617.
8. Burkhardt R, Bartl R, Jäger K, Frisch B, et al. Working classification of chronic myeloproliferative disorders based on histological, haematological, and clinical findings. *J Clin Pathol* 1986; 39: 237-252.
9. Bauermeister DE. Quantitation of bone marrow reticulin-A normal range. *Am J Clin Pathol* 1971; 56: 24-31.
10. Beckman EN, Brown AW. Normal reticulin level in iliac bone. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114: 1241-1243.

Yazışma adresi:

Doç. Dr. Esin Kotiloğlu
Sırmaperde sok. Barınak Sitesi B3 Blok D: 12
81019 Altunizade / İstanbul
Tel: İş (216) 327 19 05
Ev (216) 492 24 24
e-posta: ekotilkaraa@yahoo.com

İzmir yöresinde çocuklarda Meckel divertikülü görülme sıklığı ve histopatolojik özellikleri

Incidence and histopathological features of childhood Meckel's diverticulum in İzmir region

Ragıp Ortaç Necdet Munis A.Gülden Diniz
Safiye Aktaş İrfan Karaca

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Alsancak-İzmir

Özet

Giriş ve amaç: Bu çalışmada İzmir Bölgesinde Meckel divertikülü görülme sıklığına ilişkin profil belirlenmeye çalışılmıştır.

Gereç ve yöntem: Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniğinde 1990-1996 yılları arasında çeşitli nedenlerle laparotomi yapılan 1685 olguda Meckel divertikülü insidansı ve histopatolojik özellikleri retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Söz konusu kümede 25 insidental, 35 semptomlu toplam 60 Meckel divertikülü olgusu saptanmış olup sıklık % 3.56'dır. Kadın: Erkek oranı 1:2.6 bulunmuştur. En sık karşılaşılan semptomlar: kusma (%25), karın ağrısı (%22) ve distansiyon (%15); en sık gelişen komplikasyon ise intestinal obstrüksiyon (%51)'dir.

Asemptomatik kümedeki olguların 10 tanesinde divertikül eksize edilememiştir. Eksizyon yapılabilen 15 olguda ektopik mukoza saptanma oranı % 26'dır. Semptomlu kümede ise 10 olguya basit divertikülektomi, 25 olguya ileal ansla birlikte rezeksiyon uygulanmıştır. Bu kümedeki olguların 19'unda (% 54) ektopik mukoza-doku mevcuttur. Çoğu (% 89.6) mide mukozası olup, % 58.8 oranında peptik ülser varlığı da saptanmıştır. Ayrıca yangısal reaksiyon, lenfoid hiperplazi ve submukozal ödem araştırılmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda Meckel divertikülünde ektopik mide mukozası varlığıyla komplikasyon gelişmesi arasında belirgin korelasyon saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Meckel divertikülü, ektopik mukoza, pankreas heterotopisi

Summary

Intraduction: In this study, the incidence and histopathologic properties of childhood Meckel's Diverticulum in İzmir Region are evaluated.

Materials and methods: This study included 60 Meckel's diverticulum cases diagnosed between 1990- 1996, at Dr. Behçet Uz Children's Hospital, İzmir, among 1685 cases who underwent laparotomy for different reasons.

Results: Twenty five cases were incidental while 35 cases had symptoms. The incidence calculated is 3.56 %. The female male ratio is 1: 2.6. Vomiting (25 %), abdominal pain (22 %), and distension (15 %) are the most common symptoms. The most common complication observed is intestinal obstruction (51%). Diverticulectomy was performed in 15 cases of asymptomatic group. Ectopic mucosa was observed in 26 % of this group. This ratio was 54 % in symptomatic cases all of whom underwent diverticulectomy. Most of the cases with ectopic mucosa included gastric mucosa with peptic ulcer in 58.8 %.

Conclusion: This study showed that the existence of ectopic gastric mucosa in Meckel's diverticulum is correlated with the incidence of complication.

Key words: Meckel's diverticulum, ectopic mucosa, heterotopic pancreas

Embriyo ile yolk sak arasındaki omfalomezenterik kanal normalde intrauterin yaşamın 7. haftasında kapanır. Duktusun obliterasyonu yetersiz olursa Meckel divertikülü oluşur. İlk kez 1809'da Johann Friedrich Meckel tarafından, ileal divertiküllerin antimezenterik tarafta lokalize, tam muskuler tabakaya sahip, konjenital olan tipi olarak tanımlanmıştır (1-3).

Meckel divertikülü ince bağırsağın en sık anomalisidir. İleoçekal valv'in 40-100 cm proksimalinde lokalize olup genellikle birkaç santimetre uzunluğundadır. Embryoda yolk sak'ın bağırsağın devamı olması ve tüm bağırsak katlarını içermesi nedeniyle Meckel divertikülü de bağırsağın tüm katlarını taşıyan gerçek bir divertiküldür. Genel popülasyonda gözlenme oranı ortalama %2'dir. Geniş otopsi serilerinde %0.8-4 arasında saptanmıştır (4, 5).

Duktus duvarındaki multipotansiyel hücrelerin matürasyonu ve bağırsak gelişimi sırasında matür hücrelerin implantasyonu nedeniyle divertikül içinde ektopik pankreas dokusu, mide- kolon veya duodenum mukozası bulunabilir. Ektopik doku veya mukoza bulunma oranı literatürde %15-50 arasında bildirilmektedir (6-8).

Divertiküllerin çoğu yaşam boyu sessiz kalır ve insidental olarak yakalanır. Komplikasyon gelişme riski farklı serilerde %17-27'dir. Asemptomatik olgularda erkek/kız oranı eşitken, semptomlularda erkek baskınlığı (3-5:1) gözlenir (4, 9).

Tanı semptomların varlığına ve hekimin kuşkulmasına bağlıdır. Saptanmasında en sık kullanılan yöntem teknesyum 99 ile sintigrafik incelemedir. Teknesyumun ektopik gastrik mukoza tarafından alınıp salgılanmasının mekanizması bilinmemektedir (10, 11).

Tedavi için tüm olgularda basit divertikülektomi yanı sıra olgunun semptomlarına göre ek cerrahi girişimler uygulanır. Semptomlu olgularda morbidite % 6-30; mortalite % 6-7.5 oranında gözlenir (12, 13).

Çalışmamızda Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniğinde çeşitli nedenlerle opere edilen tüm olgular retrospektif olarak incelenmiş olup; Meckel divertikülü görülme sıklığı ve histopatolojik özellikleri literatür verileriyle karşılaştırılarak, bu alanda İzmir bölgesiyle ilgili profil belirlenmeye çalışılmıştır.

Gereç ve yöntem

Bu çalışmada hastanemizde 1990-1996 yılları arasında batin operasyonu yapılan ve Meckel divertikülü saptanan tüm olgular retrospektif olarak incelenmiştir. Cerrahi girişim öncesi bulgularına göre olgular semptomlu ve asemptomatik olmak üzere 2 kümeye ayrılmıştır. Ele alınan parametreler yaş, cinsiyet, semptomlar, fizik baki

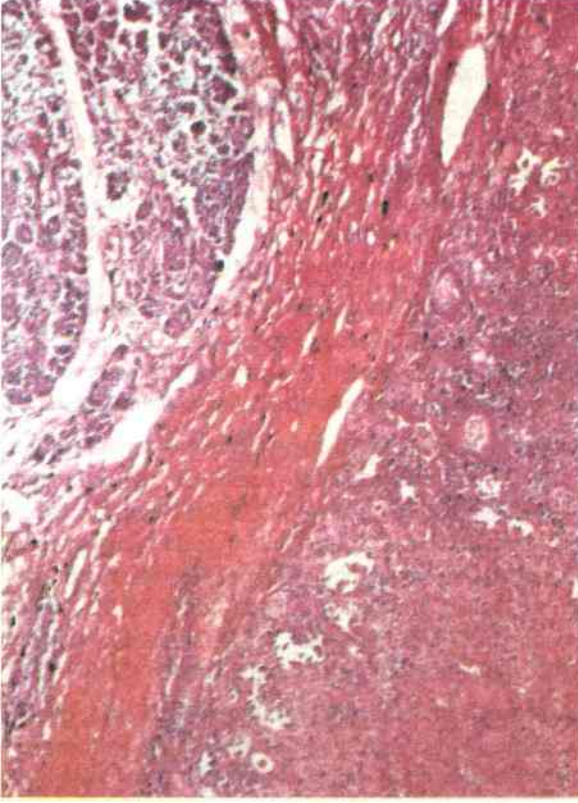
ve X-ray bulguları, eşlik eden konjenital anomaliler, uygulanan cerrahi girişim, histopatolojik özellikler, mortalite ve morbidite bulgularını içermektedir. Parametreler arasındaki korelasyonu tespit için ki-kare testi kullanılmıştır. Alfa değeri 0.05 olarak alınmış ve üzerindeki değerler anlamsız kabul edilmiştir.

Bulgular

1990-1996 yılları arasında Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Çocuk Cerrahisi kliniğinde yapılan toplam laparotomi sayısı 1915'dir. Bunların 230'unda (pilor stenozu, karaciğer biopsisi, göbek fıtığı, gastrostomi, kolonostomi vb) araştırıcı eksplorasyon yapılmamıştır. Kalan 1685 olgunun 884'ünde apendektomi yapılmış, ayrıca Meckel divertikülü de araştırılmış ve 11 tane asemptomatik divertikül saptanmıştır. Diğer nedenlerle yapılan laparatomilerde 14 asemptomatik, 35 komplike, toplam 49 divertikül bulunmuştur. Laparotomi nedenleri sıklık sırasına göre travma, peritonit, karında kitle, adhesiv intestinal obstrüksiyon, iç genital sistem patolojileri, intestinal atrezi, duodenal atrezi, omfolosel, gastroşizis, anorektal malformasyon ve Hirschsprung hastalığıdır. Olguların 812 (%48)'si kız, 873 (%52)'si erkektir. Hastaların yaşları 0-14 arasında olup yaş ortalaması 4.7'dir.

Asemptomatik olguların 7'si kız, 18'i erkektir. Bu kümenin 13 tanesi yenidoğan olup divertikülle birlikte bulunan konjenital anomaliler 3 duodenal atrezi, 3 omfolosel, 2 gastroşizis, 2 jejunoleal atrezidir. Olguların birinde özofagus atrezisi, bir diğerinde Hirschsprung hastalığı da eşlik etmektedir. Jeneralize peritonit gelişen perfore apendisitli 3, anorektal malformasyonlu 3, gastroşizisi olan 2 ve duodenum atrezili 2 hastada divertikül eksize edilmemiştir. Rezeke edilen 15 örneğin histopatolojik incelemesinde 2'sinde mide, 2'sinde duodenum, 11'inde ileum mukozası izlenmiş olup, ektopik mukoza bulunma oranı %26'dır.

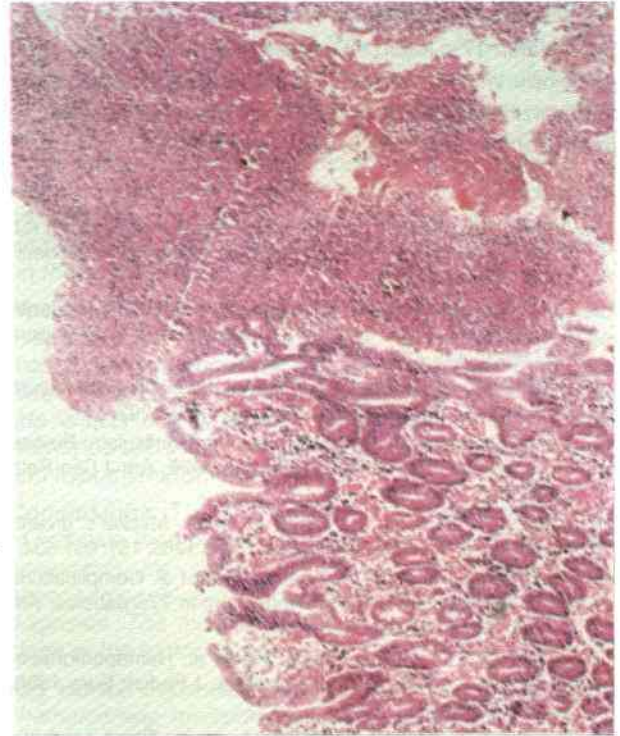
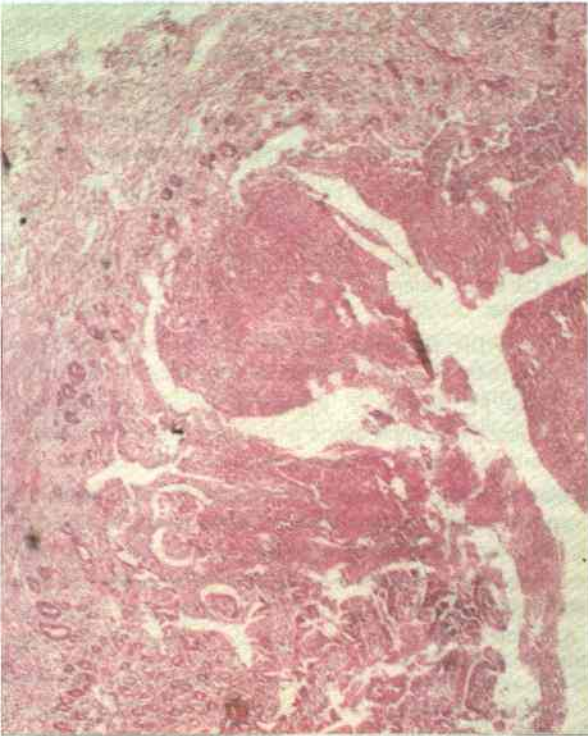
Semptomatik kümedeki hasta sayısı 35 olup 10 tanesi kız, 25'i erkektir. Bunlardan 13'ü 2 yaşın altındadır (Tablo I). En sık görülen semptomlar karın ağrısı, kusma, distansiyondur. Divertiküle bağlı gelişen komplikasyonlar ise sıklık sırasına göre intestinal obstrüksiyon (%51), divertikülit (%40) rektal kanama (%6) ve umbilikal patoloji (%3)'dir. Temel obstrüksiyon mekanizmaları invaginasyon, volvulus, internal herni kinking ve adhezyondur. Yapılan histopatolojik incelemede divertiküllerin 17'sinde mide, 1'inde duodenum mukozası, 1'inde ise pankreas dokusu saptanmış olup bu kümedeki ektopik mukoza - doku bulunma oranı % 54'dür (Tablo II).



Resim 1. Ektopik pankreas (H+E x10).



Resim 2. Ektopik mide mukozası (H+E x10).



Resim 3. Ektopik mukozada gelişen peptik ülser (H+E x4, x10).

Tablo I. Meckel divertikülüne bağlı komplikasyonların yaşa göre dağılımı.

Yaş	İntestinal İnvag.	obstrüksiyon Volv.	Diver- Diğ. tikülit	Rektal kan.	Umbilikal pat	Toplam	
2≥	7	-	2	3	-	1	13
2<	2	4	3	11	2	-	22

Tablo II. Semptomlu olguların komplikasyon ve histopatolojik bulgularının değerlendirilmesi.

Komplikasyon	Mide muk	Duodenum mukozası	Pankreas dokusu	Yangı	Ödem	Lerfo hiperpl
İntestinal obstrüksiyon:						
İnvagina.	2(2)	1	1	1	2	2
Volvulus	4(1)	-	-	-	-	-
Diğ.	3	-	-	2	-	-
Divertikülit	6(5)	-	-	14	-	2
Rektal kanama	-	2(2)	-	-	-	-
Umbilikal pat.	-	-	-	-	1	-

Tartışma

Çalışmamızda 7 yıllık sürede çeşitli nedenlerle yapılan 1685 laparotomi olgusu gözden geçirilmiş ve 60 Meckel divertikülü saptanmıştır. İnsidans %3.56'dır. Bu değer literatür verileri ile karşılaştırıldığında üst sınıra yakındır. Hastanede ölen ve otopsi yapılmayan olgular göz önüne alınırsa gerçek insidansın daha da yüksek olabileceği akla gelmektedir (3, 12, 13).

60 hastanın 17'si kadın 43'ü erkek olup, erkek-kadın oranı 1:2.5 bulunmuştur. Literatürde, insidental yakalanan olgularda cinsiyete göre sıklık değişmemekle birlikte semptomlularda erkek baskınlığı bildirilmektedir (1, 6, 11).

Kaynaklar

1. Amoury RA. Meckel's diverticulum, in Ravitch MM, Welch KJ. Pediatric Surgery, Chicago: Year Book Medical Publishers, 1986; 859-867.
2. Foglia RP. Meckel's Diverticulum. In Holder TM, Ashcraft KW (eds). Pediatric Surgery, Philadelphia: WB Saunders Co, 1993; 435-439.
3. St Vil D, Mary LB, Stephane P, et al. Meckel's diverticulum in children. J Pediatr Surg 1991; 26: 1289-1292.
4. Cserni G. Gastric pathology in Meckel's diverticulum: Review of cases resected between 1965 and 1995. Am J Clin Path 1996; 106: 782-785.
5. Artigas V, Calabuig R, Badia F, et al. Meckel's diverticulum: Value of ectopic tissue. Am J Surg 1986; 151: 631-634.
6. Kusumoto H, Yoshida M, Takahashi I, et al. Complications and diagnosis of Meckel's diverticulum in 776 patients. Am J Surg 1992; 164: 382-383.
7. Fowler CR, Ohlms LA, Reids BS, et al. Hemoperitoneum from perforated Meckel's diverticulum. J Pediatr Surg 1988; 23: 982-983.
8. Koudelka J, Kralova M, Preis J, et al. Giant Meckel's diverticulum. J Pediatr Surg 1992; 27: 1589-1590.

Asemptomatik kümedeki olgulardan %23'ünde omfalosel, duodenal atrezi, anorektal malformasyon, gastroşizis, intestinal atrezi, Hirschsprung hastalığı gibi konjenital anomaliler saptanmıştır. Literatürde konjenital anomalilerle birliktelik oranı % 9-25 arasındadır. İnsidansın olgularımızda yüksekçe bulunmasını toplumumuzda akraba evliliğinin sıklığına ve hastanemizin geniş bir bölgeye hizmet veren referans merkezi olması nedeniyle seçilmiş olgularla karşılaşmamıza bağlamaktayız (5, 12).

Asemptomatik kümedeki olguların 10'unda divertikül eksize edilmemiştir. Divertikülektomi yapılabilen 15 olgunun 11'inde ileum, 2'sinde duodenum, 2'sinde mide mukozası saptanmıştır. Bu kümede ektopik mukoza bulunma oranı % 26'dır.

Semptomlu kümedeki 10 olguya basit divertikülektomi, 25 olguya ileal anslu birlikte rezeksiyon uygulanmıştır. Bu kümedeki olguların 19'unda (% 54) ektopik mukoza ya da doku mevcuttur. Çoğu (%89.6) mide mukozası olup %58.8 oranında peptik ülser varlığı da saptanmıştır. Ektopik mukoza bulunma oranı literatürde %15-50 arasında bildirilmektedir. İnsidental yakalananlarda bu oran daha düşük, semptomlu olgularda yüksektir (2, 8).

Klinik önemi fazla ve en sık saptanan ektopik doku gastrik mukozadır. Çünkü ağrı, yangı, hemoraji ve perforasyon gibi komplikasyonlara neden olan peptik ülser oluşturma potansiyeline sahiptir. Komplikasyon gelişme riski farklı serilerde % 17- 27 olup yaşla azalır. En sık ortaya çıkan komplikasyonlar kanama, obstrüksiyon, yangı ve umbilikal patolojilerdir. Bu çalışmada obstrüksiyon % 51, divertikülit % 40, kanama % 6 oranında gözlenmiş olup salt bir olguda umbilikal patoloji mevcuttur. Ayrıca divertikülde ektopik mide mukozası varlığıyla komplikasyon gelişimi arasında belirgin korelasyon saptanmıştır (1, 5).

9. Hudson HM, Millham FH, Dennis R. Vesico-diverticular fistula. Am J Surg 1992; 12: 784-785.
10. Canda MŞ, Kayhan A. Meckel divertikülünde mide mukozası ve pankreas heterotopisi. İzmir Çocuk Hast Tıp Bül 1990; 169-174.
11. Cooney DR, Duszynski DO, Camboa E, et al. The abdominal Technetium scan. J Pediatr Surg 1982; 17: 611-619.
12. Ludtke FE, Mende V, Köhler H, et al. Incidence and frequency of complications and management of Meckel's diverticulum. Surg Gynecol obstet 1989; 169: 537-542.
13. Matsagas MI, Fotouros M, Koulouras B, et al. Incidence, complications and management of Meckel's diverticulum. Arch Surg 1995; 30: 143-146.

Yazışma adresi:

Dr. A. Gülten Diniz
Kıbrıs Şehitleri Cad.
51/11 Alsancak 35220
Tel: 0.232.4895656/362
Faks: 0.232.4633128/scaps
E-mail: rortac@superonline.com

Çocukluk çağı nazofarinks karsinomu: Dokuz olgunun izlem sonuçları

Pediatric nasopharyngeal carcinoma: Long term follow-up of 9 patients

Öznur Düzovalı¹ Yalçın Hamdioğlu² Ragıp Ortaç³
Nazihat Argon² Esin Ersoy² Osman Kalkan² Yavuz Anacak⁴

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji, Onkoloji Bilim Dalı, Mersin

²Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Onkoloji Bölümü, Alsancak-İzmir

³Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Patoloji Bölümü, Alsancak-İzmir

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bornova-İzmir

Özet

Giriş ve amaç: Nazofarinks karsinomu çocukluk çağında az görülmektedir. Bu çalışmada bölümümüzde 1991-1998 yılları arasında tanı alan, ileri evre, 18 yaşından küçük yedi erkek, iki kız toplam dokuz hastanın sağaltım ve izlem sonuçları sunulmaktadır.

Hastalar ve yöntem: Tedavi protokolü radyoterapi (RT) öncesi kemoterapi (KT), RT ve radyoterapi sonrası KT' den oluşmaktaydı: Sekiz hastaya VAC (VCR, ADR, CYT), bir hastaya PEB (BLEO,VP-16, CDDP) protokolü uygulandı. Primer tümör ve üst servikal lenfatiklere 66 Gy (60-78), alt servikal ve supraklaviküler lenf bezlerine tutulma durumuna göre ön sahadan 50-70Gy uygulandı.

Bulgular: Üç yıllık genel yaşam hızı %62, "failure-free" yaşam (FFS) hızı %47 bulundu. Multivariate analizde en önemli prognostik faktör hastalığın lokal yaygınlığıydı (P=0.0008). Tedavinin geç yan etkileri iki hastada apikal akciğer fibrozisi, bir hastada hipotiroidi şeklinde ortaya çıktı.

Sonuçlar: Bu çalışmada ileri evre hastalık-tanıda gecikme- oranının yüksek olduğu, radyoterapi ve kemoterapiden oluşan kombine sağaltımlerin ileri evre hastalıkta, tolere edilebilir toksisiteyle, etkili oldukları saptandı. Prognozu belirleyen en önemli faktörün hastalığın lokal yaygınlığı (T evresi) olduğu belirlendi.

Anahtar sözcükler: Nazofarinks karsinomu, radyoterapi, adjuvan kemoterapi, çocukluk çağı malign tümörleri

* Bu çalışma XIII. Ulusal Kanser Kongresi'nde sunulmuştur (27 Nisan-1 Mayıs 1999, Antalya)

Summary

Objective: Carcinoma of the nasopharynx is an uncommon disease in childhood. In this study, we report the outcome of 9 patients with advanced nasopharyngeal carcinoma younger than 18 years of age diagnosed between 1991 and 1998.

Patients and methods: The median age was 13 years. All patients were treated with radiotherapy and an adjuvant chemotherapy regimen, which consisted of vincristine, adriamycin, cyclophosphamide and actinomycin-D or bleomycin, epirubicin and cisplatin. The median radiation dose to the primary tumor was 66 Gy (60-78) and the dose to the lymphatics was 50-70 Gy depending on the nodal status.

Results: The 3-years actuarial failure-free survival and overall survival are 47 % and 62 %, respectively. The most important prognostic factor was represented by the extent of the tumor in the nasopharynx (P=0.0008). The late effects of RT occurred as somatic effects include shortened clavicles, neck atrophy, apical fibrosis of lung and hypothyroidism.

Conclusions: This study suggests that the combination of radiation therapy and chemotherapy as used here has acceptable toxicity and is effective in children with nasopharyngeal carcinoma, even an advanced stage at diagnosis. The most important prognostic factor was T stage of the tumor.

Key words: Carcinoma of the nasopharynx, radiotherapy, chemotherapy, malignant tumors in childhood.

* Presented in the XIIIth National Cancer Congress (27 April - 1 May 1999, Antalya)

Çocukluk çağında çok az görülen ve Epstein-Barr virus (EBV) infeksiyonu ile ilişkisi iyi bilinen nazofarinks karsinomu (NFK) insidansı bölgesel farklılıklar göstermektedir. Genellikle adolesanlarda görülen, çocukluk çağı maliyn tümörlerinin %1-3'ünü oluşturan tümör, bu yaş grubunda görülen primer maliyn nazofarinks tümörlerinin %20-50'sini kapsamaktadır (1). NFK yerleşimleri nedeniyle çoğunlukla tanıda lokal ileri evre hastalık şeklinde saptanmaktadır ve en sık görülen histolojik tipi indifferan tiptir (2). En önemli prognostik faktör tanıdaki T-evresidir (3-12). T1 ve T2 evresindeki hastalarda prognoz nazofarinks dışına yayılımı olan, kafa tabanı ve kraniyal sinir tutulumu olanlara göre daha iyidir. Uzak metastazların en sık görüldüğü yerler mediasten, akciğer, kemik ve karaciğerdir.

NFK sağaltımında asıl sağaltım yöntemi radyoterapidir. Son iki dekatta sağaltım protokollerinde standart sağaltım yöntemi olan radyoterapiye kemoterapinin eklenmesiyle lokal kontrol ve mikrometastatik hastalık kontrolünün sağlanmasıyla ileri evre hastalıkta yaşam oranlarının arttığı bildirilmektedir. Ancak çocukluk çağı NFK'na ilişkin değişik sağaltım protokollerinin uygulandığı retrospektif çalışma sonuçlarında yaşam oranlarıyla ilgili birbiriyle çelişkili sonuçların yer aldığı görülmektedir (3, 4, 6, 8, 9,12-16).

Bu çalışmada, nazofarinks karsinomu tanısıyla izlenen dokuz hastanın yaşam hızları, prognostik faktörler, sağaltım yönleri etkileri açısından incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

1991-1998 yılları arasında Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Çocuk Onkoloji Bölümü'nde izlenen dokuz hastanın sağaltım sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi: Evreleme çalışmaları sonuçlarına göre American Joint Committee'nin "TNM" sınıflaması, histopatolojik değerlendirmede "World Health Organization" sınıflaması kullanılarak evreleri belirlendi (2).

Tedavi protokolü, radyoterapi öncesi kemoterapi (KT) (12 hafta), radyoterapi (RT) ve adjuvan KT'den oluşmakta, iki yıl sürmekteydi: Sekiz hastaya VACA (VCR, ADR, CYT, Act-D), bir hastaya BEC (Bleomycin, Epirubicin, Cisplatinum) protokolü uygulandı (Şekil 1a ve 1b).

Kafatası tabanı, nazofarinks, orofarinks ve üst servikal lenf bezlerini (LB) kapsayan karşılıklı paralel iki yan alandan; alt servikal LB ve supraklaviküler LB'ne ön

sahadan; nazal kavite ve etmoid sinüslere yayılım varsa ek ön sahadan Co-60 cihazı kullanılarak, günlük 1.8-2.0 Gy fraksiyon dozunda RT uygulandı. Primer tümör ve metastatik ön servikal LB'ne karşılıklı paralel iki yan alandan ve "boost" uygulandı. Primer tümör alanına toplam ortanca 66 Gy (60-78), servikal ve supraklaviküler LB'ne tutuluma göre 50-70 Gy RT uygulandı.

0	12	15	21	23	104 hafta
RT öncesi kemoterapi		RT		Radyoterapi sonrası kemoterapi	
RT öncesi kemoterapi					
Vincristine, VCR	1,5 mg /m ² (maks. 2mg), haftada bir x 12				
Adriamycine, ADR	60 mg / m ² , 3 haftada bir				
Cyclophosphamide, CYT	600 mg/ m ² , 3 haftada bir (MESNA ile)				
RT sonrası kemoterapi					
Vincristine, VCR	1,5 mg /m ² (maks. 2mg), 6 haftada bir				
Actinomycin-D, Act-D	270 (g / m ² , 5 gün, 6 haftada bir				
Cyclophosphamide, CYT	300 mg/ m ² , 5 gün, 6 haftada bir (MESNA ile)				

Şekil 1a. Nazofarinks sağaltım protokolü (VACA).

0	9	12	19 haftalar
RT öncesi kemoterapi		RT	
RT öncesi kemoterapi			
Bleomycin	12 mg/m ² , 5 gün, 3 haftada bir		
Epirubicin	70 mg/m ² , 5 gün, 3 haftada bir		
Cisplatinum	100 mg/m ² , 3 haftada bir (Mannitol ile)		

Şekil 1b. Nazofarinks sağaltım protokolü (BEC "PEB").

SPSS istatistik programı kullanılarak parametreler arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ve regresyon analizi, genel yaşam ve failure-free yaşam hızları Kaplan-Meier yaşam analizi ile araştırıldı.

Bulgular

Onsekiz yaşından küçük dokuz hasta değerlendirildi: Tanıdaki ortanca yaş 13 (9-14), erkek/kız oranı 3.5/1 bulundu. En sık başvuru yakınması boyun şişliği idi (5/9). Yalnızca iki hastanın kraniyal sinir tutulmuştu. Yakınmaların başlaması ile tanı arasında geçen süre ortanca 2 ay (2-20 hafta) bulundu.

Histolojik türlerin dağılımı; 8 hastada indiferan, bir hastada nonkeratinize NFK şeklindeydi. Hastalık yaygınlığına göre tüm hastalar Evre III /IV (1/8) olarak değerlendirildi (Tablo 1): Bir T2, 3 T3, 5 T4; 1 N0, 8 N2; 7 M0, 2 M1.

Tablo 1. Dizideki hastaların sağaltım ve izlem sonuçları.

No	Yaş/Cins	TNM	Protokol	RT Gy	İzlem süresi(ay)	F	Sonuç
1	14/E	T4N2M1	VACA	70	7	+	Ö
2	13/K	T3N0M0	VACA	66	92	-	İ
3	10/E	T4N2M0	VACA	60	11	+	Ö
4	13/E	T3N2M0	VACA	66	31	-	İ
5	10/E	T4N2M1	VACA	78	10	+	Ö
6	9/E	T4N2M0	BEC (PEB)	60	6	-	İÇ
7	13/E	T2N2M0	VACA	70	47	-	İÇ
8	14/E	T3N2M0	VACA	64	35	-	İ
9	13/K	T4N2M0	VACA	66	56	+	İ

E: Öldü, İ: İzleniyor, İÇ: İzlemeden çıkmış, F: Failure (3. ve 9. olgularda lokal, 1 ve 5. olgularda sistemik failure görüldü).

Ortanca 31 aylık izlem süresinde sağaltımsı tamamlanan beş hastadan birinin 15 ay sonra izlemeden çıktığı, dört hastanın hastaliksız izlendiği; tanıda uzak metastatik hastalığı olan iki hastanın RT'den bir ve 4 ay sonra öldüğü; bir hastanın RT'den bir ay sonra izlemeden çıktığı saptandı.

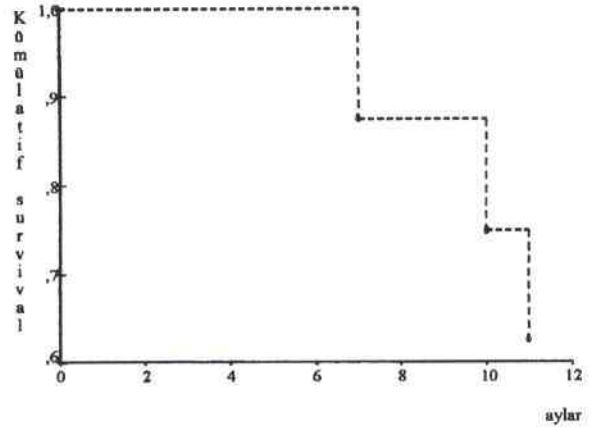
Tanıda M0 olarak değerlendirilen 7 hastadan, T3 olan üç hasta (3/3) ve T4 olan bir hasta (1/3) hastaliksız olarak izlenmekteydi. İki hastada RT bitiminden 3 ve 11 ay sonra lokal yineleme (failure) gelişti. Bu hastaların tanıda lokal yaygın hastalık (T4N2M0) tanısı aldığı ve izlemede birinin öldüğü, diğerinin izlendiği saptandı.

Korelasyon analizinde Tümör (T) ile yineleme (failure) (P=0.01) arasında anlamlı ilişki saptandı. Üç yıllık genel yaşam hızı %62, "failure-free" yaşam (FFS) hızı %47 bulundu (Şekil 2 ve 3). En önemli prognostik faktör hastalığın lokal yaygınlığıydı (P=0.0008).

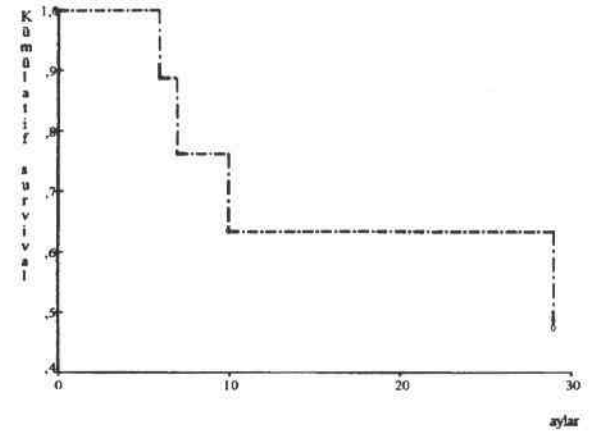
Tedavinin geç yan etkileri iki hastada apikal akciğer fibrozisi, bir hastada hipotiroidi şeklinde ortaya çıktı.

Tartışma

Yalnızca çocukluk çağı nazofarinks karsinomu olgularını içeren az sayıda çalışma bulunmaktadır (3,6,7,12,13,15). Çocukluk çağında az görüldüğü için tanı genellikle lokal



Şekil 2. Dizideki olguların genel yaşam hızları.



Şekil 3. Dizideki olguların "failure-free" yaşam hızları.

yayılım görülene dek gecikmekte, çoğunlukla lokal yaygın hastalıkla başvurumaktadırlar (3,6,7,13,17). Bu çalışmamızda da biri dışında tüm hastalar ileri evre (T3/T4) idi ve yakınmaların başlaması ile tanı arasında geçen süre ortanca 2 ay bulundu.

Nazofarinks karsinomunda ileri evre hastalık varlığı kötü prognostik faktördür (4-8). Jenkin ve ark. (8) 5-yıllık yaşam hızlarını T1 / T2 için %75, T3 / T4 için %37 olarak bildirmişlerdir. Aynı zamanda kafa tabanı invazyonu varlığı yüksek lokal başarısızlık oranlarıyla ilişkili bulunmuştur (3,6,13). Gin ve ark (10) yaşın önemli bir prognostik faktör olduğunu vurguladıkları çalışmalarında 10-19 yaş arasındaki kümeta 5-yıllık yaşam oranını %63, 20 yaşından büyük hastaları kapsayan kümeta %45 olarak bildirmişlerdir. Tümör histolojisinin yaşam oranları üzerine etkisi olmadığı ileri sürülmektedir (6,8,11). Bu çalışmada tümör histolojisi bir olgu dışında diğer dizilerdekine benzer biçimde indiferan türdeydi. Olgu sayısı az olmakla birlikte

dizimizde yaş ve histolojik tür ile yaşam oranları arasında ilişki saptanmadı ($P = >0.05$).

Erişkinler ve çocukluk çağı NFK'da sağaltım başarısızlığının en önemli nedeni uzak metastazlardır (5,6,8,10). Radyoterapiye siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, 5-flourourasil, metotreksat gibi ilaçların çeşitli kombinasyonlarından oluşan kemoterapinin eklenmesiyle lokal kontrol ve mikrometastatik hastalık kontrolü sağlanmakta, bu da yaşam hızlarını artırmaktadır (3,6,12,13,15). Birçok retrospektif çalışmada relapsız yaşam oranları %40-83 arasında bulunmuştur (3,4,6,7,12,13,16). Wolden ve ark.'nın (15) 33 olguluk dizilerinde 10 yıllık hastaliksız yaşam oranları kombine sağaltım (kemoterapi+radyoterapi) grubunda %84, radyoterapi grubunda % 35 ($P = 0.01$) ve 10 yıllık genel yaşam oranları kombine sağaltım grubunda %78, radyoterapi grubunda % 33'tür ($P < 0.05$). Kim ve ark.'nın (6) tümü ileri evre hastalık tanısıyla izlenen, adjuvan kemoterapi alan 7 olgularında relapsız yaşam oranları %86'dır. Huang ve ark.'nın (5) 53 çocukluk çağı nazofarinks karsinomu olgularında üç yıllık genel yaşam hızları %44'tür. Serin ve ark. (9) 5-

yıllık OS hızlarını % 49 olarak bildirmişlerdir. Mertens ve ark.'nın (14) çok merkezli çalışmalarında ileri evre NFK olgularında radyoterapi öncesi kemoterapi (sisplatin ve 5-flourourasil), radyoterapi ve adjuvan IFN-beta sağaltımından oluşan protokol uygulamasıyla elde edilen yanıt oranı %91'dir ve ortanca 32 aylık izlemde tüm hastaları ilk remisyonudur. Olgularımızda üç yıllık genel yaşam ve FFS hızları sırasıyla %62 ve %47 bulunmuştur. Yalnızca çocukluk çağı NFK olgularını içeren az sayıdaki dizinin birçoğunun kendi çalışmamızdaki gibi retrospektif olması, değişik sağaltım protokollerinin uygulanması sonuçların karşılaştırılmasını güçleştirmektedir.

Sonuçta, erken tanı ile daha yüksek yaşam oranları beklenen NFK sağaltımında radyoterapi ve adjuvan kemoterapiden oluşan kombine sağaltımler etkili yöntemlerdir. Radyoterapi ve kemoterapinin geç yan etkileri tolere edilebilmektedir. Ancak radyoterapi öncesi ve sonrası kemoterapi uygulamasıyla sağlanan yüksek yaşam oranları radyoterapi dozlarının ve sonuçta geç yan etkilerin azaltılabilemesinin olanaklı olabileceğini düşündürmektedir (3).

Kaynaklar

- Young JL, Miller RW. Incidence of malignant tumors in U.S. children. *J Pediatr* 1975, 86: 254.
- Shanmugaratnam K, Chan SH, De-The G, et al. Histopathology of nasopharyngeal carcinoma: Correlations with epidemiology, survival rates and other biological characteristics. *Cancer* 1979, 44: 1029-1044.
- Lobo-Sanahuja F, Garcia I, Carranza A, Camacho A. Treatment and outcome of undifferentiated carcinoma of the nasopharynx in childhood: a 13-year experience. *Med Ped Oncol* 1986, 14(1): 6-11.
- Pao WJ, Hustu HO, Douglass EC, Beckford NS, et al. Pediatric nasopharyngeal carcinoma: long term follow-up of 29 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989, 17(2): 299-305.
- Huang TB. Cancer of the nasopharynx in childhood. *Cancer* 1990, 66 (5): 968-971.
- Kim TH, McLaren J, Alvarado CS, Wyly JB, et al. Adjuvant chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma in childhood. *Cancer* 1989, 63(10): 1922-1926.
- Lombardi F, Gasparini M, Gianni C, De Marie M, et al. Nasopharyngeal carcinoma in childhood. *Med Ped Oncol* 1982, 10(3): 243-250.
- Jenkin RDT, Anderson JR, Jereb B, et al. Nasopharyngeal carcinoma. A retrospective review of patients less than thirty years of age: A report from Children's Cancer Study Group. *Cancer* 1981, 47: 360-366.
- Serin M, Erkal HŞ, Elhan AH, Çakmak A. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence. *Med Ped Oncol* 1998, 31: 498-505.
- Gin D, Hu Y, Yan J et al. Analysis of 1379 patients with nasopharyngeal carcinoma treated by radiation. *Cancer* 1988, 61: 1117-1124.
- Vikram B, Strong EW, Manolatos S et al. Improved survival in carcinoma of the nasopharynx. *Head Neck Surg* 1984, 7: 123-128.
- Gasparini M, Lombardi G, Rottoli L et al. Combined radiotherapy and chemotherapy in stage T3 and T4 nasopharyngeal carcinoma in children. *J Clin Oncol* 1988, 6: 491-494.
- Roper HP, Essex-Cater A, Marsden HB, Dixon PF, et al. Nasopharyngeal carcinoma in children. *Pediatr Hematol Oncol* 1986, 3(2): 143-152.
- Mertens R, Granzen B, Lassay L, Gademann G, et al. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: concept and preliminary results of the cooperative GPOH study NPC-91. *Cancer* 1997, 80 (5): 951-959.
- Wolden SL, Steinherz PG, Kraus DH, Zelefsky MJ, Pfister DG, Wollner N. Improved long-term survival with combined modality therapy for pediatric nasopharynx cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 46 (4): 859-864.
- Sahraoui S, Acharki A, Benider A, Bouras N, Kahlain A. Nasopharyngeal carcinoma in children under 15 years of age: a retrospective review of 65 patients. *Ann Oncol* 1999, 10 (12): 1499-1502.
- Bass IS, Haller JO, Berdon WE, Barlow B, et al. Nasopharyngeal carcinoma: clinical and radiographic findings in children. *Radiology* 1985 Sep;156(3):651-654.

Yazışma adresi:

Yrd. Doç. Dr. Öznur Düzova
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı, Mersin
Tel: 0 - 90 - 324- 337 43 00-1141
Faks: 0 - 90 - 324- 337 43 05
E-posta: oduzovali@superonline.com

Plevra malign mezotelyomalarında prognostik faktörler

Prognostic factors in malignant mesothelioma of the pleura

Ali Kemal Uzunlar¹ Mehmet Yıldız¹ Nihal Kılıncı¹
Gökhan Kırbaş² Adem Arslan¹

Dicle Üniversitesi, Diyarbakır

¹Patoloji Anabilim Dalı

²Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Özet

Amaç: Bu çalışmada 37 malign mezotelyoma olgusunun yaş, cins, uygulanan sağaltım, asbest öyküsü ve histolojik alt türlerden oluşan prognostik faktörlerle ortalama yaşam süreleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: 1990-1998 yılları arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda malign mezotelyoma tanısı alan 37 olgu yaş, cins, sağaltım, asbest öyküsü, evre ve yaşam sürelerine ait bilgiler yönünden değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 24 (%64.9)'ü erkek, 13 (%35.1)'ü kadındı. Genel yaş ortalaması 54.1 idi. Tüm olgularda ortalama yaşam süresi 10.7 ay olup, epitelyal tür malign mezotelyomada 10.8 ay, evre I'de 11.2 ay ve 65 yaş altındakilerde ise 10.2 aydı.

Sonuçlar: 65 yaşın altında olan hastalar ile epitelyal tür malign mezotelyoması olanlar daha uzun yaşam süresine sahiptiler.

Anahtar sözcükler: Plevra, malign, mezotelyoma, prognoz

Summary

Objectives: In this study, our goal is to investigate the relation between the median survival and the prognostic factors including age, gender, treatment, asbest history and histologic subtypes of the 37 cases.

Materials and methods: 37 malignant mesotheliomas diagnosed at Dicle University, Medical Faculty, Pathology Department between 1990-1998, were evaluated with regard to age, sex, treatment, asbest history, stage and life-span.

Findings: Of 37 patients, 24 (65%) were male and 13 (35%) were female. Median age was 54.1. In all cases median survival was 10.7 months. Also, median survival was 10.8 months in epithelial malignant mesothelioma, 11.2 months in stage I and 10.2 months in patients younger than age 65.

Conclusions: The patients younger than age 65 and patients with epithelial malignant mesothelioma had more favorable prognosis.

Key words: Pleura, malign, mesothelioma, prognosis

Malign mezotelyoma plevra başta olmak üzere, periton, perikard ve tunika vaginalisten gelişen, asbestle ilişkisi olan ve az görülen bir tümördür (1-5). Malign mezotelyoma özellikle asbestli toprak bulunan bölgelerde yaşayanlarda (çevresel) ya da asbest maden ocaklarında ve asbest kullanan sanayi (yanmaz kumaş, fren balatası, ısı yalıtımı, ısıya dayanıklı kağıt üretimi ve gemi sanayi gibi iş kollarında) çalışanlarında (mesleki) daha sık

görülmektedir (6,7,8). Ülkemizde de kimi yörelerde (Çermik, Maden, Yeşilova, Mihalliççik, Sorgun, Çekerek, Almus, Şabanözü, Ilgaz ve diğerleri) daha sık görülmektedir (9).

Bölgemizde Prof. Dr. Selahattin Yazıcıoğlu ilk kez bu konu üzerinde çalışma yapmış ve hastalığı "Çermik Hastalığı" olarak adlandırmıştır. Çermik yöresinde daha önce yapılan toprak analizlerinde "chrysotile" türde asbestin bulunduğu gösterilmiştir (10). Malign mezotelyomada

prognozu etkileyen değişik faktörler tanımlanmıştır. Bunlardan en önemlileri; yaş, cins, tümör evresi (11,12) ve histolojik alttürdür (12-15). Uygulanan değişik sağaltım yöntemleri hastaların prognozunu düzeltmede genellikle başarısız olup, malign mezotelyomalı hastaların yaşam süreleri tanıdan sonra çoğu zaman 12-18 aydır (11, 16,17).

Bu çalışmanın amacı plevral malign mezotelyoma tanısı alan 37 olguda değişik prognostik faktörleri göz önüne alarak yaşam sürelerini irdelemektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, 1990-1998 yılları arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda malign mezotelyoma tanısı alan toplam 48 olgudan, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda dosyalarında yaş, cins, sağaltım, asbest öyküsü ve yaşam sürelerine ait bilgilere ulaşabildiğimiz 37 olgu alındı. Tanıda mikroskopik olarak rutin hematoksilen-eozin preparatlarına ilaveten dokukimyasal (van Gieson, PAS, trikrom) ve immün dokukimyasal yöntemler (vimentin, dezmin, alfa-1 antitripsin, S100 ve GFAP, leu-M1, EMA, CEA ve sitokeratin) kullanıldı.

Histopatolojik olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (18) sınıflandırması temel alınarak; epitelyal, mikst (bifazik) ve sarkomatoid olarak alt türlere ayrıldı. İlk tanı konduğu evre temel alınarak, Butchart (6) yöntemine göre evreleme yapıldı (Tablo I).

Tablo I. Butchart evreleme yöntemi.

Evre	
I	Tümör paryetal plevra kapsülü ile sınırlı, yalnız aynı taraf plevrayı, akciğeri, perikardı, diyafragmı tutmuş.
II	Tümör göğüs duvarını ya da mediastinal yapıları (özefagus, kalp, karşı plevra) tutmuş.
III	Tümör diyafragmı geçerek peritona girmiş ya da karşı taraf plevrayı tutmuş. Toraks dışında lenfatik yayılım var.
IV	Uzak metastaz.

Bulgular

Olgularımızın 24 (%64.9)'ü erkek, 13 (%35.1)'ü kadındı. Genel yaş ortalaması 54.1 olup, kadınlarda 48.5 erkeklerde 57.1 idi. En küçük yaş 27, en büyük yaş 79'du. Ortalama yaşam süresi 10.7 ay olup, en az yaşayana 6 ay, en çok yaşayana 17 ay yaşamıştı.

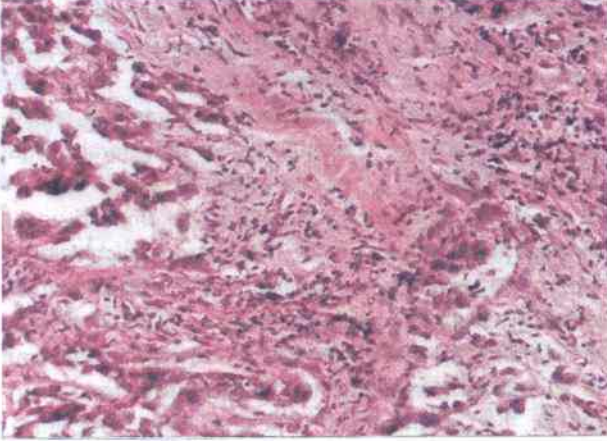
Olgulardan 34'ü epitelyal, 2'si mikst ve 1'i sarkomatöz türde malign mezotelyomaydı. Histolojik alt türlere göre ortalama yaşam süresi epitelyalde 10.8 ay ve mikstte 7.3 ay olup, sarkomatöz malign mezotelyoma tanısı alan bir olgumuz ise 6 ay yaşadı.

Mikroskopik olarak; Epitelyal türler: Geniş stoplazmalı, hiperkromatik ve genellikle stoplazmanın bir kenarında yerleşmiş nükleusa sahip, nükleolusu belirgin, pleomorfik ve atipik mitoz içeren hücrelerin benign fibröz stroma içinde adenoid, tübüler, psödötübüler, tubulopapiller, trabeküler adalar ya da diffüz infiltratif yapılar oluşturduğu görüldü (Resim 1). Epitelyal tümörlerden ayırımında gerektiğinde dokukimyasal olarak PAS, immündokukimyasal olarak ise sitokeratin, EMA, S-100, CEA ve leu-M1 belirleyicileri kullanıldı. Sarkomatöz türler: İğsi, pleomorfik, yer yer atipik mitoz içeren hücrelerin fibrosarkoma benzer stariform bir yapı oluşturdukları görüldü (Resim 2). Benzer histopatolojik görüntüye sahip tümörlerden ayırım için gerektiğinde dokukimyasal olarak van Gieson ve trikrom, immündokukimyasal olarak vimentin, dezmin, alfa-1 antitripsin, S100 ve GFAP kullanıldı. Mikst türler: Değişik yönlerde demetler oluşturan sarkomatöz alanlar içinde epitelyal yapıdaki hücrelerin tubuler, kordonlar ve yer yer adacıklar oluşturduğu görüldü (Resim 3).

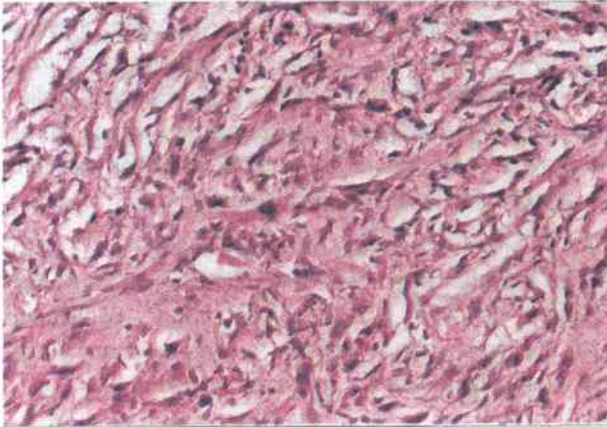
Evreyle ilgili bilgiye ulaşabildiğimiz 24 hasta evre I'deydi. Diğer olgulara ait veriler yoktu. Ayrıca evre II, III ve IV'de tanımlanan olgumuz yoktu. Evre I olan olguların ortalama yaşam süresi 11.2 aydı. Yaş dağılımına göre 65 yaş altındakiler 10.2 ay, 65-74 yaş aralığında olanlar 8.1 ay ve 74 yaş üstünde olanlar ise 7.3 ay yaşamıştı. Kadınlarda yaşam süresi 8.1 erkelerde 9.6 aydı. Tüm olgulara ait ortalama yaşam süreleri Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II. 37 olguda yaş cinsiyet, asbest hikayesi ve histolojik türlere göre ay olarak ortalama yaşam süreleri.

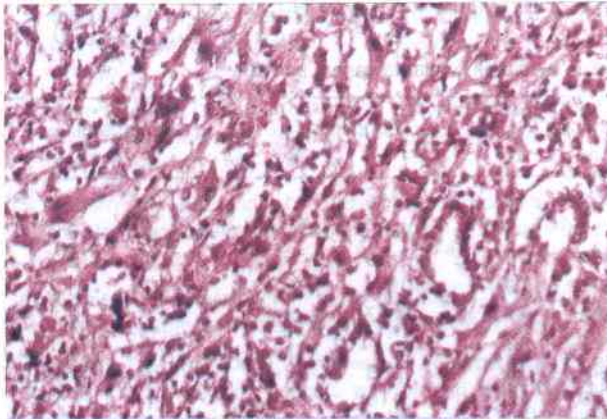
Prognostik faktörler	Kategoriler	Olgu sayısı	Sürvey (ay)
Tanıdaki yaş	<65	27	10.2
	65-74	7	8.1
	>74	3	7.3
Cins	Erkek	24	9.6
	Kadın	13	8.1
Asbest öyküsü	Var	26	10
	Bilinmiyor	11	8.5
Histolojik tür	Epitelyal	34	10.8
	Mikst	2	7.3
	Sarkomatöz	1	6



Resim 1. Epitelyal tür: Geniş stoplazmalı, hiperkromatik ve pleomorfik tümör hücrelerinin pseudotubuler yapılar ve kordonlar oluşturması.



Resim 2. Sarkomatöz tür: İğsi, pleomorfik ve yer yer atipik mitoz içeren hücrelerin fibrosarkoma benzer storiform bir yapı oluşturması.



Resim 3. Mikst tür: Değişik yönlerde demetler oluşturan sarkomatöz alanlar içinde epitelyal görünümdeki atipik hücrelerin oluşturduğu tubuler yapıları.

Tüm olgularımız Çermik ya da çevresinden gelmekteydi. Asbest öyküsü olan 26 olgunun yaşam süresi 10 ay olup, asbest öyküsü olmayan ya da dosyasında bu bilgi bulunmayan 11 hastanın ortalama yaşam süresi ise 8.5 aydı. Sağaltım olarak 29 hastaya kemoterapi, 5 hastaya radyoterapi ve geri kalanlara semptomatik sağaltım uygulandı.

Tartışma

Malign mezotelyoma az görülen ve kötü prognozu olan bir tümördür (4,19,20). Sıklığı son yıllarda artmakta olup, 2010-2020 yılları arasında pik yapması beklenmektedir. Bu sıklık artışının özellikle asbestin yoğun olarak kullanıldığı kimi sanayi çalışanları arasında gerçekleşeceği sanılmaktadır (16,21).

Ülkemizin pek çok bölgesinde toprakta bulunan, rüzgarla uçuşan aynı zamanda yapıların iç ve dış yüzeylerinin badanasında kullanılan ve böylece solunum ortamında sürekli bulunan asbest türleri ve mikroliflerin malign mezotelyomaya neden olduğu gösterilmiştir (3,5). Asbestli toprakların bulunduğu yörelerde yaşayanlarda mesleğe bağlı olmayan malign mezotelyoma olguları görülür (5). Türkiye'de Çermik (Diyarbakır) (10), Karain (Ürgüp-Nevşehir) (3), Halkapınar (Konya) (22), Kırman, Berendi (Ayrancı-Karaman) (2) yöreleri bu açıdan tanınmış asbestoz bölgeleridir. Diyarbakır'ın Çermik yöresinde "Çermik Hastalığı" diye bilinen plevra hastalıkları asbestoz sonucu gelişmektedir (5).

Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde Çermik, Ergani, Çüngüş, Siverek ve Maden ilçeleri asbeste maruz kalan yörelerdir (23). Yazıcıoğlu ve ark. (23) yaptıkları bir çalışmada, bu yörelerde yaşayanların asbestsiz yörelerde yaşayanlara göre malign mezotelyoma gelişme riskinin 11.4 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki olguların da tamamı bu yörelere aittir. Bu nedenle malign mezotelyoma halen bölgemizde önemli sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir.

Malign mezotelyoma asbest ile uzun süren (20-25 yıl) karşılaşma sonrası geliştiği için genellikle ileri yaşlarda ve erkeklerde daha sık görülür (5,19,21,24,25). Erkek kadın oranı değişik dizilerde farklı olup, bölge ya da çalışma ortamına göre değişiklik göstermektedir. Bu oran 3:1'den 20:1'e dek değişmektedir (11,12,21,25). Bölgemizdeki asbest toprakta bulunmakta (çevresel

asbestoz) ve evlerde siva olarak kullanılmaktadır (10). Bu nedenle kadınlar da erkeklere yakın oranda risk altında kaldığından, bu oran çalışmamızda 1.86:1 dir.

Denenen değişik sağaltım yöntemlerine karşın, malign mezotelyomada ortalama yaşam süresi 12 ile 18 ay arasında değişmektedir (11,16,17,26,27). Çalışmamızda ise ortalama yaşam süresi 10.7 aydır.

Malign mezotelyomada prognozu etkileyen faktörler konusunda değişik çalışmalar bulunmakla birlikte, genel olarak yaş, histolojik alttür ve evrenin önemli prognostik faktörler olduğu kanusunda görüş birliği vardır (12,19). Ayrıca sağaltım yönteminin de prognozda etkili olduğu bilinmektedir (21).

Daha önceki çalışmalarda asbeste bağlı gelişen malign mezotelyoma ile prognoz arasında olumlu ya da olumsuz ilişki kurulmaya çalışılmış, ancak son çalışmalarda bu ilişkinin diğer prognostik faktörler ölçüsünde önemli olmadığı bildirilmektedir (12,19,21). Çalışmamıza konu olan olgular asbestin yoğun olduğu Çermik yöresinden gelmektedir.

Chailleux ve ark. (24) 169 olguluk dizide 60 yaşından genç olanların ortalama 17 ay, 60 yaşından daha yaşlı olanların 12 ay yaşadıklarını bildirmişlerdir. Gelder (12) ve ark. ise 65 yaşından genç olanların ortalama 15.4 ay, 65-74 yaşları arasındakilerin 9.3 ay ve 74 yaş üstündekiler ise 8.06 ay yaşadıklarını bildirmiştir. Manzini ve ark. (11) ise 65 yaş altındakiler için yaşam süresini 19 ay, 65-74 yaş arası için 11 ay ve 74 yaş sonrası için 12 ay olarak bildirmişlerdir. Değişik çalışmalardaki değerler Tablo III'de verilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde 65 yaşın altında olan hastaların yaşam süreleri daha yaşlı olanlara göre daha uzundu.

Sarkomatöz komponent içeren alttürler genellikle daha kötü prognoz gösterirler (17). Sugarbaker ve ark. (28) sarkomatoid büyüme paterni gösterenlerin daha kötü prognozlu olduklarını bildirmişlerdir. Bu yazarlar ekstraplevral pnömonektomi, kemoterapi ve radyoterapi uyguladıkları 52 olguluk bir seride ortalama yaşam süresini 16 ay olarak rapor etmişler. Ayrıca sarkomatoid ya da bifazik mezotelyomalı (n=20) hastalardan hiçbirinin 25 aydan çok yaşamadığını, buna karşın, epitelyal mezotelyomalı 25 hastanın 5 yıllık yaşam süresi %45 olarak saptamışlardır (28). Adams ve ark. (25) mikst mezotelyoma ile sarkomatöz mezotelyoma arasında prognoz yönünden bir fark bulamamışlar. Ancak epitelyal mezotelyomalı olguların en iyi yaşam süresine sahip olduğunu bildirmişlerdir. Johansson ve ark. (14) genel olarak epitelyal mezotelyomaların hatta epitel ağırlıklı mikst türlerde dahi prognozun daha iyi olduğunu bildirmişlerdir (17, 21,25,29). Epitelyal komponent arttıkça prognozun iyileştiği, oysa sarkomatöz komponent arttıkça prognozun kötüleştiği bildirilmektedir (12,14,21,25). Epitelyal malign mezotelyomalı hastalarımızın ortalama yaşam süresi 10.8 aydır. Kimi dizilere ait histolojik alttürlerin ortalama yaşam süreleri Tablo III'de sunulmuştur.

Cins ile prognoz arasında bazan erkekler lehine (11,12), bazan da kadınlar lehine (25) kurulan ilişkinin kimi çalışmalarda ise ihmal edilebilir olduğu rapor edilmektedir (19). Çalışmamızda erkeklerde ortalama yaşam süresi 9.6 ay, kadınlarda ise 8.1 ay olarak bulundu.

Beklenildiği gibi evre arttıkça yaşam süresi de azalmaktadır (12,24). Olgularımız içinde ileri evrede tanımlanan olgu olmamakla birlikte, evre l'deki hastalarımızın ortalama yaşam süresi bildirilen ortalama yaşam sürelerine (13-15 ay) yakın değerlerdir (11,12,21).

Tablo III. Değişik dizilerdeki prognostik faktörlerde ay olarak ortalama yaşam süreleri.

Prognostik faktörler	Kategoriler	Gelder (12)		Manzini (11)		Bountin (21)		Çalışmamız	
		n	ay	n	ay	n	ay	n	ay
Histolojik alttür	Epitelyal	30	10.06	22	13	135	11.2	34	10.8
	Sarkomatöz	18	12.5	17	8	15	5.25	1	6
	Mikst	35	7.9	34	15	38	7	2	7.3
Yaş (yıl)	<65	70	15.4	27	19	101	10	27	10.2
	65-74	63	9.3	32	11	87	8.25	7	8.1
	74>	34	8.06	21	12	-	-	3	7.3
Butchart evre	I	108	12.9	42	15	66	13.4	24	11.2
	II	16	7.9	16	17	110	9.4	-	-
	III+IV	16	4.3	3	4	12	2.5	-	-
	Bilinmeyenler	-	-	19	10	-	-	13	10.4
Cins	Erkek	154	12.3	73	14	160	8	24	9.6
	Kadın	13	6.6	7	10	28	7	13	8.1

Sonuç olarak, 65 yaş altındaki olgularımızın 75 yaşından yaşlı olanlara ve epitelyal tür malign mezotelyomalı hasta-

ların ise diğer tür malign mezotelyoması olanlara göre daha uzun yaşam süresine sahip olduğu anlaşılmaktadır.

Kaynaklar

1. Srigley JR, Hartwick RW. Tumors and cysts of the paratesticular region. *Pathol Annu* 1990; 2: 51-108.
2. Canda Ş. Aktinolit asbeste bağlı yeni bir asbestos bölgesi (Ayrancı, Kiraman, Berendi). *Ege Üniv Tıp Fak Derg* 1989; 28: 193-99.
3. Öztekin İ. Plevral mezotelyoma patolojisi ve değerlendirilmede yeni yaklaşımlar. *Tür Ekopatoloji Dergisi* 1997; 3: 128-143.
4. Akpınar O, Kılıncı O, Akkoçlu A, Canda MŞ ve ark. Ege Bölgesi'nde malign mezotelyoma (201 olgu). *Tür Ekopatol Derg* 1996; 2: 5-8.
5. Canda MŞ, Canda AE. Gediz bölgesi ve Çukuroren Köyü'nde asbestoz sorunu. *Tür Ekopatol Derg* 1998; 4: 157-162.
6. Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC, Holden MP. Pleuropneumectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. *Thorax* 1976; 31: 15-24.
7. Canda Ş. İnsan ve kanser. Sivas Kanser Savaş Derneği Yayın No: 2, 1981, 72-76.
8. Canda Ş. Mezotelyomaların patolojisi. *İzmir Dev Hast Mec* 1986; 14: 681-85.
9. Barış İ. Asbestos and erionite related chest diseases. Semih Ofset Matbaacılık Ltd. Co. Ankara, 1987, Sayfa 63-67.
10. Yazıcıoğlu S, İlçayto R, Balci K, Sayli BS, Yorulmaz B. Pleural calcification, pleural mesotheliomas and bronchial cancers caused by tremolite dust. *Thorax* 1980; 35: 564-9.
11. Manzini PV, Brollo A, Franceschi S, Matthaes M et al. Prognostic factors of malignant mesothelioma of the pleura. *Cancer* 1993;72: 410-7.
12. Gelder TV, Damhuis RAM, Hoogsteden HC. Prognostic factors and survival in malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1994; 7: 1035-38.
13. Fusco V, Ardizzoni A, Merlo F. Malignant pleural mesothelioma: multivariate analysis of prognostic factors on 113 patients: clinical study. *Anticancer Res* 1993; 13: 683-90.
14. Johansson L, Linden CJ. Aspects of histopathologic subtypes as a prognostic factors in 85 pleural mesothelioma. *Chest* 1996; 109: 109-14.
15. Jubelirer SJ, Garcelon J. Diffuse malignant pleural mesothelioma at CAMC: a retrospective study of 50 patients. *W V Med J* 1997; 93: 120-5.
16. Boutin C, Schlessler M, Frenay C, Astoul P. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1998; 12: 972-81.
17. Curran D, Sahnoud T, Therasse P, Meerbeeck J et al. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol* 1998; 16: 145-52.
18. The World Health Organisation histological typing of lung tumours. *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 123-36.
19. Liu CC, Hsu WH, Li WY, Huang MH. Treatment results of 17 patients with diffuse pleural mesothelioma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 4: 233-9.
20. Bénard F, Sterman D, Smith RJ, Kaiser LR et al. Prognostic value of FDG PET imaging in malignant pleural mesothelioma. *J Nucl Med* 1999; 40: 1241-5.
21. Bountin C, Rey F, Gouvernet J, Viallat RJ, Ledoray V. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: A prospective study of 188 consecutive patients. *Cancer* 1993; 72: 394-404.
22. Canda Ş, Bircan A, Akın M, Kabadayı T, Kurt S. Aktinolit asbeste bağlı yeni bir asbestos bölgesi (İvriz-Zanapa Vadisi). *Ege Üniv Tıp Fak Derg* 1988; 27: 1291-98.
23. Yazıcıoğlu S, İlçayto R, Balci K, Özdemir N ve ark. Güneydoğu Anadolu çevresel asbestosise bağlı andemik olarak plevra kalsifikasyonu ve mezotelyoma olguları. *Cerrahpaşa Tıp Derg* 1980; 11: 354-61.
24. Chailleux E, Dabouis G, Pioche D, Lajartre M et al. Prognostic factors in diffuse malignant plural mesothelioma. A study of 167 patients. *Chest* 1988; 93: 159-62.
25. Adams VI, Unni KK, Muhn RJ. Diffuse malignant mesothelioma of pleura. Diagnosis and survival in 92 cases. *Cancer* 1986; 58: 1540-1551.
26. Pass HI, Kranda K, Temeck BK, Feuerstein I, Steinberg SM. Surgically debulked malignant pleural mesothelioma: results and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 215-22.
27. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM et al. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998; 113: 723-31.
28. Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ. Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse, malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1172-78.
29. Hillerdal G. Malignant mesothelioma 1982: review of 4.710 published cases. *Br J Dis Chest* 1983; 77: 321-343.

Yazışma adresi:

Dr. Ali Kemal UZUNLAR
Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı - Diyarbakır
Tel: 412-2488001 (4362)
e-mail: uzunlar@dicle.edu.tr

Adli otopsilerin ateroskleroz yönünden araştırılması

A search of medicolegal autopsies for atherosclerosis

Erdem Özkara Ali Yemişçigil

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

Özet

Giriş: Bu çalışma ani ölümlerin oluşmasında önemli bir etken olan aterosklerozun yaşa ve cinsiyete bağlı değişimini araştırmak amacıyla adli otopsi olgularında yapılmıştır. Ülkemizde adli otopsiler üzerinde, üç damarın yapısını araştıran ve ateroskleroza farklı bakış açısıyla yaklaşan çalışma bu özellikleri nedeniyle yapılan ilk adli tıp çalışması niteliğindedir.

Gereç ve yöntem: Adli Tıp Kurumu Başkanlığı İstanbul ve İzmir Morg İhtisas Daire Başkanlıklarında 1995-1996 yıllarında yapılan otopsilerde, çürümenin ilerlemediği olgulardan rastlantısal olarak seçilen 100 tanesinde üç önemli damar (aorta abdominalis, a. cerebri media ve a. coronaria sinistra) izole edilerek toplam 300 damarda horizontal kesitlerde aterosklerotik oluşumlar ve damar lümenindeki daralma yüzdeleri araştırılarak ortaya çıkan veriler Mann - Whitney U testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada aterosklerozun erkeklerde, özellikle de 40 yaş ve üstünde daha belirgin olmak üzere, kadınlara göre anlamlı olarak artmış olduğu saptandı. Aterosklerotik oluşumların önceden myokard infarktüsü geçirmiş olanlarda, diğerlerine göre çok ileri boyutta olduğu görüldü.

Sonuç: Kadın ve erkeklerde yaşla birlikte hastalığın da ilerlediği, 40 yaş ve üzerinde 18-39 yaş kümesine göre lezyonların daha artmış olduğu saptandı. İncelediğimiz damarlar arasında yapılan değerlendirmede Aorta abdominalis'deki lezyonların göreceli olarak daha ileri düzeyde olduğu görüldü. Aterosklerozun araştırılmasında zengin veri kaynakları olan otopsi olgularından daha çok yararlanılması önerildi.

Anahtar sözcükler: Ateroskleroz, adli otopsi, ani ölüm

Summary

Introduction: This study was performed on the medicolegal autopsy cases for investigating the variation, related to age and sex of atherosclerosis that is an important factor causes sudden deaths.

Materials and methods: It was randomly selected 100 autopsy cases from Morque Specialization Office of İstanbul and İzmir Group Chairmanship of Forensic Medicine Council at 1995-1996, which have no severe putrefaction. We isolated three important vessels (aorta abdominalis, a. cerebri media, a. coronaria sinistra) from each cases and by prepared horizontal slides were investigated atherosclerotic lesions and obliteration percentage of arterial lumen. Collected data were evaluated with Mann-Whitney U test.

Results: In our study, we determined that atherosclerosis increased in men, especially above age 40 meaningfully than women. It was inspected that atherosclerotic lesions were more severe degree in cases which have old myocardial infarcts than the others.

Conclusions: We determined that the disease increased with age and atherosclerotic lesions were more significant in age 40 and above group than 18-39 age group. We have seen in our evaluation on investigated vessels, the lesions in aorta abdominalis, relatively, were greater degree.

Key words: Atherosclerosis, medicolegal autopsy, sudden death

Adli tıp uygulamalarında karşılaştığımız ölüm olgularının önemli bir bölümünü ani ölümler oluşturmaktadır (1-3). Ani ölümler adli tıp açısından ölüm nedeninin zor anlaşıldığı hatta bazen saptanamadığı olgulardır. Ani ölümlerde ölüm nedeni hemen hemen daima kardiyovasküler sistemde (KVS) bulunur ve KVS hastalıklarının temelinde ise ateroskleroz yer almaktadır (1-9). Bu nedenle ani ölüm olgularında özellikle kalp ve damarların çok iyi incelenmesi, aterosklerozun titizlikle aranması gereklidir. Özellikle koroner ateroskleroz ve bunun oluşturduğu iskemik kalp hastalığı, ABD'de ölümlerin %25'inden sorumlu olan myokard infarktüsüne (MI) yol açmaktadır. Koroner ateroskleroz erkeklerde daha çok görülmekte ve en sık a. coronaria sinistra ramus interventricularis (ön inen dal) stenozu şeklinde klinik bulgu vermektedir (1,10). Karın bölgesi aortunu göğüs aortuna göre daha fazla tutan ateroskleroz, bağırsak ve alt ekstremitelerde iskemiye yol açan hatta rüptüre olarak ölümcül kanamalar oluşturan aort anevrizmasına da neden olmaktadır (4,5,11,12). Nörolojik hastalıkların en yaygınlarından olan beyin infarktılarının da temelinde ateroskleroz yatmaktadır (2,3,9, 11,13). Beyinde ateroskleroz nedeniyle hasara uğrayıp en sık klinik bulgu veren damar a. cerebri media'dır (2).

Ateroskleroz sistemik bir olaydır ve vücudun tamamında etkilidir ancak aort, koroner ve serebral arterlerin tutulması daha çok klinik bulgu verir (12,14-16).

Bu çalışma ani ölümlerin en önemli nedeni olan aterosklerozun en çok klinik bulgu verdiği damarlarda (aorta abdominalis, a. coronaria sinistra ve a. cerebri media) yaşa ve cinsiyete bağlı olarak hastalığın değişiminin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır. Aterosklerozun etiyolojisine yönelik bir çok çalışma olmasına rağmen ani ölüm etkeni olarak en çok bulgu veren üç damardaki ateroskleroz düzeyinin adli tıp bakış açısıyla incelenmesi nedeniyle araştırmamız diğer araştırmalardan farklıdır.

Gereç ve yöntem

Adli Tıp Kurumu Başkanlığı İstanbul ve İzmir Morg İhtisas Dairelerinde 1995-1996 yıllarında yapılan otopsilerden rastgele seçilmiş 100 olguda aterosklerozun ağırlık derecesinin yaşa ve cinse bağlı değişimi araştırıldı. Olgular seçilirken çürümenin ilerlememiş ve incelenecek damarların bozulmamış olmasına özen gösterildi. Olgularımız yaşa ve cinse göre gruplandırıldı. Cinse bağlı farklılıkları ortaya çıkarmak için her iki cinste de ayrı ayrı değerlendirme yapıldı. Olguların yaş kümeleri 18-39 yaş ile 40 yaş

ve üzeri olmak üzere iki bölümde incelendi. 18 yaş altındaki olgular sayıca az olmaları ve daha az bulgu içermeleri nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamızda otopsi sırasında eski myokard infarktüsü bulguları saptanan 40 yaş ve üzerindeki olgular da ayrı küme olarak değerlendirildi (Tablo I).

Tablo I. Bu dizideki olguların yaş ve cins dağılımı.

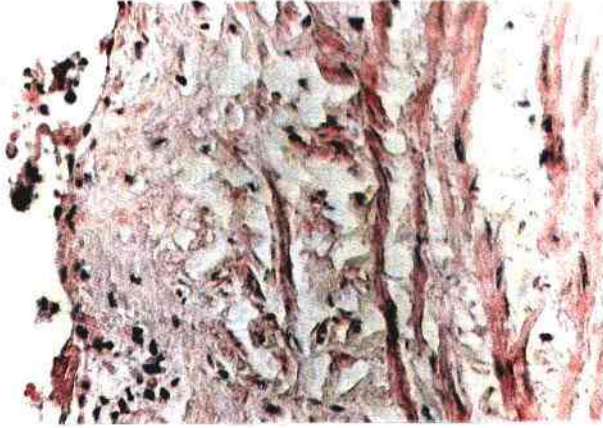
Erkek	Olgu (n)	Kadın	Olgu (n)
(18-39 yaş)	47	(18-39 yaş)	8
(40 yaş ve üzeri)	32	(40 yaş ve üzeri)	8
Eski Mi'lü			
(40 yaş ve üzeri, erkek)	5		

Her olgudan a. cerebri media'nın (ACM), a. coronaria sinistra'nın (ACS)ramus interventrikularis dalının ve aorta abdominalis'in (AA) bifurkasyonlarından önceki 2 cm'lik bölümleri çevre dokulardan olabildiğince izole edilerek alındı. Aterosklerozun ağır bulgularının orta ve büyük çaplı arterlerde ve bunların bifurkasyondan hemen önceki bölümlerinde görüldüğünün bilinmesi nedeniyle bu özellikteki damarlar seçildi (4,5,11).

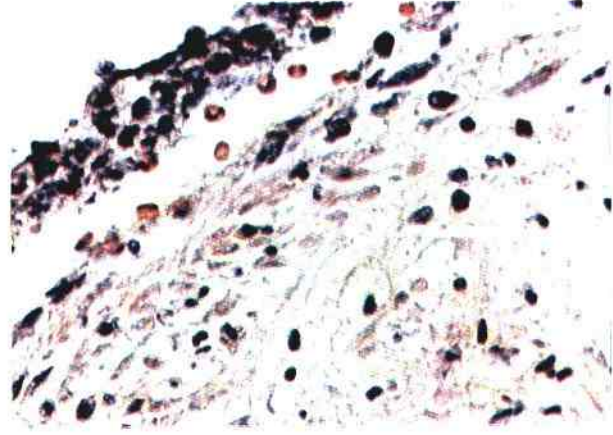
100 olgudan her üç damar izole edilerek, toplam 300 damar çalışmaya alındı. Mikroskopik inceleme yapılmaya kadar damarlar % 10'luk formaldehid solüsyonunda fikse edildi. Preparatlar Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda hazırlandı ve değerlendirildi. Damarlardan horizontal kesitler inceleme için hazırlandı ve Hematoksilen-Eosin ile boyanarak aterosklerotik oluşumlar araştırıldı (1). Preparatlarda damar lümenindeki daralma %25'lik dilimlerde skorlanarak incelendi (16). Preparatlar aşağıdaki ölçütlere göre değerlendirildi (Tablo II).

Tablo II. Aterosklerozun mikroskopik bulgulara göre skorlanması (16).

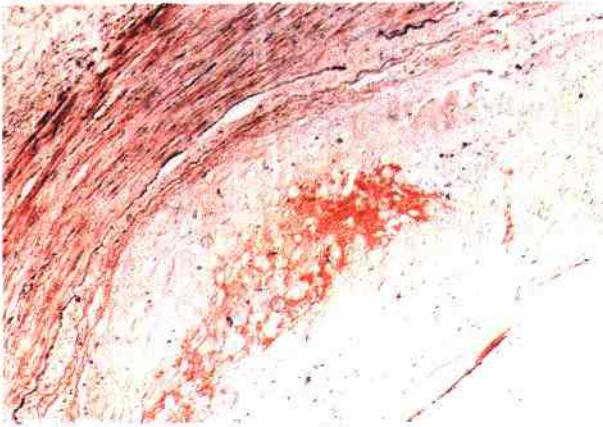
0) Saptanamayan
1) İntimal depolanma: Monosit - makrofaj göçü, lipid insudasyonu (Resim 1).
2) Yağlı çizgilenme: İntimal düz kas göçü, lipid fagosite etmiş makrofajlar (Resim 2).
3) Aterom plağı: Lipid fagosite etmiş makrofajlar, proliferatif düz kas hücreleri, lipid artıklar (Resim 3).
- (İlerlemiş; aterom plağının lümen çapını azaltması dikkate alınarak arterin kendi çapına oranla ne kadar daraldığı ölçülerek değerlendirildi.)
4) Lümeni % 25'e kadar daraltan (Resim 4).
5) Lümeni % 25-50 arasında daraltan (Resim 5).
6) Lümeni % 50'den çok daraltan.



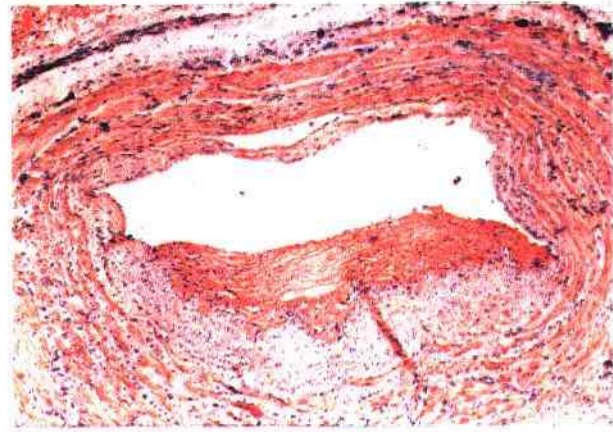
Resim 1. İntimal depolanma, monosit-makrofaj göçü, lipid infiltrasyonu.



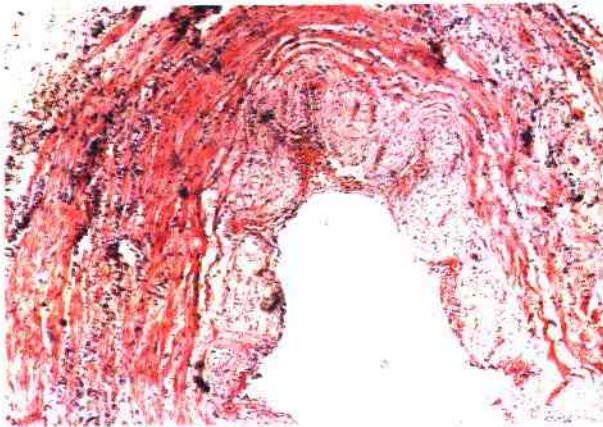
Resim 2. İntimal düz kas göçü, lipid fagosite etmiş makrofajlar.



Resim 3. Lipid fagosite etmiş makrofajlar, proliferatif düz kas hücreleri, Lipid artıklar-Aterom plağı.



Resim 4. Lümeni %25'e kadar daraltan lezyon.



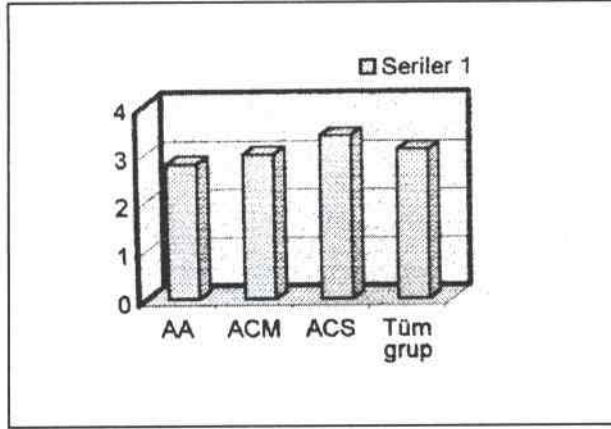
Resim 5. Lümeni %25-50 arasında daraltan lezyon.

İncelenen damarların ayrı ayrı ortalama skorları hesaplandı. Her iki cinste de 18-39 yaş ile 40 yaş ve üstündeki olguların skorları, dağılımın normal dağılıma uymaması nedeniyle Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı (17). Eski myokard infarktüsü grup değerlendirme dışı tutularak, kalan 95 olgunun skorları incelenen damara göre karşılaştırıldı.

Bulgular

Olgulardan alınan örneklerin histopatolojik incelenmesi sonucu elde edilen veriler aşağıdaki grafiklerde sunuldu.

Eski MI'lü 5 olguya ait örneklerin skorlama sonuçları aşağıdadır (Şekil 1).



Şekil 1. Eski myokard infarktüsü olgularda skorlar.

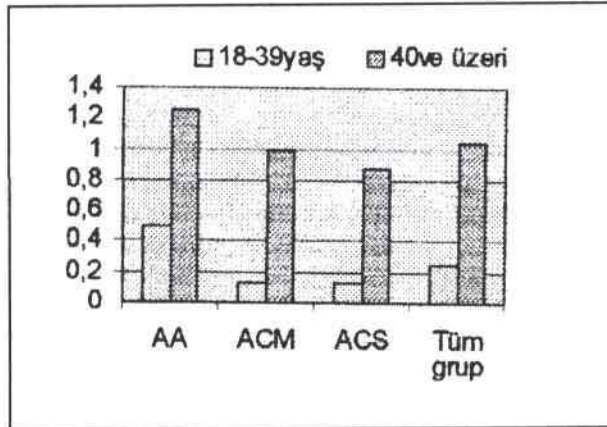
Aorta abdominalis (AA) için ortalama skor 2.8 ± 0.715

Arteria cerebri media (ACM) için ortalama skor 3.0 ± 0.632

Arteria coronaria sinistra (ACS) için ortalama skor 3.4 ± 0.800

Tüm grup için ortalama skor 3.1 ± 0.786 olarak bulundu.

Kadın olgular: 18-39 yaş ile 40 yaş ve üzeri kadınlara ait veriler aşağıdadır (Şekil 2).



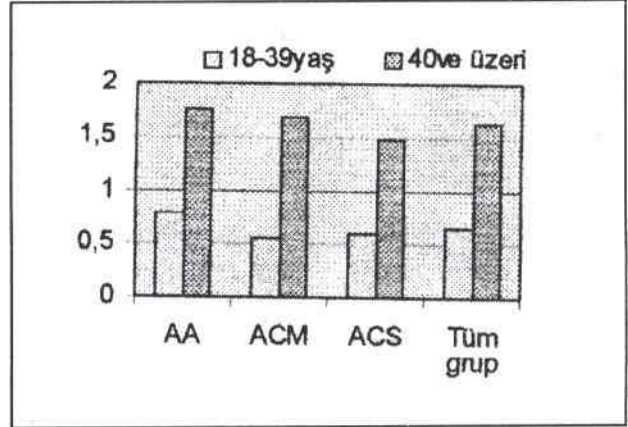
Şekil 2. Kadın olgularda skorlar.

Tablo III. Kadın olgularda ortalama skorlar.

	18-39 yaş	40 yaş ve üzeri
Aorta abdominalis	0.500±0.926	1.250±1.581
Arteria cerebri media	0.125±0.354	1.000±1.309
Arteria coronaria sinistra	0.125±0.354	0.875±1.356
Tüm grup için ortalama skor	0.250±0.608	1.042±1.367

18-39 yaş kadın ve 40 yaş ve üstü kadınlara ait saptanan bulgular dağılımının normal dağılıma uymaması sebebiyle Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında; 40 yaş ve üzeri grupta aterosklerozun anlamlı olarak arttığı sonucuna varıldı ($p < 0.05$).

Erkek olgular: 18-39 yaş ile 40 yaş ve üzeri erkeklere ait veriler aşağıdadır (Şekil 3).



Şekil 3. Erkek olgularda skorlar.

Tablo IV. Erkek olgularda ortalama skorlar

	18-39 yaş	40 ve üzeri
Aorta abdominalis	0.787±1.102	1.750±1.685
Arteria cerebri media	0.553±0.880	1.686±1.615
Arteria coronaria sinistra	0.596±0.970	1.469±1.481
Üç damar ortalaması	0.645±0.987	1.635±1.584

18-39 yaş erkek ve 40 yaş üstü erkeklere ait saptanan bulgular, dağılımının normal dağılıma uymaması sebebiyle Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında 40 yaş ve üzeri erkeklerde aterosklerozun anlamlı olarak arttığı saptandı ($p < 0.01$).

Kadın ve erkek olgulara ait bulgular genel olarak Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında aterosklerozun erkeklerde her iki yaş kümesinde de anlamlı derecede ileri düzeyde olduğu saptandı ($p < 0.05$).

Eskiden infarktüs geçirmiş olanlar değerlendirme dışı tutularak geri kalan 95 olguya ait örneklerin skorları incelenen damara göre genel olarak değerlendirildiğinde;

Aorta abdominalis için ortalama skor= 1.210 ± 1.438

Arteria cerebri media için ortalama skor= 1.040 ± 1.355

Arteria coronaria sinistra için ortalama skor= 1.000 ± 1.341 olarak bulundu.

95 olguluk gruba alınmayarak karşılaştırma dışında tutulan eski Mİ'lü olguların ortalama skoru (3.1 ± 0.786) aterosklerozun çok ileri olması nedeniyle diğerlerine göre çok yüksek düzeydeydi.

Kadın olgularda yaşla birlikte aterosklerozun da ilerlemesine bağlı olarak 40 yaş ve üstündekilerin ortalama skoru (1.042 ± 1.367) 40 yaş altındakilerin ortalama skorundan (0.250 ± 0.987) yüksek bulundu.

Erkek olgularda da yaşla birlikte aterosklerozun ilerlemesine bağlı olarak 40 yaş ve üstündekilerin ortalama skoru (1.635 ± 1.584) 40 yaş altındakilerin ortalama skorundan (0.645 ± 0.987) yüksek bulundu. Aynı yaş grubunda cinsiyete bağlı karşılaştırma yapıldığında; erkek olguların hem 40 yaşın altında hem de 40 yaş ve üstünde kadınlardan daha ileri düzeyde aterosklerotik lezyonlar taşıdığı dolayısıyla da ortalama skorların erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu saptandı.

Tartışma

Aterosklerozun oluşumu ve bu oluşumu etkileyen faktörlerin araştırıldığı birçok çalışmada aterosklerozun yaşla birlikte arttığı kanıtlanmıştır. Çalışmamızda ileri yaşlardaki aterosklerozun hem kadınlarda hem de erkeklerde erken yaşlara göre daha ileri düzeyde bulunması kaynaklarla uyumludur(5,10,12,15,16).

Aterosklerozun klinik bulgu verme yaşı konusunda bir fikir birliği yoktur. Ancak yapılan çalışmaların çoğunda 40'lı yaşlarla birlikte klinik bulguların ortaya çıktığı gösterilmiştir (11,12,15,18,19). Çalışmamızda ateroskleroz 40 yaş ve üzerinde her iki cinste de genç yaştaki (18-39yaş) olgulara göre daha ileri düzeyde bulundu. Bir çok risk faktörü olan ateroskleroz için önemli bir risk faktörü de cinsiyettir. Kaynaklarda erkeklerde bu hastalığın daha çok görüldüğü, 40 yaşından önce bile açığa çıkmasına karşın en çok 40 yaş üzeri erkeklerde görüldüğü bildirilmiştir (4,11,14,15,18-21). Çalışmamızda erkeklerde özellikle de 40 ve daha ileri yaşlarda aterosklerozun ileri düzeyde olduğunu saptadık. Çalışmamızda kadınlarda görülen ateroskleroz her iki yaş kümesinde de erkeklerden daha düşük düzeyde saptandı ancak yaş faktörünün etkisiyle 40yaşın üzerindeki kadınlarda genç gruba göre daha ileri düzeyde bulgular saptandı.

Kadınlarda menopoz öncesi dönemde aterosklerozun çok yavaş ilerlemesi kadın cinsiyet hormonlarına bağlanmıştır. Yapılan çalışmalarda, premenopozal dönemde kadınların ateroskleroza karşı korunduğu ancak menopoza birlikte bu koruyuculuğun azaldığı ve sonuçta 7.-8. dekadlarda erkeklerle eşit düzeye geldiği gösterilmiştir (4,11,13,21). Çalışmamızda kadınlarda aterosklerozun, erkeklere göre daha düşük düzeyde olduğu ancak yaşla birlikte hastalığın da ilerlediği saptandı.

Aterosklerozun en çok koroner arterlerin tutulumu şeklinde klinik bulgu verdiği bilinmektedir. Araştırmaların çoğu sol ana koroner ve dallarının en sık klinik bulgu veren damarlar olduğu konusunda birleşmektedir (10,16,22-26). Çalışmamızda Arteria coronaria sinistra'nın ramus interventrikularis dalı (Sol ön inen dal) araştırıldı ve incelediğimiz diğer damarlara yakın ağırlıkta tutulum görüldü. Özellikle erkek olgularda kadınlara oranla daha belirgin şekilde yaşla birlikte lezyonun ağırlaştığı saptandı.

Aorta abdominalis'in aterosklerozda tutulan major damarlardan biri olduğu bir çok çalışmayla kanıtlanmıştır. Aorttaki lezyonların ileri yaşlarda ve erkeklerde arttığı da kaynaklarda belirtilmektedir (5,11,12,16,22). Çalışmamızda da aorta abdominalis'in ateroskleroz skorunun diğerlerine göre daha yüksek olduğunu saptadık.

Ateroskleroz tüm vücuttaki arterleri tutan sistemik bir hastalıktır. Yapılan damar greftlerinin kısa sürede tekrar stenozla sonuçlandığı birçok çalışmayla gösterilmiştir (5,11,22,25). Olgularımızda incelediğimiz her üç damarda da aterosklerozun değişik oranlarda da olsa bulunması ayrıca eskiden infarktüs geçirmiş grupta koroner dışındaki damarlarda da çok ileri düzeyde ateroskleroz saptanması hastalığın sistemik olmasıyla ilgilidir.

Sonuç olarak; çalışmamızda ateroskleroz Aorta abdominalis'de en ileri (ortalama skoru 1.210 ± 1.438) düzeydeydi bunu Arteria cerebri media (ortalama skoru 1.040 ± 1.355) ve Arteria coronaria sinistra (ortalama skoru 1.000 ± 1.341) izlemekteydi. Ancak Aorta abdominalis tutulumu diğerlerine göre daha fazla olmakla birlikte her üç damarın da ateroskleroz ağırlığı birbirine yakın düzeyde saptandı.

Yapılan birçok klinik çalışmada en gelişmiş yöntemler kullanılsa bile damar duvarının tüm katları (media, intima, seroza) görüntülenemediğinden lezyon hakkında tam bilgi alınması zordur. Halbuki otopside tüm damar katları görülebilir, gereken diğer incelemeler de bir sınır-

lama olmaksızın yapılarak tüm veriler en ince ayrıntılarıyla ortaya konabilir. Otopsiye dayalı çalışmaların anlamlı olabilmesi için tıpkı klinik çalışmalarda olduğu gibi vaka sayılarının fazla olması gereklidir. Adli olgular dışında da otopsi yapma olanağı bulunmaktadır. Ancak bildirim zorunlu hastalıklardan şüphelenildiği durumlar olmaksızın otopsi yapabilmek için ailenin iznini alma gereksiniminin ortaya çıkması, olgu sayısının az olmasına neden olmaktadır (2,26). Oysa adli otopsilerden yararlanılması bize yüksek olgu sayılı çalışmalar yapma olanağı sağlayabilecektir. Adli otopsi çalışmalarından sağlanacak tüm

veriler ayrıntılı olarak değerlendirilmeli ve klinik çalışmalarla koordine araştırmalar yapılarak çağımızın hastalığı olan ateroskleroz konusunda ülkemize özgü veriler oluşturulmalıdır.

Teşekkür: Patolojik incelemelerdeki katkıları nedeniyle Doç. Dr. Ender Düzcan'a ve Uz. Dr. Safiye Aktaş'a teşekkür ederiz.

Acknowledgement: We thank to Ender Düzcan and Safiye Aktaş for their contribution in histopathological examinations.

Kaynaklar

1. Knight B. Forensic Pathology. 1st Ed. London: E Arnold, 1991; 444-473.
2. Gök Ş. Adli Tıp. 6. baskı, İstanbul: Filiz Kitabevi, 1991; 67-75.
3. Aykaç M. Adli Tıp. 2. baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 1993; 74-79.
4. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. 5th Ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992; 277-285.
5. Anderson WAD. Synopsis of Pathology. Çeviri: Aykan TB. Kısa Patoloji. 3.baskı. İstanbul: Nobel Kitabevi, 1990; 329-334.
6. Gordon I, Shapiro HA, Berson SD. Forensic Medicine- A Guide to Principles. 3rd Ed., Edinburgh: Churchill Livingstone, 1988;176-188.
7. Simpson K, Knight B. Forensic Medicine.9th Ed. London: E Arnold 1985; 139-160, 187-8.
8. Fatteh A. Handbook of Forensic Pathology. 1st Ed., Philadelphia: WB Saunders, 1970; 189-208.
9. Camps FE. Gradwohl's Legal Medicine. 3rd Ed. Bristol: E Arnold 1970; 220-235.
10. Yemişçigil A, Ege B, Yüce G, Ertürk S. Myokard infarktüsü etiopatogenezinde mast hücrelerinin önemi. Ege Tıp Derg 1991; 30(1): 9-13.
11. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Pathologic Basis of Disease. 5th Ed. London: WB Saunders.1994; 473-489.
12. Braunwald E. Heart Disease. 4th EdPhiladelphia: E Arnold, 1993; 1106-1122.
13. Öbek A. İç Hastalıkları. 3. baskı. Bursa: Atlas Kitabevi, 1985; 282-288.
14. Sonel A. Kardiyoloji. 3. Baskı. Ankara: Türk Tarih Kurumu, 1987; 421-435.
15. Mahley RW. Aterogenezin Hücresel ve Moleküler Biyolojisi, Kolesterol Taşınması ve Lipoprotein Metabolizması. Çeviri: Gökdemir O. 1. Baskı. İstanbul: MSD Yayıncılık, 1993; 3-81.
16. Giuliani ER, Fuster V, Gersch BJ, Mc Goon MD, Mc Goon DC. Cardiology, Fundamentals and Practice. 2nd Ed. USA: E Arnold 1991; 1172-1220.
17. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Biyoistatistik. 2. Baskı. Ankara: Taş Kitabevi, 1989; 114-124.
18. Rydon L, Bhagwandeem BS, O'connell DL, Dobson AJ. Coronary artery stenosis in an Australian Population. Pathology 1993; (25): 15-19.
19. Moussy J. Pathology of cerebral atherosclerosis influence of age, race and gender. Stroke 1993; 24: 122-123.
20. Miller EJ, Malcolm GT, Mc Mahan CA, Strong JP. Atherosclerosis in young white males: Arterial kollagen and cholesterol. Matrix 1993; 13(4): 289-296.
21. Berkow R. The Merck Manual. Çeviri: Pekus RM.The Merck Manual. Teşhis/Tedavi El Kitabı. 14. Baskı. İstanbul: Merk Yayıncılık, 1985; 371-393.
22. Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, Morbini P, Aguzzi A, Fasani R, Specchia G. Coronary trombozisi in non cardiac death. Coron Artery Dis 1993; 4: 751-759.
23. Fernandez -Britto JE, De La Fuente F, Meitin JJ, Marrero M, Yero M, De La Osa R, Guski H. Coronary atherosclerosis and hair elements contents . A correlation study of 102 autopsy subjects using the energy dispersive X-ray fluorescence analysis and amplying an atherometric system. Zentralbl Pathol 1992; 138: 15-20.
24. Mauther GC, Mauther SL, Roberts WC. Amounts of coronary arterial narrowing by atherosclerotic plaque at necropsy in patients with lower extremity amputation. Am J Cardiol 1992; 70: 1147-1151.
25. Kuramoto K, Ueda S, Matsushita S, Suzuki Y, Matsumoyo Y, Lijima T. Cholesterol, atherosclerosis and cerebrocardiovascular complications in 3236 elderly autopsy cases. Nippon Ronen Igakkai Zasshi 1991; 28: 182-193.
26. Ericson K, Saldeen G, Lindquist O, Pahlson C, Mehta JL. Relationship of Chlamydia pneumoniae infection to severity of human coronary atherosclerosis. Circulation 2000; 6: 2568-2571.
27. Centel N. Türk Ceza Kanunu, Ceza Muhakemeleri Usulü Kanunu. 1. Baskı. İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım, 1997; 67.

Yazışma adresi:

Yard. Doç. Dr. Erdem ÖZKARA
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adli Tıp Anabilim Dalı
35340 İnciraltı-İZMİR
E-mail: eozkara@yahoo.com

Akut mezenter arter trombozunda erken tanı ve mortalite oranının araştırılması

Investigation of the early diagnosis and the mortality rate in the acute mesentery artery thrombosis

Dr. Bekir Özenen

Tepecik Eğitim Hastanesi, 2. Genel Cerrahi Kliniği, Tepecik-İzmir

Özet

Giriş ve amaç: Akut mezenter arter trombozu erken tanıdaki güçlükler nedeniyle mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Amacımız kendi olgularımızın sonuçlarını sunmaktır.

Gereç ve yöntem: SSK Tepecik Eğitim Hastanesi 2. Genel Cerrahi Kliniğinde 1987-2000 yılları arasında bu hastalıktan opere ettiğimiz 30 olguyu inceledik.

Bulgular: Olguların 18 (% 60)'i erkek, 12 (% 40)'si kadındı. Ortalama yaş 59.7'dir. 30 olgumuzun hepsinde karın ağrısı, bulantı, 25'inde kusma, 26'sında distansiyon, yaygın hassasiyet ve lökositoz mevcuttu. Olgularımıza embolektomi, simple laparotomi, ince ve kalın barsak rezeksiyonları gibi cerrahi girişimler yapılmıştır. 20 (% 66.6) olgumuzda kardiyak patoloji mevcut idi. 30 olgudan 27 (% 90)'si acil şartlarda opere edildi ve kesin tanıları laparotomi esnasında kondu. 25 (% 83.3) olgu postoperatif dönemde kaybedildi. 5 olgu 1 yıllık takip sonucunda yaşıyor idi.

Sonuç: Erken tanıda, tek başına bir tanı aracı ve laboratuvar bulgusu halihazırda yoktur. Karın ağrısı, bilinen risk faktörleri ile birleştirildiğinde akut mezenter arter trombozunu akla getirerek, erken tanı olasılığı olabilir.

Anahtar sözcükler: Akut mezenter arter trombozu, erken tanı, sağkalım.

Summary

Introduction: Acute mesenteric arterial thrombosis is a disease with high mortality due to the difficulty in the early diagnosis.

Materials and methods: Between the years 1987-2000, 30 cases of acute mesenteric ischemia were operated on at the 2nd Surgical Clinic, SSK Tepecik Hospital, Izmir, in Turkey.

Results: Of these cases, 18 (60 %) were males and 12 (40 %) were females. The mean age was 59.7. Thirty cases presented with abdominal pain and nausea, 25 cases with vomiting. There were abdominal sensitivity, distention, high WBC count in 26 cases. Treated by various surgical procedure such as embolectomy, small and large bowel resection, simple laparotomy were performed for all our cases. 20 (66.6 %) cases had a cardiac pathology. 27 (90 %) were operated on in the setting of emergency and definite diagnosis was established peroperatively. 25 (83.3 %) cases died in the postoperative period. 5 cases were still living at the end of the first year.

Conclusion: In the early diagnosis of mesenteric ischemia, there is not a single definite laboratory finding or means of diagnosis. When the abdominal pain was combined with the risk factors, the early diagnosis of acute mesenteric ischemia is possible.

Key words: Acute mesenteric artery thrombosis, early diagnosis, survival

Son yıllarda, barsakların kanlanmasıdaki yetersizliğe bağlı olarak, birçok klinik tablonun geliştiği ve bunların cerrahi açıdan tanısal ve teknik güçlüğüne neden olabildiği anlaşılmıştır.

Barsaklarda akut iskemiye neden olan etiyolojik faktörler arasında en sık görüleni akut mezenter arter trombozudur (% 47) (1,2).

Akut mezenter arter trombozunda, klinik belirtilerin yeterli olmamasından dolayı, barsak nekrozu gelişmeden önce

tanı konulması oldukça güçtür (3). Erken dönemde tanı %6'dır. Hastaların büyük kısmı terminal dönemde cerrahi merkezlerine ulaşabilmekte ölüm oranı %80-90'lardadır (2,3).

Çoğu hastalarda arteriyosklerotik kalp hastalığı, arteriyel rekonstriksiyonlar, amputasyonlar, hipertansiyon, iliak ve femoral arter tıkanması, aort anevrizması gibi yandaş hastalıklar vardır. Erkeklerde kadınlara oranla 2/3 oranında daha çok görülmektedir (1,2,4).

Bu çalışmanın amacı, son ondört yılda akut mezenter arter trombozu tanısıyla opere edilen olgularımızın preoperatif tanısını ve sağkalım süresini araştırmaktır.

Gereç ve yöntem

SSK Tepecik Hastanesi 2. Genel Cerrahi Kliniğinde son ondört yılda (1987-2000) akut mezenter arter trombozu tanısıyla opere edilen 30 olgu vardır. Bu olgular cerrahi işlem, semptomlar, laboratuvar bulguları, yaş, cins, preoperatif tanı ve sağkalım açısından değerlendirildi. Tanıda direkt karın grafisi, karın ultrasonografisi (US), abdominopelvik tomografik inceleme, rutin laboratuvar incelemeleri, kan lökosit sayısı, asid-baz dengesi ve serum fosfat düzeyleri kullanıldı.

Değerlendirme kapsamına alınan 30 olgunun tümü opere edildi. Postoperatif izlem yapıldı. Olgulara parsiyel ince barsak rezeksiyonu, total ince barsak rezeksiyonu, total ince barsak rezeksiyonu + parsiyel kolon rezeksiyonu, simple laparotomi ve embolektomi gibi cerrahi işlemler uygulandı.

Bulgular

Dizideki olguların % 60 (18 olgu)'ı erkek, % 40 (12 olgu)'ı kadındı. Erkek/kadın oranı 1.5 dir. En küçük yaş 35, en büyük yaş 74 olup, ortalama 59.7 idi.

30 akut mezenter arter trombozunda yapılan cerrahi girişimlerin dağılımı şöyledir (Tablo 1). 5 olguya embolektomi (% 16.6) (bu olguların 2'sine second-look parsiyel ince barsak rezeksiyonu yapılmıştır), 3 olguya simple laparotomi (% 10), 9 olguya total ince barsak rezeksiyonu (% 30), 2 olguya parsiyel ince barsak rezeksiyonu + embolektomi (% 6.6), 7 olguya total ince barsak rezeksiyonu + parsiyel kolon rezeksiyonu (% 23.4), 3 olguya parsiyel ince barsak rezeksiyonu (% 10), 1 olguya parsiyel kolon rezeksiyonu (% 3.3) yapılmıştır.

Tablo 1. Akut mezenter arter trombozunda uygulanan cerrahi girişimler.

Cerrahi yöntem	Olgu (n)	%
Embolektomi	5	16.6
Simple Laparotomi	3	10
Total İnce Barsak Rezeksiyonu	9	30
Parsiyel İnce Barsak Rezeksiyonu + Embolektomi	2	6.6
Total İnce Barsak Rezeksiyonu + Parsiyel Kolon Rezeksiyonu	7	23.4
Parsiyel İnce Barsak Rezeksiyonu	3	10
Parsiyel Kolon Rezeksiyonu	1	3.3
Toplam	30	100

Dizideki 30 olgudaki klinik ve laboratuvar bulguların dağılımı (Tablo 2) şöyledir: 30 olguda karın ağrısı ve bulantı, 25 olguda kusma, 26 olguda distansiyon ve yaygın hassasiyet, 22 olguda direkt karın grafisinde belirgin olmayan hava-sıvı düzeyi ve subileus görünüm, 26 olguda 15000/ml üzerinde lökositoz, 10 olguda metabolik asidoz ve serum fosfat düzeyinde yükseklik (10 hastada bakıldı) vardı. 2 olguda karın US'de mezenter trombozu ön tanısı (5 olguda yapıldı), 1 olguda bilgisayarlı tomografi ile mezenter trombozu ön tanısı kondu.

Tablo 2. Dizideki olguların klinik ve laboratuvar bulgularının dağılımı.

Bulgular	Olgu (n)
Karın Ağrısı	30
Bulantı	30
Kusma	25
Distansiyon	26
Yaygın duyarlık	26
Subileus	22
Lökositoz (15.000/ml [↑])	26
Metabolik Asidoz	10 [↑] (10 olguda bakıldı)
Serum fosfat	10 [↑] (10 olguda bakıldı)
Karın ultrasonografisi	2 (+) (5 olguda bakıldı)
Bilgisayarlı tomografi	1 (+) (1 olguda yapıldı)

Olguların 20'sinde (% 66.6) kardiyak patoloji saptandı. 30 olgudan 27 (% 90) tanesi acil koşullarda opere edildi ve kesin tanıyı laparotomi sırasında ulaşıldı.

Tartışma

Akut mezenterik iskemi patofizyolojisi daha iyi bilinmesine karşın, oldukça morbid bir hastalık olup mortalitesi % 60 dolaylarındadır ve insidensi hastane girişlerinde

%0.1 olup giderek artmaktadır (4,5). Klinik belirtilerin yeterli olmaması nedeniyle, barsak nekrozu gelişmeden önce tanı konulması oldukça güçtür (3). Tanıya ancak hastalarda sepsis ve komplikasyonlar ortaya çıktığında ulaşılabilmesi nedeniyle mortalite yükseltmektedir. İnce barsaklar iskemiyeye ancak altı saat dayanabilmekte ve bundan sonra irreversibl değişiklikler oluşmaktadır (6,7).

Akut mezenterik arterial trombozu, önceden varolan kritik stenozlarla ilişkilidir. Bu hastaların çoğunda kronik mezenterik iskemii öyküsü vardır. Örneğin postprandial ağrı, kilo eksilmesi, yemek korkusu ve erken doyma gibi semptomlar görülür. SMA daki aterosklerotik plaklar yıllar geçtikçe kritik darlığa gider ve residüel lümen yavaş akım anında aniden tromboze olur (5). Hastalık sinsi başlar. Kolik biçimde karın ağrısı, bulantı, kusma, distansiyon, yaygın duyarlılık ileus, lökositoz vardır. Çoğunlukla klinik olarak, barsak obstrüksiyonu gibi değerlendirilir (2,8). 30 olgunun tümünde karın ağrısı, bulantı, 25'inde kusma, 26'sında distansiyon, yaygın duyarlılık ve lökositoz (15.000/ml[↑]), 10 olguda bakabildiğimiz serum fosfat yüksekliği ve metabolik asidoz 10 olgudada vardı. İleus ve subileus tablosu 22 olguda saptandı. Ayhan Keskin ve ark.'nın 21 olguluk dizisinde karın ağrısı, bulantı kusma en belirgin semptomlar, batında duyarlılık en belirgin fizik bulgusu olarak bulunmuştur (9).

Kardiak patoloji olgularımızın % 66.6 (20 olgu)'sında saptanmasına karşın, Ayhan Keskin ve ark.'nın çalışmasında (% 90.4 (19 olguda)'ünde saptanmıştır (9).

Kaynaklar

1. Törüner A. Mezenterik Vasküler Hastalıklar. Sayek İ (Ed.) "Temel Cerrahi" Cilt 2, 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 1996; 1437-1441.
2. Marston A: Mesenteric vascular disease. Schwartz SI, Ellis H (Ed.), "Maingots Abdominal Operations", Volume one, Eight Edition, Norwalk. Appleton-Century-Crafts, 1985; 467-482.
3. Andersson R, Parsson H, Isakson B. Acute intestinal ischaemia. A 14 year retrospective investigation. Acta Chir Scand 1984; 50: 217-221.
4. Deehan DJ, Heys SD, Brittenden J, Eremin O. Mesenteric ischaemia: Prognostic factors and influence of delay upon outcome. JR Coll Surg Edinburgh, 1995; 40: 112-115.
5. McKinsey JF, Gewertz BL. Acute mesenteric ischemia. Surg Clin North Am 1997; 2: 307-338.
6. Jamieson CW, Marchon S. The early diagnosis of massive intestinal ischaemia. Br J Surg 1982; 69: 552-3.
7. Harward TR, Smith S, Seeger JM. Detection of celiac axis and superior mesenteric artery occlusive disease with use of abdominal duplex scanning, J Vasc Surg 1993; 17: 738-754.

Akut mezenterik iskemili 5 olguda yapılan karın US, 2 olguda preoperatif dönemde yardımcı olmuştur. Yine 1 olguda yapılan karın BT preoperatif dönemde yardımcı olmuştur.

Serum fosfat düzeyi yüksekliği, metabolik asidoz ve lökositoz mezenter arter trombozu tanısında bir triad oluşturmaktadır (10). Çalışmamızda, koşulların elverdiği ölçüde bakılabilen 10 olgunun tümünde serum fosfat değeri yüksek idi. Metabolik asidoz 10 olguda değerlendirildi. 10'unda mevcut idi. Lökositoz (15.000/ml[↑]) 26 olguda vardı.

Akut mezenter arter trombozunda uyguladığımız cerrahi girişimler (Tablo I) embolektomi, simple laparotomi, ince ve kalın barsak rezeksiyonlarıdır. 30 olgudan 27 (% 90)'si acil koşullarda opere edildi ve kesin tanılar laparotomi sırasında kondu. 25 (% 83.3) olgu postoperatif dönemde kaybedildi. 5 olgu 1 yıllık izlem sonucunda yaşıyor idi.

Sonuç olarak, akut mezenter arter trombozunda yüksek mortaliteyi düşürmek için erken tanı çok önemlidir. Anjiyografi deneyimli merkezlerde yapıldığında kesin tanıya yardımcıdır (5). Son yıllarda nükleer manyetik rezonans kullanılmaya başlanmıştır (11, 12). Tanıda doppler ve CT kullanılabilir (5).

Erken tanıya, tek başına bir tanı aracı ve laboratuvar bulgusu yoktur. Karın ağrısı, bilinen risk faktörleri ile birleştirildiğinde olası akut mezenter arter trombozunu düşünmek, erken tanıya yardımcı olur.

8. Heys SD, Brittenden J, Crofts TJ. Acute mesenteric ischaemia: The continuing difficulty in early diagnosis. Postgrad Med J 1993; 69: 48-51.
9. Keskin A, Atalay F, Bostanoğlu S. Akut mezenter arter embolisi: Erken tanıya güçlük. MN Klinik Bilimler 1996; 216: 92-94.
10. Files I, Stalmans W, Penninckx F, Kerremans R. Influences of ischaemia on the small intestinal mucosa. J Rnal Surg Research 1990; 49: 157-163.
11. Temes RT, Kauten RJ, Schwarts MZ. Nuclear magnetic resonance as a noninvasive method of diagnosing intestinal ischaemia: Technique and preliminary results, J Pediatr Surg 1991; 26: 775-779.
12. Stoney RJ, Cunningham CG. Acute mesenteric ischemia. Surgery 1993; 114: 489-490.

Yazışma adresi:

Op. Dr. Bekir ÖZENEN
1420 Sok. No: 108 D: 506, Orkut Sitesi
Alsancak-İzmir
Tel: 0 232 463 51 77

Bifocal mucinous cystadenocarcinoma of pancreatic and peritoneal localization (A case report)

Pankreas ve peritoneum lokalizasyonlu bifokal müsinöz kistadenokarsinom (Olgu sunumu)

Sabri Barutca¹ Nezih Meydan¹ Uğur Yılmaz²
M. Niyazi Alakavuklar¹ Erdener Özer¹

Dokuz Eylül University Hospital, Inciraltı, İzmir-Turkey

¹Department of Medical Oncology

²Department of Pathology

Summary

Background/Objectives: Peritoneal mucinous carcinomas are rare tumors. They have high rate of recurrence and metastasis after resection of primary neoplasms. Cystic tumors of the pancreas are also rare, accounting for only 1% of the malignant neoplasms. These are generally well circumscribed and localized with a prognosis better than that of ductal adenocarcinoma. Mucinous subtypes are usually symptomatic and have a higher recurrence rate after complete surgical excision. Adjuvant chemotherapy is investigational. To the best of our knowledge, this is the first case of a mucinous cystadenocarcinoma with such a presentation in the literature.

Case: We present a 19 years old female with bifocal mucinous cystadenocarcinoma, localized at both the pancreas and the peritoneum at the time of the diagnosis, with no histological evidence of vessel invasion or extension beyond the organ. Both tumors were excised with tumor free margins and adjuvant chemotherapy was administered. The patient had been operated 6 years ago because of a pancreatic pseudocyst, probably occurred after an abdominal trauma.

Conclusion: The presented patient is still recurrence free in the 27th month of the follow-up without any complications. We think that both cystic neoplasms found in the present patient were primary cystadenomas and are not the recurrence of the previous cystic lesion.

Key words: Mucinous, cystadenocarcinoma, pancreas, peritoneum, pseudocyst, chemotherapy, cancer

Özet

Giriş/Amaç: Peritoneal müsinöz karsinomlar nadir olup genellikle ya metastatik ya da diğer organlardan rezeke edilmiş primer neoplazmların rekürrensleridir. Pankreasın kistik tümörleri de az olup, bu organın malign neoplazmlarının ancak %1'ini oluşturur. Genellikle iyi sınırlı ve lokalizedir ve prognozları duktal adenokarsinomdan daha iyidir. Müsinöz subtipler genellikle semptomatiktir ve tam bir cerrahi eksizyon sonrasında daha yüksek rekürrens oranları gösterirler. Adjuvan kemoterapi de neyseldir. Bu olgu sunumunun amacı, bildiğimiz kadarı ile, hem pankreasta hem de peritonda lokalize bifokal müsinöz kistadenokarsinom olgusunun kaynaklarda bulunmayışdır.

Olgu: Bu makalede tanı esnasında histolojik olarak organ dışı yayılım ya da vasküler invazyon olmaksızın hem pankreas hem de peritonda lokalize, bifokal müsinöz kistadenokarsinomlu 19 yaşında bir bayan olgu sunulmaktadır. Her iki tümör de cerrahi sınırları tümör içermez şekilde eksize edilmiş ve ardından adjuvan kemoterapi uygulanmıştır. Olgu, olası bir abdominal travma sonrası oluşmuş pankreatik psödokist nedeniyle 6 yıl önce opere olmuştur.

Sonuç: Sunulan olgu halen postoperatif 27. ayda komplikasyonsuz ve rekürrenssiz olarak izlenmektedir. Her iki kistik tümörün bifokal özellikte olduğunu ve 6 yıl önceki kistik lezyonun rekürrensi olmadığını düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Müsinöz, kistadenokarsinom, pankreas, periton, psödokist, kemoterapi, kanser

Cancer of the exocrine pancreas is rarely curable (1-3). For patients with early cancer with no lymph node metastases and no extension beyond the "capsule" of the pancreas, the survival rate following resection of the head of the pancreas approaches 20% (1). Improvements in the imaging technology can aid in the diagnosis and the identification of patients with early disease that is amenable to resection.

Pancreatic cystadenocarcinoma is a malignant cystic tumor of the pancreas with two major subtypes of serous and mucinous cystadenocarcinoma (2-5). Cystic tumors of the pancreas are rare, accounting for only 10 to 15% of the cystic lesions and 1% of the malignant neoplasms. These are generally well circumscribed and localized with a prognosis better than that of ductal adenocarcinoma, though they are also malignant (2).

In this paper, we present a case with probably bifocal mucinous cystadenocarcinoma, localized at both the pancreas and the peritoneum at the time of the diagnosis, with no histological evidence of vessel invasion or extension beyond the organ. To the best of our knowledge, this is the first case of a mucinous cystadenocarcinoma with such a presentation in the literature.

Case Report

A 19 years old female patient, admitted with abdominal discomfort and bloating after the meals. The abdominal ultrasonography (USG) detected a cystic peritoneal mass with a size of 40 x 55 mm. located superior to the left ovary, but distinct from the adnexial structures. The computed tomography (CT) and the magnetic resonans imaging (MRI) both revealed the same mass as well as an additional cystic mass of a 50x70 mm. size localized at the corpus of the pancreas. Both masses were well encapsulated and cystic in nature without any invasion. They were hypodens and inhomogenous in the CT, and hypointens in T1 and hyperintense in T2 sequences of the MRI, with an hyperintense content in both sequences. No pathological lymph node enlargement was detected in the abdomen. The endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) was normal. The aspiration cytology from the pancreatic cystic mass revealed benign cytologic findings. The hematological and the biochemical analyzes of the patient were normal. The serum levels of the pancreatic tumor markers CEA and Ca 19-9 were also in normal limits as 1(0-2.5) ng/ml and 1.9 (0-37) U/ml. respectively. The systemic evaluation did not reveal any metastases. The cystic masses in the pancreas and the peritoneum were excised by central pancreatectomy and end to side Wirsungo-jejunoanastomosis and peritoneal cystectomy without any complications. The pathological

examination revealed mucinous cystadenocarcinoma for both masses (Figure 1 and 2). Histologically there was no evidence of vessel invasion or extension beyond the capsule of the pancreas. The surgical margins were free of the tumor.

Four courses of adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil 600 mg/m² + leucovorin 20 mg/m² + gemcitabine 1250 mg/m² (in days 1, 8 and 15 of each course) were administered after the operation with ovarian protection with a LHRH agonist. The patient is now in the 27th month of the follow-up after the operation and is free of recurrence without any complaints. Her serum tumor markers CEA, and Ca 19-9 are also in normal limits as well as the hematological and the liver function and the pancreatic tests.

Six years ago a cystic mass at the head of the pancreas and a lymph node were excised, in another hospital. The histopathologic diagnosis was a pseudocyst with a fibrous wall but no epithelial lining, and the lymph node showed reactive changes. She had a history of an abdominal trauma a few months before the past operation.

Discussion

Cancer of the exocrine pancreas is rarely curable with poor response to chemotherapy and radiation therapy with a 5-year survival rate of 4% for all patients with pancreatic cancer. In fewer than 20% of cases the tumor is truly localized to the pancreas at the diagnosis and is completely resected. For patients with early cancers (less than 2 centimeters) with no lymph node metastases and no extension beyond the capsule of the pancreas, the survival rate following resection of the head of the pancreas approaches 20%. For patients with advanced cancers, the overall survival rate of all stages is less than 1% at 5 years with most patients dying within the first year after the diagnosis (1).

Pancreatic cystic tumors are rare, accounting for only 10 to 15% of the cystic lesions and 1% of the malignant neoplasms (2). They can be benign or malignant and are usually well circumscribed and localized. The most important subtypes are serous microcystic cystadenomas, mucinous cystadenomas, mucinous cystadenocarcinomas, mucin-producing adenocarcinomas and adenocarcinomas associated with pseudocyst or simple cyst. The most useful studies for the diagnosis are USG, CT, ERCP, and guided puncture of the cyst with study of the fluid, and the biopsy (2). Peritoneal mucinous carcinomas are rare in the literature. The reported ones are mostly either metastatic or recurrences of the resected primary neoplasms of the other organs (3,4).

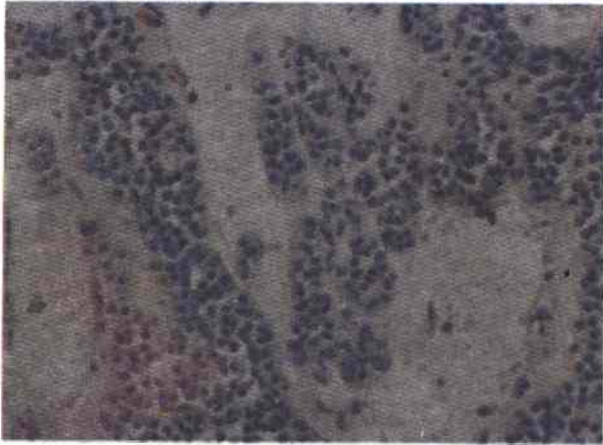


Figure 1a. Micrograph of the mucinous cystadenocarcinoma in the pancreas . Note the mucin in the stroma. H-E staining, x 100.



Figure 2a. Micrograph of the mucinous cystadenocarcinoma in the omentum. Note the mucin in the stroma. H-E staining, x 100.

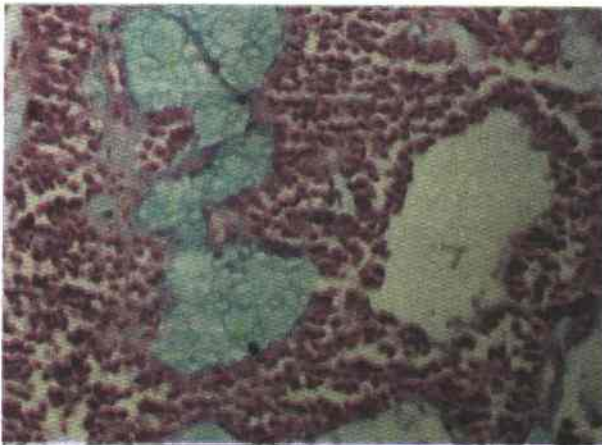


Figure 1b. Micrograph of the mucinous cystadenocarcinoma in the pancreas. Note the blue mucin lakes within the tumor. Alcian blue staining, x 100.

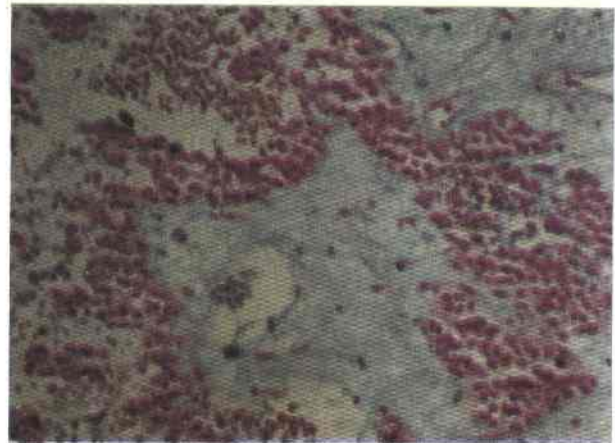


Figure 2b. Micrograph of the mucinous cystadenocarcinoma in the omentum. Note the blue mucin lakes within the tumor. Alcian blue staining, x 100.

Siech et al. reported a series of 51 patients with pancreatic serous and mucinous cystadenoma and their malignant counterparts, serous and mucinous cystadenocarcinoma. Eighty-five per cent of the patients had presented symptoms. CT and ERCP were the most sensitive diagnostic techniques; however, in three patients with serous cystadenoma and in one patient with serous cystadenocarcinoma, ERCP findings were completely normal (5). Hashimoto et al. reported their experience on 51 patients: 20 serous cystadenomas, 10 mucinous cystadenomas, 11 mucinous cystadenocarcinomas, 5 cases of mucinous ductal ectasia, and 5 papillary cystic neoplasms. Mucinous tumors were always symptomatic, whereas 55% of the serous tumors were asymptomatic (6) Our patient had a

mucinous tumor and was symptomatic. She had a normal ERCP probably due to the corporal localization of the tumor. Cyst fluid analysis may be misleading according to literature (7,8) as it also revealed a benign growth pattern in the presented patient.

A pseudocyst is an accumulation of pancreatic juice surrounded by a wall of connective tissue or granulation tissue, developed as the result of acute pancreatitis, pancreatic injury or chronic pancreatitis. Owing to the spectacular progress in imaging techniques, cystic lesions of the pancreas are detected more often than previously, and this leads to therapeutic dilemmas. Of the pancreatic cystic lesions 80% are pseudocysts (9). Andronescu et al. analyzed the etiology of pseudocysts in 23 cases. Of

these 7 were secondary to acute pancreatitis, 6 to chronic pancreatitis, 4 to abdominal trauma and 6 were idiopathic (10). The presented patient also had a history of an abdominal trauma before the past operation for a pancreatic pseudocyst. Although the pathological examination of the operation material (from the head of the pancreas) had not revealed a neoplastic growth, it is possible that the tumor in the pancreatic corpus could have been skipped then. Kubota et al. recommend the use of intra-operative USG to demonstrate the skip lesions in patients with cystic pancreatic tumors which may contribute to a change in the operative procedure (11).

Pancreatic cystic tumors are frequently confused with pseudocysts (2,12-14). Martin et al. reported that cystic pancreatic tumors may be misdiagnosed as pseudocysts, due to their experience on the patients who underwent operation for a cystic mass in the pancreas with histological confirmation of neoplasia (7). While the lesion had been labeled as a pseudocyst in 8 patients, in 7 of them the CT lacked suspicious neoplastic features, while ERCP, angiography and percutaneous cyst fluid analysis were unhelpful or misleading in 16 of 18 investigations with respect to differentiating tumor from pseudocyst. Attempted operation for cure was performed in these patients despite diagnostic delays of up to 6 years and initial treatment with cystenterostomy in two cases (7). In the presented patient the peritoneal tumor might be another primary or a metastases though the pancreatic tumor was well encapsulated without any other invasion or metastases. Regarding the slow growing nature of these neoplasms and the same histology of both neoplasms,

one can also speculate that the tumor in the omentum might have been inoculated 6 years ago during the pseudocyst operation.

Surgical resection is recommended in all cystic tumors of the pancreas (5,15). This approach is justified because preoperative differentiation of a benign versus malignant tumor is unreliable, potential adverse consequences of nonresectional therapy are significant, perioperative morbidity and mortality of pancreatic surgery is low, and the prognosis with curative resection is good (15). The health status of this patient is well after a surgical resection, without any complications at the 27. month of the follow-up, though this is a relatively short period for drawing a conclusion on the prognosis of such an indolent neoplasm.

As a conclusion, we think that both cystic neoplasms found in the present patient were primary cystadenomas. Peritoneal involvement by metastatic tumor is typically a result of seeding from a primary tumor arising within the abdomen or pelvis. In such cases, the metastatic tumor may take the form of signet ring cells widely scattered in a fibrous stroma which is absent in the present tumor (16). In addition there is no evidence of vessel invasion or extension beyond the capsule of the pancreas.

The patient had a diagnosis of a pancreatic pseudocyst six years ago. We have sufficient histologic evidence that this lesion has benign features. Thus, we think that the present tumors are not the recurrence of the previous cystic lesion.

References

- Riker A, Libutti SK, Bartlett DL. Advances in the early detection, diagnosis, and staging of pancreatic cancer. *Surg Oncol* 1998; 6(3): 157-69.
- Hurtado AH, Cortés ET. Cystic tumors of the pancreas. *Rev Gastroenterol Mex* 1997; 62(3): 218-26.
- Han SH, Kanel G, Korula J. Peritoneal mucinous carcinomatosis. A possible explanation for an unusual laparoscopic appearance. *Dig Dis Sci* 1997; 42(6): 1270-3.
- Sho M, Nakajima Y, Kanehiro H, Hisanaga M, et al. Pattern of recurrence after resection for intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *World J Surg* 1998; 22(8): 874-8.
- Siech M, Tripp K, Schmidt RB, Mattfeldt T, et al. Cystic tumours of the pancreas: diagnostic accuracy, pathologic observations and surgical consequences. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383(1): 56-61.
- Hashimoto L, Walsh RM, Vogt D, Henderson JM, et al. Presentation and management of cystic neoplasms of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 1998; 2(6): 504-8.
- Martin I, Hammond P, Scott J, Redhead D, et al. Cystic tumours of the pancreas. *Br J Surg* 1998; 85(11): 1484-6.
- Sand JA, Hyoty MK, Mattila J, Dagorn JC, et al. Clinical assessment compared with cyst fluid analysis in the differential diagnosis of cystic lesions in the pancreas. *Surgery* 1996; 119(3): 275-80.
- Gooszen HG, Schmitz RF, Smit PC, Schipper ME, et al. Analysis and treatment of pancreatic cystic diseases. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143(18): 925-30.
- Andronescu P, Miron A. The surgical treatment of pancreatic cysts and pseudocysts. *Chirurgia (Bucur)* 1995; 44(2): 1-8.
- Kubota K, Noie T, Sano K, Abe H, et al. Impact of intraoperative ultrasonography on surgery for cystic lesions of the pancreas. *World J Surg* 1997; 21(1): 72-7.
- Ooi LL, Ho GH, Chew SP, Low CH, et al. Cystic tumours of the pancreas: a diagnostic dilemma. *Aust N Z J Surg* 1998; 68(12): 844-6.
- Civello IM, Frontera D, Viola G, Maria G, et al. Cystic neoplasm mistaken for pancreatic pseudocyst. *Hepatogastroenterology* 1996; 43(10): 967-70.
- Whang EE, Daniel T, Dunn JC, Ashley SW, et al. The spectrum of mucin-producing adenocarcinoma of the pancreas. *Pancreas* 2000; 21(2):147-51.
- Horvath KD, Chabot JA. An aggressive resectional approach to cystic neoplasms of the pancreas. *Am J Surg* 1999; 178(4): 269-74.
- Clement PB, Young RH, Scully RE. Peritoneum. In: *Diagnostic Surgical Pathology*. Sternberg SS (ed). Vol 2, New York: Raven press 1994; 2299-328.

Correspondence address

Dr. Sabri BARUTCA
Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlık Binası
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın
Fax No: +90 256 212 01 46
E-mail: Sbarutca@yahoo.com

Ceruminous adenoma (A case report)

Serumünöz adenom (Olgu sunumu)

Şahande Elagöz¹

Reyhan Eğilmez²

Ebuzer Bekar³

Gökalp Dizdar⁴

¹Department of Pathology, Cumhuriyet University, Faculty of Medicine

²Department of Pathology, Mersin University, Faculty of Medicine

³Department of Pathology and ⁴Department of Otolaryngology, Numune Hospital, Sivas, Turkey

Summary

Objectives (Purpose): Tumors originating from the ceruminous glands of the external auditory meatus are quite rare and present similar histological features to sweat gland tumors elsewhere.

Case: Here in a rare case of ceruminous adenoma is presented. It manifested as a soft mass covered with epithelium, filling the left external auditory canal. The treatment was performed by wide local excision.

Conclusion: Histogenesis of ceruminous neoplasms of the middle ear is not clearly defined. Although the collective term "ceruminoma" has been used in the past, according to distinctive literature four or five different histopathologic patterns were recognized; which were ceruminous adenoma, ceruminous adenocarcinoma, adenoid cystic carcinoma, pleomorphic adenoma and mucocystic carcinoma.

Key words: Ceruminous gland, external auditory meatus, tumor

Özet

Giriş ve amaç: Dış kulak yolundaki seruminöz glandlardan kaynaklanan tümörler oldukça az görülür ve histolojik özellikleri ter bezi tümörleri gibidir. Önceleri seruminoma olarak adlandırılmıştır.

Olgu: Burada az görülen bir seruminöz adenom olgusu sunulmaktadır. Sol dış kulak yolunu dolduran epitel ile çevrili yumuşak kitlenin tedavisi geniş lokal eksizyon ile yapılmıştır.

Sonuç: Orta kulaktaki seruminöz neoplazmların histogenezi tam olarak aydınlanmış değildir. Önceleri seruminoma olarak adlandırılmıştır. Kaynaklara göre seruminöz adenom, seruminöz adenokarsinom, adenoid kistik karsinom, pleomorfik adenom ve mukoepidermoid karsinom olmak üzere değişik histopatolojik yapılar tanımlanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Seruminöz gland, dış kulak yolu, tümör

Ceruminous glands are modified apocrine glands found primarily in the dermis of the cartilaginous portion of the external auditory canal (1-3). Tumors of ceruminous glands, called "ceruminoma" are, and 190 cases have been described since 1894 (4). In the past, tumors of ceruminous glands have been referred to as

ceruminoma regardless of the histologic type or behaviour. However, ceruminoma is a catch-all term that has caused much confusion both in the literature and in clinical practice in regard to specific histologic diagnosis and proper treatment for tumors arising from the ceruminous glands of the external auditory canal (5,6).

Case report

A 32 year-old woman was admitted to the Numune Hospital in Sivas, on September 1, 1997 with complaints of pain in the left ear for a year. She stated that, in general, her health had been excellent except for her otologic problems. Physical examination was entirely normal. Otologic examination revealed a grey-white, sessile mass filling the middle one-third of the external auditory canal and total excision was performed. The macroscopic examination of the specimen showed a soft, oval, well-circumscribed grey mass of 50x40x30 mm cut surface of the mass was homogenous grey-white. Histologically, the tumor composed of glands composed of two layers of cells, an inner row of cuboidal to columnar cells with pink cytoplasm and an outer row of myoepithelial cells with clear cytoplasm in fibrous and hyalinized stroma (Fig 1). Cystic and papillary foci were common (Fig 2). Nuclear pleomorphism, mitoses and necrosis were not observed. Because of clinical history, otologic examination and histopathologic features, the case was reported as a ceruminous adenoma.

Discussion

Adenoma of the ceruminous glands is a relatively rare clinico-pathologic entity and most occur in adults between 30 to 70 years of age (1,7). Most ceruminous tumors, regardless of histology, present as polypoid or sessile masses, with or without surface ulceration. Mechanical blockage of external auditory canal gradually leads to hearing loss, otitis externa, pruritis and otorhea. Pain, if present, should always suggest carcinoma (1,2,7).

Haug in 1894 published the first report of a 35 year-old man with polypoid growth in the external auditory canal. Since this initial report, controversy has arisen as to the appropriate terminology for this group of tumors and there has been controversy regarding their potential for malignancy (2,7).

According to some authors, ceruminous tumors are not encapsulated, therefore, they tend to be locally invasive, and particularly to seed into middle ear. They must be regarded as at least potentially malignant neoplasms and for this reason it is essential that radical surgical measures should be taken as soon as the nature of the lesion has been recognized (2).

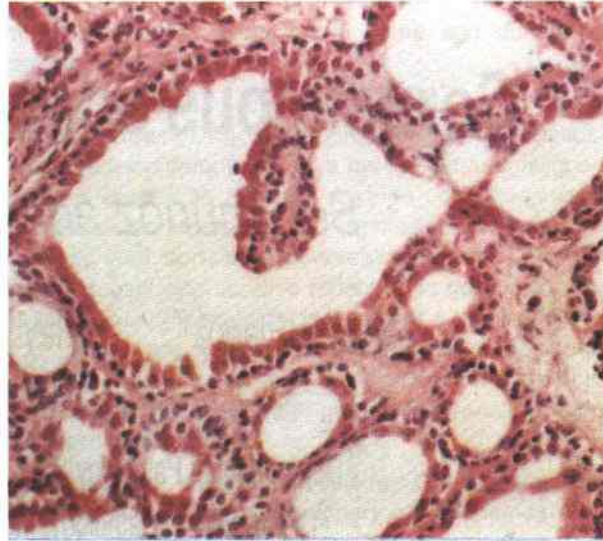


Fig 1. Ceruminoma of external auditory canal composed of regular glands with some intraluminal projections. The glands are separated from each other by a small amount of connective tissue (HE, x90).

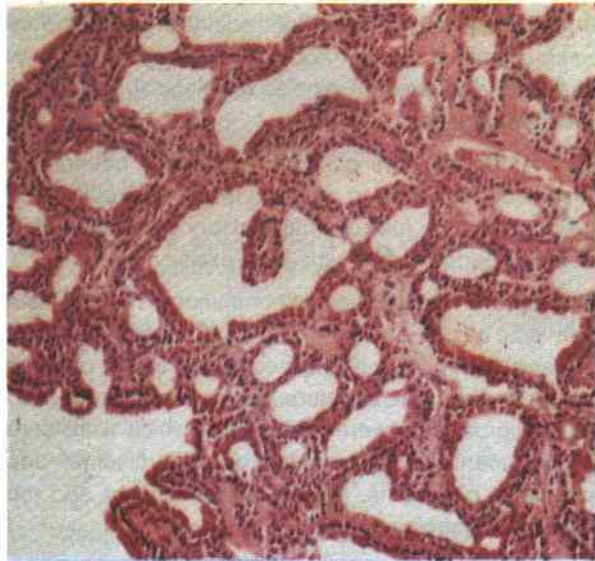


Fig 2. Ceruminoma at higher power that in previous illustration showing intraluminal projections and bilayered epithelium (HE,x175).

The difficulty about the terminology is linked to the controversy over what should constitute the appropriate therapy for these rare tumors. One author, in 1957, reported five cases of tumors arising from ceruminous glands of the external auditory canal. He felt that the

tendency of recurrence after removal was, and he advocated local excision as the treatment of choice. The another, in the same year described three cases of ceruminous gland tumors. The conclusion that these carry a poor prognosis with a high recurrence rate. They advocated radical therapy for these lesions, when first diagnosed. Nowadays five various histologic types of ceruminous gland tumors are recognised and it has become clear that therapy must be individualized (1,7).

Although the collective term "ceruminoma" has been used in the past, five different histopathologic patterns were recognised in the present time: which were ceruminous adenoma, ceruminous adenocarcinoma, adenoid cystic carcinoma, pleomorphic adenoma and mucoepidermoid carcinoma (1,2,5,6,8). It would seem best to abandon this vague term in favor of the above classification, which more accurately allows one to predict prognosis.

Many of the authors believe, that local excision is curative for ceruminous adenoma and pleomorphic adenomas, while more radical excision with or without supplementary radiotherapy is required for adenoid carcinoma, ceruminous adenocarcinoma and mucoepidermoid carcinoma. Although ceruminous adenocarcinoma are locally invasive and may kill the patient by direct extension into vital structures, metastases are uncommon. Adenoid cystic carcinomas are not only locally destructive but also occasionally metastasize, especially to the lungs (1).

In conclusion, the rarity of such neoplasms evident from this review as well as the fact that the histogenesis of ceruminous neoplasms of the middle ear is not clearly defined. Further studies are required and more reports are necessary in order to establish the therapeutic approach to such neoplasms. Our opinion is that the term "ceruminoma" is a generic term without a clear definition and its use in labeling the most various neoplasms of the middle and external ear must be abandoned.

References

1. Barnes L. The neoplasms of the ear. Principles and practice of Surgical Pathology. (Ed: Silverberg SG). Churchill Livingstone: New York 1990; 2019-2047.
2. Friedmann I. Tumors of the ear. Systemic Pathology (Ed Symmers CW). Churchill Livingstone: Edinburgh 1980; 2897-2926.
3. Michaelis L. Neoplasms of ceruminous glands. Diagnostic Surgical Pathology. (Ed Sternberg SS). New York: Raven Press Ltd: 1994; 917-49.
4. Muller R, Issig F. Syringocystadenoma papilliferum of the outer ear canal. Laryngorhinotol 1995; 74(1): 43-5.
5. Mills RG, Douglass-Jones T, Williams RG. Ceruminoma-adeffect diagnosis. J Laryngol-Otol 1995; 109(39): 180-88.
6. Dehner LP, Chan KT. Primary tumors of the external and middle ear. Benign and malignant glandular neoplasms. Arch Otolaryngol 1980; 106 (1): 13-9.
7. Michel RG, Woodard BH, Shelburne JD. Ceruminous gland adenocarcinoma. A light and electronmicroscopic study. Cancer 1978; 41:545-553.
8. Miani C, Russolu M, Silvestri F. Glandular tumors of the middle ear: a case of primary ceruminous adenoma. Acta Otorhinolaryngol (Hol) 1990;10 (3): 295-301.
9. Castro mc, Fagundes-Pereyra WJ, Oiveira Filho L, Guaxpe CA. Tumor of eruminous gland with intracranial invasion: case report. Arq Neuropsiquiatr 2000; 58(2): 324-29.
10. Lo Giudice R, D2 Ambrosio E, Lupo F, Schiffer D. A rare ase of ceruminous tumor of the cerebellopontine angle. Tumori 2000 86(2): 178-80.

Yazışma adresi

Dr. Şahande Elagöz
Department of Pathology
Cumhuriyet University, Faculty of Medicine
58140 Sivas, Turkey
Tel: 90 346 219 10 10

Tuberculosis of the submandibular salivary gland (A case report)

Submandibuler tükrük bezi tüberkülozu (Olgu sunumu)

Arzu Ertürk Funda Demirağ Meral Gülhan Serpil Arıkan Mihriban Öğretensoy

Atatürk Chest Disease and Surgery Center, Ankara - Turkey

¹Departments of Pulmonary Medicine ²Departments of Pathology

Summary

Introduction: The salivary gland involvement in tuberculosis is uncommon. To the best of our knowledge, a few submandibular gland tuberculosis cases have been reported in the English literature. We present the case with review of the literature.

Case report: A 47 years old woman with bilateral swelling of submandibular glands was hospitalized and investigated. She was diagnosed as submandibular gland tuberculosis. The diagnosis was based on histopathological examination and response to antituberculous treatment.

Conclusion: Differential diagnosis of tuberculosis from other granulomatous diseases of the submandibular gland is important. Many diseases may cause granulomatous sialadenitis. A case of the submandibular gland tuberculosis is presented which might be a sign of the rising incidence of tuberculosis in Turkey.

Key words: Tuberculosis, submandibular gland involvement, granulomatous diseases.

Approximately 15 percent of all newly recognized cases of tuberculosis are extrapulmonary (1,2). The salivary gland involvement in tuberculosis is uncommon (3,4). Parotid gland tuberculosis was reported but a few submandibular gland tuberculosis cases have been reported (5).

Case Report

G.A., 47 year-old woman was admitted to our hospital. She was suffering from painless swelling of the left

Özet

Giriş: Tükrük bezlerinin tüberküloz ile tutulumu az görülür. Submandibuler gland tüberkülozu İngilizce kaynaklarda çok az sayıda bildirilmiştir. Olguyu literatür eşliğinde sunuyoruz.

Olgu sunumu: 47 yaşında kadın hasta iki taraflı tükrük bezindeki şişlik nedeniyle yatırılarak incelemeye alındı. Hastaya submandibuler gland tüberkülozu tanısı konuldu. Tanı histopatolojik görünüme ve antitüberküloz sağaltım yanıtına dayanmaktadır.

Sonuç: Submandibuler gland tüberkülozunun diğer granulomatöz hastalıklardan ayırıcı tanısı önemlidir. Bir çok hastalık granulomatöz sialadenite neden olabilir. Submandibuler tükrük bezi tüberkülozu olgusu tüberkülozun Türkiye'de artan insidansının bir göstergesi olabilir.

Anahtar sözcükler: Tüberküloz, submandibuler tükrük bezi tutulumu, granulomatöz hastalıklar.

submandibular region for fifteen years and painless swelling of the right submandibular region for seven years. She had no evidence of previous tuberculosis by history. There were no systemic symptoms of tuberculosis. Her physical examination revealed non-tender bilateral submandibular glands with mass. Investigations revealed hemoglobine 9.1 gm/dl; white cell count 10,700 and normal differential count. The blood biochemistry was normal. The chest radiograph showed bilateral hilar calcification. At tuberculin skin test there was 21mm

induration. Fine needle aspiration biopsy from right submandibular gland performed in another center showed caseating granuloma. It must be difficult to observe it by fine needle aspiration. Left submandibular gland biopsy was performed. On microscopic examination submandibular gland lost its normal histological structure. Epithelioid (histiocytic) cells and Langhan's giant cells were seen (Figure 1). On the center of some granulomatous, minimal caseation necrosis and dystrophic calcification were observed. Tuberculous bacilli could not be identified by Ziehl-Neelsen method. The slides were stained with methenamine silver for fungi and mucin carmine stain for mucin. Granulomas did not contain mucin and fungi. Computed tomography of the neck revealed right submandibular swelling (Figure 2) and multiple jugular lymphadenopathy with a diameter of less than 3 cm (left submandibular swelling disappeared because of total resection). Following these investigations, she was treated with isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol for two months and followed by 4 months of isoniazid and rifampicin given daily. Submandibular swelling has improved at the third month of antituberculous treatment and disappeared at the fourth month. Antituberculous treatment was stopped two years ago. Currently the patient hasn't any symptoms.

Discussion

Tuberculosis can affect any organ in the body. Non-respiratory presentations may be atypical or relatively insidious and tuberculosis may not be considered initially in the differential diagnosis (1).

Granulomatous sialadenitis can result from tuberculosis, mycosis, sarcoidosis or duct obstruction from calculi or malignant tumors (6). Infective causes of granulomatous sialadenitis are rare. Tuberculosis is the most common and 75% of cases are found in the parotid, the remainder occurring mostly in the submandibular gland. Tuberculosis of the parotid gland was first time described in 1896 by De Paoli. Less than 200 cases have been reported so far and only 38 cases is present in the English literature (3,4). Few submandibular gland tuberculosis has been reported (5).

The gland is usually painless or only slightly painful. The caseating tuberculous granuloma is the diagnostic hallmark of parenchymal salivary gland tuberculosis. Involvement may be limited to more or less widespread discrete granulomas with chronic inflammation of the surrounding gland but caseous destruction may be extensive. Acid-fast bacilli are often absent or difficult to

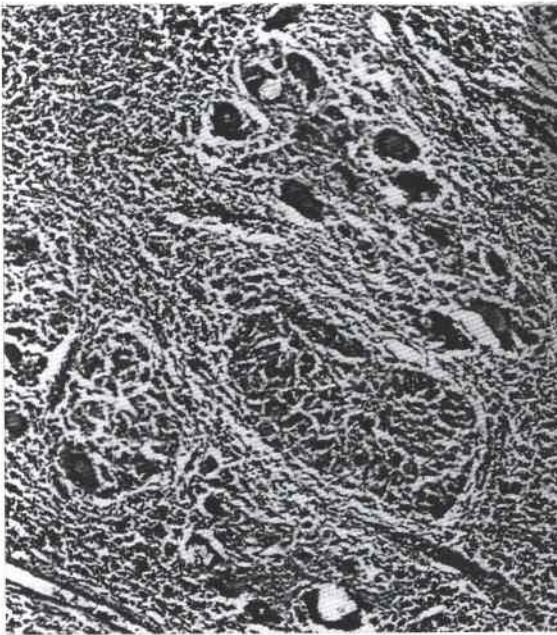


Figure 1. Granuloma with caseonecrotic debris composed of loosely cohesive epithelioid cells and Langhan's giant cells (Hex100).



Figure 2. Computarized tomography reveals right submandibular swelling.

find in histological section. Culture may also prove negative and in the absence of caseation it may be necessary to exclude sarcoidosis clinically. The pathogenesis of mycobacterial sialadenitis remains unclear. Haematogenous spread from distant sites or injured oral mucosa, lymphatic spread from the tonsils and ear, and canalicular infection have all been suggested (3-7).

Other granulomatous infections of the major salivary glands are rarities. Cat-scratch fever, tularemia, syphilis, fungal infections are very rare causes of granulomatous sialadenitis (7).

Sarcoidosis involves the major salivary glands clinically in approximately 6% of cases, the parotid being most commonly involved, the submandibular most rarely. However, more than half of the minor salivary glands biopsied for diagnostic purposes were involved. The characteristic sarcoid granuloma shows little or no necrosis. The noncaseating granuloma is not specific for sarcoidosis. Other evidence of sarcoidosis must therefore be obtained before a firm diagnosis is established.

Duct obstruction from calculi or malignant tumors cause granulomatous sialadenitis. A diagnosis of calculous sialadenopathy is accepted if calculi has been demonstrated by clinical or radiological examination or in the excision biopsy specimen. Microscopically, all glands contain dilated ducts although in two-thirds of cases dilatation is mild. The ducts contain inspissated mucus and in some cases calculous fragments. The granulomas consist of discrete collections of macrophages with abundant ill-defined, often vacuolated cytoplasm. In the obstructive cases multinucleate cells are never of Langerhans type and generally smaller than those in sarcoidosis and tuberculosis. Central necrosis is never seen. Cases of carcinoma of the mouth obstructing salivary duct are confirmed histologically. Multinucleate giant cells may occasionally be found in cases of Sjögren's

syndrome, but granulomas are not found and appearances in the remainder of the gland are characteristic. Granulomas are well recognized in the oral mucosa in Crohn's disease (7-9).

Our case did not have calculi, malignant tumors, mycosis or other systemic diseases.

The diagnosis was based on the histopathological findings and other investigations. Hematologic findings and tuberculin skin tests were also nonspecific. For such cases, differential diagnosis is very important. Caseating granuloma is not usually seen in sarcoidosis and tuberculin skin test is rarely positive. The salivary gland involvement in Wegener's granulomatosis is uncommon. This feature generally occurs in association with other features and as a presenting symptom it is unusual. The lungs, however, are most frequently involved and sometimes may be the only organ involved (8-10).

Fine needle aspiration biopsy of salivary gland is a sensitive and specific diagnostic tool. In addition organ should be examined histopathologically. Tuberculosis of salivary gland may occur in side the gland but is more likely to develop in its lymph nodes and neighbouring lymph nodes (8,9). The final diagnosis of submandibular tuberculous lymphadenitis and submandibular gland tuberculosis were based on the histologic findings and tuberculin tests in the literature (3,4,11).

Differential diagnosis of tuberculosis from other granulomatous diseases of the submandibular gland is important. Many diseases may cause granulomatous sialadenitis. Salivary gland tuberculosis and especially submandibular gland tuberculosis is among the least common manifestation of tuberculosis and granulomatous diseases.

In this article, a case of the submandibular gland tuberculosis is presented which might be a sign of the rising incidence of tuberculosis in Turkey.

References

1. Humphries MJ, Lam WK, Teoh R. Non-Respiratory Tuberculosis. In: Ed Davies. Clinical Tuberculosis. Chapman Hall 1994; 93-123.
2. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes. Genova, 1993.
3. Burrow CT, Haggart BG, Thomas Z. Tuberculosis of the parotid gland. *JR Coll Surg Edinb* 1983; 28 : 342-344.
4. Ataman M, Sözeri B, Özçelik T, Gedikoğlu G. Tuberculosis of the parotid salivary gland. *Auris Nasus Larynx (Tokyo)* 1992; 19: 271-273.
5. Merchant NE, Finch LD. Tuberculosis of the submandibular salivary gland. *Br J Oral Surg* 1972 10: 2, 233-4.
6. Rosai J. Major and minor salivary glands; granulomatous sialadenitis. *Ackerman's Surgical Pathology*, Eighth Edition, St. Louis: Mosby, 1996; 817.

7. Walt DV, Leake J. Granulomatous sialadenitis of the major salivary glands. A clinicopathological study of 57 cases. *Histopathol* 1987; 11: 131-144.
8. Cajulis RS, Gokaslan ST, Yu G, Frias Hidvegi D. Fine needle aspiration biopsy of salivary glands. A five-year experience with emphasis on diagnostic pitfalls. *Acta Cytol* 1997; 41: 1412-1420.
9. Cristallini EG, Ascani S, Farabi R, Liberati F, et al. Fine needle aspiration biopsy of salivary gland, 1985-1995. *Acta Cytol* 1997; 1421-1425.
10. Singh S, Kaura D, Kumari S, et al. Wegener's presenting as submandibular swelling. *Sarcoidosis* 1997; 14: 81-82.
11. Bordner L, Lewin Epstein J, Shteyer A. Submandibular tuberculous lymphadenitis (scrofula): report of two cases. *J Oral Maxillofacial Surg* 1990; 48: 2, 192-6

Yazışma adresi:

Dr. Arzu ERTÜRK
Söğütözü Cad. 5. Sok. No:5/5
06520 Söğütözü - Ankara
Tel: 0.312.355 21 10 / 1264
E-mail: ioerturk@tr-net.net.tr

Böbreğin metanefrik adenomu ve immun dokukimyasal özellikleri (Olgu sunumu)

Metanephric adenoma of the kidney and its immunohistochemical features (Case report)

Tülay Canda¹ Merih Güray¹ Oğuz Şahin² A. Erdem Canda²
Ziya Kırkalı² Kutsal Yörükoğlu¹

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İncialtı/İzmir
¹Patoloji Anabilim Dalı ²Üroloji Anabilim Dalı

Özet

Giriş/amaç: Metanefrik adenom, son yıllarda tanımlanmış az görülen, maligniteye dönüşme eğilimi olmayan, böbreğin benign bir tümörüdür. Metanefrik adenom, oldukça az görülmesi yanı sıra papiller renal hücreli karsinom ve epitelyal Wilms tümörü ile karışabilmesi nedeniyle de ilginçlik gösteren ve ayırıldılması gereken bir tümöral lezyondur. Bu nedenle, bölümümüzde "metanefrik adenom" tanısı almış bir olgu histokimyasal ve immun dokukimyasal özellikleri ile burada tartışılmıştır.

Olgu sunumu: Yorulmayla olan nefes darlığı ve ayaklarda şişme yakınmasıyla başvuran 49 yaşındaki bir kadın hastada, batın ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografide (BT) sol böbrekte, orta bölümde 37x35 mm'lik kistik, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ise solid olarak kitle saptanmış ve sol nefrektomi yapılmıştır. Histopatolojik ve immun dokukimyasal incelemeler sonucu olguya "metanefrik adenom" tanısı verilmiştir.

Sonuç: Hemen hemen her yaşta görülebilen metanefrik adenom, kadınlarda erkeklerden iki kez daha siktir. Karakteristik histopatolojik özellikleri bulunan metanefrik adenomun immun dokukimyasal özellikleri, literatürde son yıllarda çalışılmaya başlanmıştır. Benign olması nedeniyle sağaltımında basit bir tümörektominin yeterli olabileceği metanefrik adenomun bu nedenle, papiller renal hücreli karsinom ve epitelyal Wilms tümöründen ayrımı oldukça önem kazanmaktadır.

Anahtar sözcükler: Metanefrik adenom, papiller renal hücreli karsinom, Wilms tümörü

Summary

Introduction/purpose: Metanephric adenoma is an uncommon, recently described renal neoplasm. It is a benign tumor in which no instance of malignant behavior has been reported. Since it is most often misdiagnosed as renal cell carcinoma or epithelial Wilms' tumor, it is important to distinguish this benign tumor. In this study, a case of "metanephric adenoma" is presented with its histopathologic and the immunohistochemical features.

Case report: A 49 years old woman presented with dyspnea on exertion and edema of her feet. Abdominal ultrasonography and computerized tomography of the patient revealed a cystic mass in the mid portion of the left kidney, which was shown to be solid with the magnetic resonance imaging. The patient had left radical nephrectomy. The histopathologic and the immunohistochemical evaluation of the specimen showed "metanephric adenoma".

Conclusion: Metanephric adenoma occurs at all ages and have a 2:1 predominance of female patients. It has characteristic histopathologic features and the immunohistochemical profile of the tumor has been studied in the recent literature. According to its benign course it can be treated by a simple tumorectomy, so it is important to distinguish this tumor from papillary renal cell carcinoma and epithelial Wilms' tumor.

Key words: Metanephric adenoma, papillary renal cell carcinoma, Wilms' tumor

Metanefrik adenom ve adenofibrom, papiller renal hücreli adenom ile renal onkositom, böbreğin benign tümörlerindedir (1,2). Metanefrik adenom son yıllarda tanımlanmış olan ve oldukça nadir görülen benign bir neoplazidir. Şimdiye dek maligniteye dönüşüm bildirilmemiştir (1,3,4).

Metanefrik adenom (embriyonel adenom, nefrojenik nefrom) hemen hemen her yaşta ortaya çıkabilmektedir ve kadınlarda erkeklerden 2 kez daha sık görülmektedir (1,3,5). Hastalığın başlangıç semptom ve bulguları genellikle nonspesifik olup diğer renal kitle lezyonlarında görülenlere benzemektedir, ancak olguların yaklaşık %12'sinde polisitemi bildirilmiştir (1,3,5).

Histogenetik özellikleri nedeniyle epitelyal Wilms tümörü ve bazen de papiller renal hücreli karsinom ile karışabilmektedir (5-8). Metanefrik adenom ile epitelyal Wilms tümörünün ayırıcı tanısı bazen oldukça güç olabilmektedir. Hatta her iki morfolojinin aynı tümör içinde görülebildiği olgular da bildirilmiştir (1). Bölümümüzde 1979-2000 yılları arasında 85 renal hücreli karsinom olgusu tanı almış olmakla birlikte, burada ilk kez saptamış olduğumuz ve oldukça az görülen metanefrik adenom olgusunun klinik-patolojik ve immundokimyasal özellikleri sunulmuş ve ilgili kaynakların ışığında tartışılmıştır.

Patolojik bulgular ve olgu sunumu

49 yaşında kadın hasta (E.Ş.T. 11048/99), yorulmayla olan nefes darlığı ve ayaklarda şişme yakınması ile DEÜTF üroloji polikliniğine başvurmuştur. Olgunun kan biyokimyası ve tam kan sayımı normal sınırlarda olmakla birlikte idrar sitolojisinde atipik hücreler saptanmış ve ileri tetkiki uygun görülmüştür. Batın USG'de sol böbrek orta bölümünde 37x35 mm boyutlarında kortikal eksofitik basit bir kist izlenmiş ve bunun üzerine USG ile kontrol önerilmiştir. Hastanın 7 ay sonraki batın USG'sinde sol böbrekte kistik lezyon içinde 14 mm çaplı solid bir komponent saptanmış, bunun kist içine kanama sonucu gelişmiş olabileceği rapor edilmiştir. Daha sonra ardarda BT ve MRI çekilmiştir. BT sonucu, sol böbrek orta bölümünde 3 cm'lik komplike kist, MRI'nda ise bunun 3x3 cm boyutlarında solid özellikte bir kitle olduğu rapor edilmiştir. Bunun üzerine hastaya sol nefrektomi yapılmıştır.

Makroskopik bulgular: 365 gm ağırlığında ve 12.5x8x5.5 cm boyutlarındaki sol nefrektomi materyalinin kesit yüzünde, kortekste, orta bölüme yerleşmiş 3x3 cm çapta

gri beyaz renkli, solid, çevreden iyi sınırlı, bir alanda kanama odağı içeren tümör görüldü (Resim 1). Tümörsüz alanlarda korteks-medulla ilişkisi ve kaliksler normal görünümde olup renal arter, ven ve üreterde makroskopik patoloji izlenmedi.

Mikroskopik bulgular: Çevre böbrek dokusundan oldukça iyi sınırla ayrılmış olan tümör dokusunda (Resim 2) çoğu alanda küçük asiner yapılar (Resim 2,3), arada tübüler yapı yapan, yer yer papiller, tübülopapiller ve yer yer küçük tübüler yapı içine doğru proliferen olan tümör hücreleri izlenmiştir. Bu hücreler küboidal, oldukça uniform nükleuslu, dar sitoplazmalıdır. Bunlar arasında oldukça dar, yer yer ise bant şeklinde stroma vardır ve ortaya uyan alanda stroma daha geniş ve hyalinize görünümündedir (Resim 4). Ayrıca birkaç alanda psammom cismi özelliğinde kalsifikasyonlar izlenmiştir (Resim 4). Tümör hücreleri immünohistokimyasal boyalardan keratin (Resim 5) ve keratin-AE1 ile (Resim 6) olumlu boyanma gösterdi. EMA, vimentin, S-100, lizozim, desmin, aktin, CEA ve p-53 ile olumlu boyanma saptanmadı. Bu bulgularla olguya "metanefrik adenom" tanısı verildi.

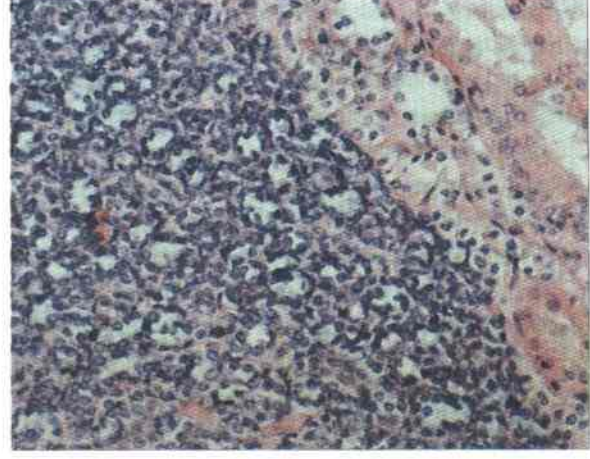
Tartışma

Metanefrik adenom, seyrek görülen benign, renal kortikal bir neoplazidir (1,5,9). Hemen her yaşta görülebilir ve kadınlarda 2 kez daha siktir. Başlangıç semptom ve bulguları non-spesifik olmakla birlikte polisitemi hastaların yaklaşık %12'sinde bildirilmiştir (1,3,5). Radyolojik özellikleri de non-spesifik olarak bildirilen tümörde kesin tanı, histopatolojik inceleme sonucudur (10,11). Olgumuzda polisitemi yoktu ve non-spesifik yakınmalar sonucu görüntüleme yöntemleriyle böbrekte kitle saptanmıştır.

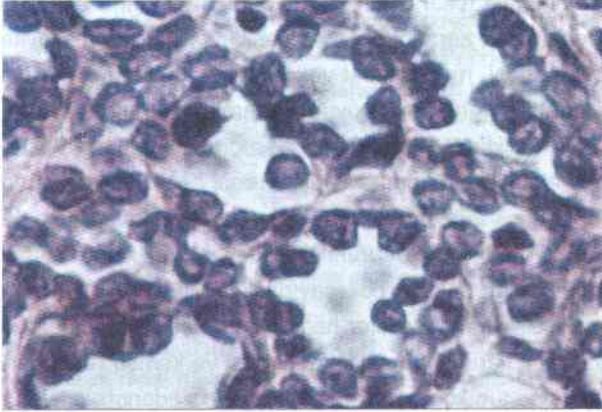
Makroskopik olarak metanefrik adenom, iyi sınırlı ve kortekse yerleşimli bir tümördür (5,9). Metanefrik adenomla ilgili 50 olgu içeren klinikopatolojik bir çalışmada, olguların çoğunda tümör kapsülünün bulunmadığı, ortalama tümör çapının 5.5 cm olduğu bildirilmiştir. Ancak ince ya da makroskopik olarak görülebilen bir kapsülü bulunan olgular da saptanmıştır (1,5). Olgumuzda tümör kortekste yer almıştı, çevre böbrek dokusundan oldukça iyi sınırla ayrılmış olup gerçek anlamda kapsülü yoktu ve 3x3 cm boyutlarındaydı (Resim 1). Bu tümörler solid olup sarımsı-kahverenkli ve sıklıkla da nekroz, kanama ve kistik dejenerasyon alanları içerirler (1,5,7). Olgumuzda tümör gri-beyaz renkte ve solid olup bir alanda kanama vardı.



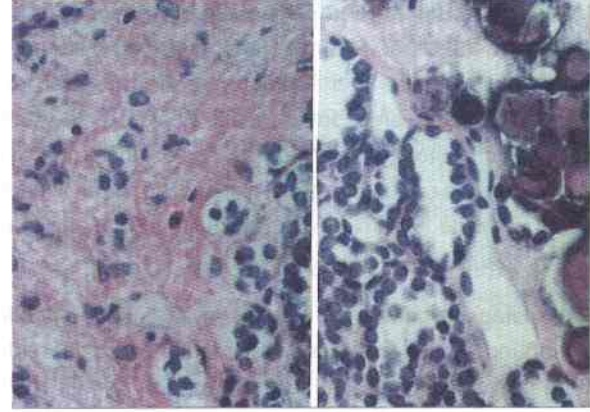
Resim 1. Sol böbrekte korteks yerleşimli, solid, çevreden iyi sınırlı ve gri-beyaz renkli tümör dokusu.



Resim 2. Çevre böbrek dokusundan iyi sınırla ayrılmış tümöral oluşum (H+E x40).



Resim 3. Küboidal ve oldukça uniform nükleuslu tümör hücrelerinin oluşturduğu küçük asiner yapılar (H+E x400).



Resim 4. Tümörün ortaya uyan alanında hyalinize görümlü stroma ve arada psammom cismi özelliğinde kalsifikasyon odakları (H+E x100).



Resim 5. İmmun dokukimyasal olarak keratin ile olumlu boyanmış tümör hücreleri (x200).



Resim 6. İmmun dokukimyasal olarak keratin-AE1 ile olumlu boyanmış tümör hücreleri (H+E x200).

Mikroskopik olarak en sık karşılaşılan görüntü, asellüler ve az miktardaki bir stroma içerisinde çok küçük asinüs yapılarının bulunmasıdır (1,5). Asiner hücreler çok küçük pembe ya da berrak sitoplazmalı olup lenfositlerden hafifçe büyük olan nükleusları irregüler, yuvarlak ya da oval şekillidir. İnce bir kromatin yapısı içerirler. Nükleolüsler pek belirgin değildir. Mitoz seyrek (1,3,4,7). Olguların yaklaşık yarısında papiller ya da glomerüloid komponentler görülür. Ayrıca psammom cisimlerini de içeren mikrokalsifikasyonlar sık rastlanılan bir bulgudur. Hyalinizasyon, hemoraji ve nekrozu içeren sekonder değişiklikler de sık olarak görülür (1,5,8,9). Olgumuzda tümör, solid ve çevreden iyi sınırlı olup hem makroskopik hem de mikroskopik olarak kanama alanları yanı sıra ortaya uyan alanda hyalinize görünümde stroma içermekteydi (Resim 4). Asiner yapıların arasında psammom cismi özelliğinde kalsifikasyon odakları izlendi (Resim 4), nekroz görülmedi. Ultrastrüktürel olarak metanefrik adenomda iyi gelişmiş bazal membranlar yanı sıra hücreleri birbirine bağlayan desmozomlar ve sıkı bağlantılar gösterilmiştir. Hücre sitoplazmalarında az sayıda mitokondri ve lizozom dışında çok fazla organel olmadığı ve bazen lümen bakan yüzlerde kısa mikrovillusları bulunan immatür hücrelerin görüldüğü de söylenmektedir (1,5,12,13).

Klasik kitaplara göre immün dokü kimyasal olarak olguların çoğunda pan-sitokeratin ve vimentin ile pozitif reaksiyon gösterilmiştir. EMA ise genel olarak negatif reaksiyon vermekle birlikte özellikle papiller, kistik, tübüler değişiklikler gösteren alanlarda pozitif reaksiyon verebileceği bildirilmektedir (5,14). Son yayınlarda ise tümör hücrelerinin S-100 protein, Alfa-1 antitripsin, Leu-7, lizozim ve muscle specific aktin ile de pozitif reaksiyon verebileceği bildirilmiştir (7,9,12,14). Olgumuza uygulanan immün dokü kimyasal boyalardan keratin ve keratin-AE1 ile olumlu, vimentin, EMA, S-100, lizozim, desmin, aktin, CEA, ve p-53 ile olumsuz yanıt alındı. Ki-67 proliferatif indeksi ile ise tümör hücrelerinde %1 oranında boyanma izlendi.

Metanefrik adenomlu olguların şimdiye kadar olan izlemleri tamamen benign olduğunu gösterdiği için ince iğne aspirasyon biyopsisi ile doğru tanı koymak, uygun klinik yaklaşım açısından önemli olabilir (15). 2 olgunun sitolojik incelemesini içeren bir çalışmada aspirasyonların oldukça sellüler olduğu çok sayıda küçük ya da büyük sıkıca dizilmiş hücre kümeleri ve kısa papillalar içerdiği görülmüştür. Bazen tübüller, rozetler ve glomerüloid ben-

zeri yapıların da görülebileceği, ancak atipi, pleomorfizm, nekroz ve mitozun görülmediği bildirilmiştir (1,8,15).

Metanefrik adenomun ayırıcı tanısında en fazla düşünülen hastalıklar Wilms tümörü ile papiller renal hücreli karsinomdur (1,5-7). Daha alt sıralarda ise renal kortikal adenom ile metastatik tümörler gelir (16). Wilms tümörü (nefroblastom) çocukluk döneminde en sık görülen malign böbrek tümörü olup immatür böbrek dokusu kalıntılardan köken aldığına inanılmaktadır (17). Metanefrik adenomun Wilms tümöründen ayırımında, seyrek mitotik aktivite göstermesi, küçük nükleuslu uniform görünümli hücrelerden oluşması, blastemal elemanlar içermemesi ve de nefrojenik kalıntılarla ilişkisinin bulunmaması gibi özellikler dikkate alınmaktadır (1,5,6). İmmün dokü kimyasal olarak ise Wilms tümöründe blastemal elemanların vimentin ile fokal pozitiflik göstermesi yanı sıra epitelyal elemanların keratin, EMA ve çeşitli lektinler ile reaktivite göstermesi, mezenkimal ve varsa nöral elemanların ise morfolojik görünüm ile uyumlu olarak boyanması ayırımında önemlidir (18). Olgumuzda, morfolojik olarak blastemal alanlar görülmedi. Papiller renal hücreli karsinomun metanefrik adenomdan ayırımı ise biraz daha zor olmaktadır. Ancak böyle durumlarda da papiller renal hücreli karsinomun sıklıkla çok sayıda köpüklü histiyosit, nekroz, belirgin intrasellüler hemosiderin içermesi, olguların yaklaşık yarısında multifokal olması ve komşu renal parankimde tübülopapiller hiperplazi ya da adenom odakları ile ilişkili olması özelliklerinden yararlanılır (1,5,13). İmmün dokü kimyasal olarak, papiller renal hücreli karsinomun vimentin pozitifliği yanı sıra, metanefrik adenomdan farklı olarak, tutarlı bir şekilde sitokeratin-7 ve EMA pozitifliği gösterdiği saptanmıştır (13,18). Olgumuzda yer yer papiller yapılar görülmüştür. Bu yapıları çevreleyen hücreler oldukça üniformdur, mitotik aktivitesi yoktur, Ki-67 ile de % 1 oranında boyanma göstermiştir. Nekroz, köpüklü histiyosit, çevre böbrek parankiminde hiperplazik değişiklikler görülmemiştir. Renal kortikal adenomun metanefrik adenomdan ayırımı, düşük dereceli papiller renal hücreli karsinomun ayırımına benzemektedir. Granter ve ark.'nın bir çalışmasında, renal kortikal adenomda uniform olarak keratin reaktivitesi izlenirken, metanefrik adenomda keratin immunoreaktivitesi değişken olarak bildirilmiş, 16 metanefrik adenomlu olgunun ise yalnızca birinde EMA pozitifliği gösterilmiştir (13). Olgumuzda pan-sitokeratin ile diffüz boyanma izlenirken (Resim 5), keratin-AE1 ile ise fokal boyanma olduğu (Resim 6) dikkati çekmiştir.

Sonuç olarak metanefrik adenom, böbrek tümörleri içerisinde seyrek görülmesi, radyolojik ve klinik bulguları non-spesifik olmakla birlikte Wilms' tümörü ve papiller renal

hücreli karsinom gibi malign tümörlerle sıklıkla karışması, ancak son derece benign seyretmesi nedeniyle ayırdedilmesi gereken benign böbrek tümörüdür.

Kaynaklar

1. Davis CJ Jr, Barton JH, Sesterhenn IA, Mostofi FK. Metanephric adenoma. Clinicopathological study of fifty patients. *Am J Surg Pathol* 1995; 19(10): 1101-14.
2. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, Eble JN, Fleming S, Ljungberg B, Medeiros LJ, Moch H, Reuter VE, Ritz E, Roos G, Schmidt D, Srigley JR, Störkel S, van den Berg E, Zbar B. The Heidelberg classification of renal cell tumours (editorial). *J Pathol* 1997; 183(2): 131-3.
3. Grignon DJ, Eble JN. Papillary and metanephric adenomas of the kidney. *Semin Diagn Pathol* 1998; 15(1): 41-53.
4. Camacho Garcia MC, Redondo Martinez E, Rey Lopez A, Martinez de la Riva SI, Belon Lopez Tomassetti J. Metanephric renal adenoma. *Arch Esp Urol* 1998; 51(1): 78-80.
5. Reuter VE, Gaudin PB. Adult Renal Tumors. In: *Diagnostic Surgical Pathology*. (Eds. Sternberg SS, Antonioli DA, Carter D, Mills SE, Oberman HA.) Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 1999, 1811-1812.
6. Fraggetta F, Galia A, Lopes M, Cosentino A, Vasquez E. Metanephric adenoma of the kidney: histologic, immunohistochemical and DNA content analysis study. A case report. *Gen Diagn Pathol* 1997; 143(1): 59-62.
7. Tsuji M, Murakami Y, Kanayama H, Sano T, Kagawa S. A case of renal metanephric adenoma: histologic, immunohistochemical and cytogenetic analyses. *Int J Urol* 1999; 6 (4): 203-7.
8. Shek TW, Luk IS, Peh WC, Chan KL, Chan GC. Metanephric adenofibroma: report of a case and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(6): 727-33.
9. Jones EC, Pins M, Dickersin GR, Young RH. Metanephric adenoma of the kidney. A clinicopathological, immunohistochemical, flow cytometric, cytogenetic, and electron microscopic study of seven cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19 (6): 615-26.
10. Patankar T, Puneekar S, Madiwale C, Prasad S, Hanchate V. Metanephric adenoma in a solitary kidney. *Br J Radiol* 1999; 72(853): 80-1.
11. Araki T, Hata H, Asakawa E. MRI of metanephric adenoma. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22(1): 87-90.
12. Ban S, Yoshii S, Tsuruta A, Gotoh Y, Onda T, Shimizu Y, Shibata T. Metanephric adenoma of the kidney: ultrastructural, immunohistochemical and lectin histochemical studies. *Pathol Int* 1996; 46(9): 661-6.
13. Granter SR, Fletcher JA, Renshaw AA. Cytologic and cytogenetic analysis of metanephric adenoma of the kidney: a report of two cases. *Am J Clin Pathol* 1997; 108(5): 544-9.
14. Gatalica Z, Grujic S, Kovatic A, Petersen RO. Metanephric adenoma: histology, immunophenotype, cytogenetics, ultrastructure. *Mod Pathol* 1996; 9(3): 329-33.
15. Nonomura A, Mizukami Y, Hasegawa T, Ohkawa M. Metanephric adenoma of the kidney: an electron microscopic and immunohistochemical study with quantitative DNA measurement by image analysis. *Ultrastruct Pathol* 1995; 19(6): 481-8.
16. Renshaw AA, Maurici D, Fletcher JA. Cytologic and fluorescence in situ hybridization(FISH) examination of metanephric adenoma. *Diagn Cytopathol* 1997; 16(2): 107-11.
17. Roth J, Blaha I, Suermann DB, Heitz PU. Blastemal cells of nephroblastomatosis complex share an onco-developmental antigen with embryonic and Wilms' tumor. An immunohistochemical study on polysialic acid distribution. *Am J Pathol* 1988; 133(3): 596-607.
18. Ordonez NG, Rosai J. Urinary Tract. In: *Ackerman's Surgical Pathology*. (Ed. Rosai J.) St. Louis Mosby-Year Book, 1996, 1135-1153.

Yazışma adresi:

Tülay CANDA
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı, İnciraltı-İzmir
Tel: (0232) 259 59 59 / 34 03
e-posta: candae@city.com

Primer mediastinal B hücreli lenfoma (Olgu sunumu)

Primary mediastinal B cell lymphoma (Case report)

Merih Güray

Burçin Tuna

M. Şerefettin Canda

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı İnciraltı, İzmir

Özet

Giriş/amaç: Primer mediastinal B hücreli lenfoma, lokalizasyonu ve histopatolojik özellikleri ile ilginçlik gösterir ve az görülür. Bu nedenle saptadığımız bir olgu, histopatolojik ve immundokimyasal özellikleri ile sunulmuştur.

Olgu sunumu: Bilgisayarlı tomografi (BT) ile ön mediastende çevre dokulara invaze kitle saptanan 40 yaşında bir bayan hastanın (NT, 1514/2000) bize gelen materyali toplam 340 gr. ağırlığında, parçalı, düzensiz tümoral dokulardan oluşmaktaydı. Olgunun histopatolojik incelemesinde diffüz büyük hücreli B hücreli lenfoma tanısına ulaşılmıştır. İmmundokimyasal olarak tümör hücreleri LCA ve CD-79 ile olumlu boyandı.

Sonuçlar: Primer mediastinal B hücreli lenfomalar daha çok genç kadınlarda geniş mediastinal yer kaplayan kitle şeklinde ortaya çıkar. İmmunofenotipik ve genotipik çalışmalar sonucu bir B hücre neoplazisi olmasına karşın ayırıcı tanı açısından malign timoma, seminom, Hodgkin hastalığı ve anaplastik karsinom gibi diğer mediasten neoplazilerinden ayrımı güçlük gösterebildiği için önemlidir. Çalışmamızda, az görülmesi nedeniyle ilginç bulunan ve ayırıcı tanısı önem gösteren bir primer mediastinal B hücreli lenfoma olgusu sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Mediasten, Diffüz büyük B hücreli lenfoma

Summary

Introduction/purpose: Primary mediastinal B cell lymphoma is a rare tumor, which appears to be a distinct clinical entity with its localization and its histopathologic features. Because of this, a case of a primary mediastinal B cell lymphoma is presented here, with its histopathologic and the immunohistochemical features.

Case report: The computerized tomography (CT) of a 40 years old woman (NT, 1514/2000) revealed an invasive mass in the anterior mediastinum. The material sent to our department consisted of, totally 340 gr. of irregular tumoral tissues. After the histopathologic evaluation the diagnosis was considered to be diffuse large cell B cell lymphoma. The immunohistochemical study revealed LCA and CD-79 positivity.

Conclusions: Primary mediastinal B cell lymphoma shows a predilection for young women and typically manifests as a large, bulky mediastinal mass. According to the immunophenotypical and the genotypical studies, it is a B cell neoplasia. However, difficulties may arise in differentiating this lymphoma on purely histologic grounds from other mediastinal neoplasms such as malignant thymoma, seminoma, Hodgkin's disease and anaplastic carcinoma. In this study, a case of primary mediastinal B cell lymphoma is presented, because of its rarity and the importance of the differential diagnosis.

Key words: Mediastinum, Diffuse large B cell lymphoma

Primer mediastinal B hücreli lenfoma lokal invaziv, sıklıkla sklerotik bir difüz büyük B hücreli lenfoma alt türüdür (1). Sıklıkla genç kadınlarda görülen bu malignitede ortalama görülme yaşı 25-32'dir (2). Genellikle büyük ve hızlı büyüyen bir mediastinal kitle şeklinde ortaya çıkar ve göğüs ağrısı, öksürük, dispne, vena cava superior sendromu gibi lokal semptomlara neden olur

(2). Ayırıcı tanısına giren en önemli hastalıklar Hodgkin hastalığı, diğer non-Hodgkin lenfomalar, malign timoma, seminom/disgerminom ile metastatik malignitelerdir (1,3,4). Mediastinal B hücreli lenfoma agresif gidişli bir tümör olup, özellikle bu lokalizasyonda ayırıcı tanısı açısından önem göstermektedir. Bu nedenle saptamış olduğumuz bir mediastinal B hücreli lenfoma olgusu az

görülmesi ve ayırıcı tanı özellikleri nedeniyle ilginç bulunarak sunulmuştur.

Olgu sunumu ve patolojik bulgular

Solunum güçlüğü yakınması ile kliniğe başvuran 40 yaşındaki bayan hastanın bilgisayarlı tomografisinde (BT) ön mediastende saptanan ve çevre dokulara invaze görülmüş kitle çıkarılarak patolojiye gönderilmiştir (NT, 1514/2000).

Makroskopik olarak toplam 340 gr. ağırlığında, düzensiz görümlü, yer yer kanamalı, gri-beyaz renkli ve solid alanlar içeren tümör dokusu görülmüştür. Ayrıca 9.5x5.5x3.5 cm. boyutlarındaki akciğer dokusunda benzer özellikte tümör dokusu ile invaze görünümde alanlar izlenmiştir.

Histopatolojik incelemede, mikst türde çentikli, çentiksiz lenfoid hücrelerin diffüz infiltrasyonundan oluşan tümör dokusu izlenmiştir (Resim 1). Tümör hücreleri yer yer multinükle görümlü olmakla birlikte bazofilik, bir kısmı ise saydam sitoplazmalıdır (Resim 2,3). Fokal birkaç alanda tümör hücreleri arasındaki stroma sklerotik özelliktedir. Çok sayıda mitoz izlenmiştir. Geniş nekroz alanları vardır (Resim 4). Ayrıca mikroskopik olarak da tümörün akciğer dokusunu invaze etmiş olduğu izlenmiştir. İmmun dokü kimyasal olarak olguya LCA, keratin, EMA, kromogranin ve NSE yanı sıra B ve T hücre belirleyicileri uygulandı. Tümör hücrelerinde LCA (Resim 5) ve B hücre belirleyicisi olan CD-79 (Resim 6) için uygulanan immundokü kimyasal boyalarda olumlu boyanma izlendi.

Tartışma

Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubunun hazırladığı, Non-Hodgkin lenfomaların yeni patolojik sınıflandırmasında (revised European-American lymphoma classification, REAL), daha önceki Kiel ve Working Formulation sınıflandırmalarındaki folliküler lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma ve T hücreli lenfoblastik lenfoma gibi tanımlanmış antiteler yanı sıra yeni antiteler de eklenmiştir (5). Mantle hücreli lenfoma, anaplastik büyük hücreli lenfoma, MALT lenfoma (lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue) ve primer mediastinal B hücreli lenfoma gibi eklenen yeni antiteler tüm Non-Hodgkin lenfoma olgularının yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır (5).

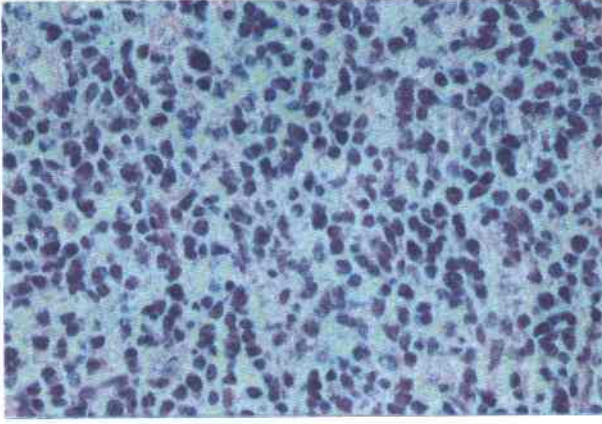
Primer mediastinal neoplazi olarak görülen malign lenfomaların büyük bir bölümü; Hodgkin hastalığı, lenfoblastik lenfoma ile diffüz büyük hücreli lenfoma olmak üzere 3

tür içinde incelenebilir (6,7). Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma, bir diffüz büyük B hücreli lenfoma alt türü olup özellikle genç kadınlarda mediastinal büyük bir kitle biçiminde görülür (1,8). Hastalarda mediastinal kitle semptomları yanı sıra semptomatik trakeobronşial bası bulguları vardır (1). Olgumuzda bası bulgusu olarak solunum güçlüğü izlenmiştir. Tanısal en önemli radyolojik görünüm, sıklıkla nekroz alanları içeren iri, lokal invaziv bir ön mediastinal kitledir (9).

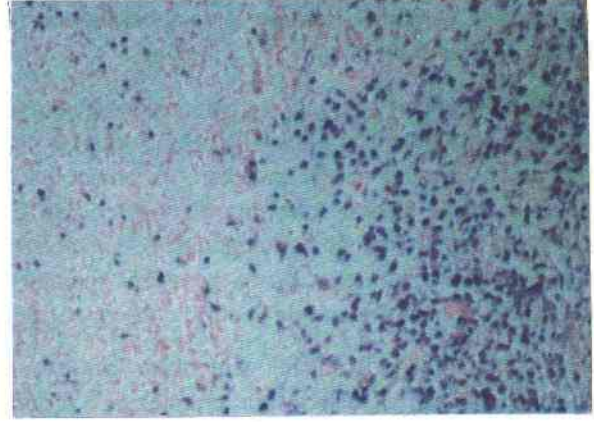
Tümör histolojik olarak diffüz büyüme gösterir ve orta derecede ya da belirgin stromal skleroz yanı sıra nekroz alanları ile çok sayıda mitoz içermektedir (10). İri, veziküle, irregüler nükleuslu tümör hücreleri yanı sıra intratimik, perititik yağ dokusunun varlığı, kan damar duvarı, plevra ya da akciğer invazyonu bulunması ve tek tek hücreleri çevreleyen hyalin bantlar görülmesi tanıda yardımcı bulgulardır (6). Skleroz alanları yanı sıra geniş saydam sitoplazmalı hücre alanlarının varlığı da tanıyı kolaylaştırır (4). Olgumuzda yer yer hafif derecede sklerotik bir zeminde diffüz dağılım gösteren tümör hücreleri izlenmiştir. Bu hücreler yalnız birkaç odakta saydam, geniş alanlarda ise dar ya da soluk eozinofilik sitoplazmalıdır. Mediastinal B hücreli lenfomalı olguların çoğunda leukocyte-common antijen (LCA) olumludur. Olguların tümü B hücre fenotipi gösterirken T hücre belirleyicileri genelde olumsuzdur (10). CD-19, CD-20, CD-22 ve CD-79 gibi B hücre belirleyicilerinin tümü ile olumlu yanıt alınır (2,10). Olgumuzda da uygulanan LCA ve CD-79 boyaları ile olumlu boyanma izlenmiştir (Resim 5,6).

Higgins ve ark. mediastinal büyük B hücreli lenfoma olgularının büyük bir bölümünün Hodgkin belirleyicisi olan CD-30'u eksprese ettiklerini saptamıştır. Bunun da büyük hücreli lenfoma ve Hodgkin hastalığı ayrımını güçleştirebileceği belirtilmektedir (11). Ancak Hodgkin hastalığı için tanısal olan Reed-Sternberg hücreleri ile zeminde izlenen eozinofil lökosit ve PNL'lerin yoğun olduğu yangısal infiltrat büyük hücreli lenfomada görülmez (10). Ayrıca Hodgkin hastalığında tümör hücreleri T hücre belirleyicileri ile olumlu boyanma gösterirler.

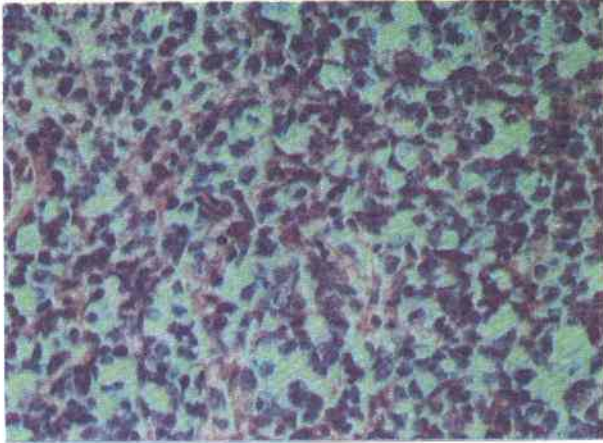
Timomadan ayrımı genellikle çok zor değildir. Morfolojik olarak timomada, büyük hücreli lenfomada görülen diffüz büyümenin aksine keskin sınırlı, angüler, lobüler bir büyüme biçimi izlenmektedir. Epitelyal ve lenfositik hücre karışımı nedeniyle alacalı ve trabeküler bir görünümü vardır (6). Ayrıca immün dokü kimyasal olarak da timoma, epitelyal



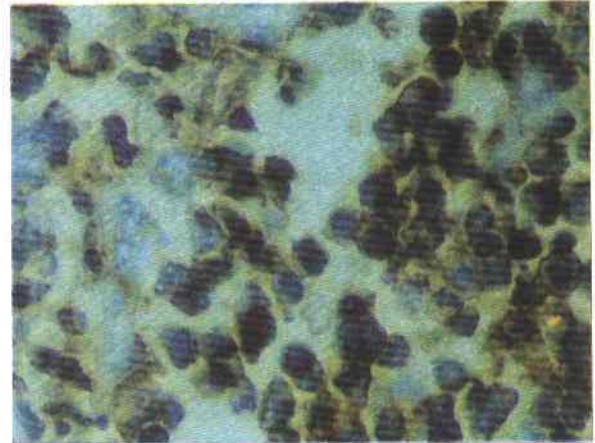
Resim 1. Mikst türde lenfoid hücrelerin diffüz infiltrasyonu (H+E x200).



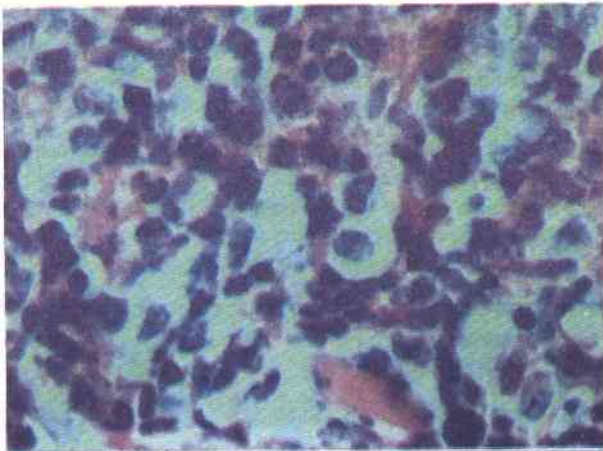
Resim 2. Hafif sklerotik bir zeminde saydam sitoplazmalı tümör hücreleri (H+E x200).



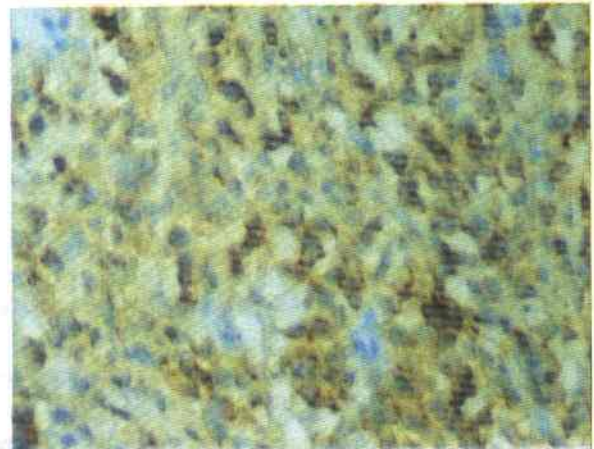
Resim 3. Saydam sitoplazmalı tümör hücreleri (H+E x400).



Resim 4. Tümör dokusu yanında geniş nekroz alanı (H+E x100).



Resim 5. İmmundokimyasal olarak LCA ile olumlu boyanmış tümör hücreleri (x400).



Resim 6. İmmundokimyasal olarak CD-79 ile olumlu boyanmış tümör hücreleri (x200).

belirleyicileri eksprese ederken lenfoid belirleyiciler ile boyanma göstermez.

Lenfoblastik lenfoma da özellikle timik bölgede yerleşim gösteren bir tümör olup sıklıkla adolesanlarda ve akut respiratuar distress (ARD) bulguları ile ortaya çıkar. Histolojik olarak infiltrat timik parenkimayı içerdiği için lenfositten zengin timoma ile karıştırılabilir. Lenfoblastik lenfomanın immunfenotipik olarak genellikle immatür T hücre türünde olması ayırıcıdır (6).

Diğer diffüz büyük B hücreli lenfomalar gibi primer mediastinal B hücreli lenfomaların prognozunun da orta dereceli olduğu bildirilmesine karşın agresif klinik gidiş gösterdiği belirtilmektedir (1,2,12,13). Relapslar sıklıkla ektranodal olup en sık böbrek olmak üzere, meme, adrenal korteks, ovaryumlar, karaciğer, pankreas, sindirim sistemi ve santral sinir sistemi gibi bölgelerde görülür (1,4). Tümörün sağaltım yaklaşımları her geçen gün

gelişmekle birlikte, bu yıl Nguyen ve ark.'nın yapmış olduğu 40 olguyu kapsayan bir çalışmada son derece iyi lokal kontrol sağlandığı ve belirgin toksisiteden de yoksun olduğu için konsolidatif radyasyon sağaltımının önemi vurgulanmıştır (14). Olgumuz operasyon sonrası kemoterapi almaya başlamış, daha sonra buna radyoterapi eklenmiştir. 4. kür kemoterapi sonrası yapılan kontrol amaçlı torakoabdominal BT'de mediastende yer alan dev kitlesel lezyonda belirgin boyutsal regresyon ve ön üst mediastende rezidüel kitle saptanmıştır. Ayrıca radyoterapiye sekonder bilateral mediastinal ve akciğer parankimal değişiklikler izlenmiştir.

Sonuç olarak, diğer diffüz büyük hücreli lenfomalara göre daha agresif biyolojik davranış gösteren primer mediastinal büyük hücreli lenfoma, ayırıcı tanısı hızlı ve doğru olarak yapılması gereken ve bu lokalizasyonda yerleşim gösteren lenfomalarda düşünülmesi gereken bir tümördür.

Kaynaklar

1. Wick MR. The Mediastinum. In: Diagnostic Surgical Pathology (Ed: Sternberg SS, Antonioli DA, Carter D, Mills SE, Oberman HA). Third edition. New York: Lippincott Williams and Wilkins. 1999; 1159-1209.
2. Medeiros LJ. Intermediate and High-grade Diffuse Non-Hodgkin's Lymphomas in the Working Formulation. In: Surgical Pathology of the Lymph Nodes and Related Organs (Ed: Jaffe ES). Second edition. Philadelphia: Mosby. 1995; 283-312.
3. Al-Sharabati M, Chittal S, Duga-Neulat I. Primary anterior mediastinal B-cell lymphoma A clinicopathologic and immunohistochemical study of 16 cases. Cancer 1991; 67 (10): 2579-2587.
4. Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M. Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis: an aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features. J Clin Oncol 1993; 11(12): 2306-2313.
5. Porcu P, Nichols CR. Evaluation and management of the "new" lymphoma, lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, anaplastic large-cell lymphoma, and primary mediastinal B-cell lymphoma. Curr Probl cancer 1998; 22 (5): 283-368.
6. Rosai J. Mediastinum. In: Ackerman's Surgical Pathology. Eighth edition. Mosby: St. Louis. 1996; 435-473.
7. Suster S. Primary large-cell lymphomas of the mediastinum. Semin Diagn Pathol 1999; 16(1): 51-64.
8. Abou Elella AA, Weisenburger DD, Vose JM. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 43 patients from the Nebraska Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 1999; 17(3): 784-90.
9. Shaffer K, Smith D, Kim D. Primary mediastinal large B cell lymphoma: radiologic findings at presentation. Am J Roentgenol (AJR) 1996; 167(2): 425-30.
10. Stein H, Dallenbach F. Diffuse Large Cell Lymphomas of B and T Cell Type. In: Neoplastic Hematopathology (Ed: Knowles DM). St Louis: Williams and Wilkins. 1992; 675-696.
11. Higgins JP, Warnke RA. CD30 expression is common in mediastinal large B-cell lymphoma. Am J Clin Pathol 1999; 112(2): 241-7.
12. Martelli MP, Martelli M, Pescarmona E. MACOP-B and involved field radiation therapy is an effective therapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis. Ann Oncol 1998; 9(9): 1027-9.
13. Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M. Treatment outcome and prognostic factors for primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma: a multicenter study of 106 patients. J Clin Oncol 1997; 15(4): 1646-53.
14. Nguyen LN, Ha CS, Hess M. The outcome of combined-modality treatments for stage I and II primary large B-cell lymphoma of the mediastinum. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47(5): 1281-5.

Yazışma adresi:

Merih GÜRAY
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı
İnciraltı-İzmir
Tel: 0232 259 59 59 / 34 20

Agressif anjiomiksomanın patolojisi ve bir olgunun sunumu*

The pathology of aggressive angiomyxoma and report of a case*

Nedim Polat¹

Fevziye Kabukçuoğlu¹

Yavuz Kabukçuoğlu²

Ayşim Sungun¹

İsmail Evren¹

Şişli Etfal Hastanesi Patoloji Laboratuvarı, Şişli İstanbul

¹Patoloji Laboratuvarı

²Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Özet

Giriş: Agressif anjiomiksoma lokal agresif bir yumuşak doku tümörü olup genellikle orta yaş kadınların pelvik ve perineal bölgelerinde gelişir. Yakın zamanda tanımlanmış olması ve az görülmesi nedeni ile agresif anjiomiksoma tanısı alan bir olgu immun dokü kimyasal ve ayırıcı tanı özellikleri ile sunulmuştur.

Olgu: 44 yaşında kadın hasta; sol gluteal bölgede 15 yıldır mevcut kitle nedeniyle hastaneye başvurdu. Eksize edilen kitle 5 cm çapında ve lobüle görünümlü idi. Mikroskopik olarak fibromiksoid stromada değişik çaplı damar yapıları yanısıra, düşük selülarite gösteren içsi ya da yıldız şekilli uniform hücre popülasyonu görüldü. Pleomorfizm ve mitoz izlenmedi. Tümör yağ ve bağ dokusu içerisine infiltrasyon gösteriyordu. Asidik münler ile stroma zayıf boyandı. Vimentin ile olumlu (+), desmin, düz kas aktini ve progesteron ile fokal olumlu (+) boyanma görüldü. Östrojen ve S100 reseptörleri ile boyanma gözlenmedi. Agressif anjiomiksoma olarak değerlendirilen hastanın 1 yıllık takibinde nüks görülmüdü.

Sonuç: Bu çalışmada agresif anjiomiksomanın patogenezi tartışılarak benign ve malign miksoid tümörler ile ayırıcı tanısı gözden geçirildi. Sık nüks etmesi nedeni ile uzun süreli takip gerektiği üzerinde duruldu.

Anahtar sözcükler: Agressif anjiomiksoma, miksoid tümör

* Bu çalışma XV. Ulusal Patoloji Sempozyumu (24-27 Mayıs 2000, Belek-Antalya)'nda poster olarak sunulmuştur.

Summary

Introduction: Aggressive angiomyxoma is a locally aggressive soft tissue tumor which show a predilection for the pelvic and perineal regions of middle aged women. Because it is a rare tumor described in the near future, a case of aggressive angiomyxoma is presented with its immunohistochemical features and differential diagnosis.

Case: 44-year-old female patient referred to the hospital with the complaint of a mass in her left gluteal region present for 15 years. The excised material was a lobular mass 5 cm in diameter. Histologically the neoplasm composed of spindled or stellate cells embedded in a loose myxoid matrix and vascular structures with variable caliber. Pleomorphism or mitoses were not identified. The tumor infiltrated into the subcutaneous soft tissue. The matrix was weakly reactive for acidic mucins. The neoplastic cells were immunoreactive for vimentin, focally reactive for desmin, smooth muscle actin and progesterone. It was negative for S100 and estrogen. The case was diagnosed as aggressive angiomyxoma. No local recurrence was noted in her one year follow-up.

Conclusion: The pathogenesis and differential diagnosis of aggressive angiomyxoma is discussed in this study and the need for long term follow-up is emphasized due to its tendency for local recurrence.

Key words: Aggressive angiomyxoma, myxoid tumor.

* Presented in the XVth National Pathology Symposium (24-27 May 2000, Belek Antalya)

Agressif anjiomiksoma genellikle orta yaş kadınlarda pelvik ve perineal bölgelerde yerleşim gösteren, lokal agresif bir yumuşak doku tümörüdür (1-3). Seyrek rastlanan bu tümör ilk kez 1983 yılında Steeper ve Rosai tarafından tanımlanmıştır (4). Miksoid stromada geniş çaplı damar yapıları ve iğsi görünümde stromal hücrelerden oluşan bu tümör birçok miksoid türde lezyon ile karışabilmektedir.

Bu çalışmada, az görülen ve yeni tanımlanan bir tümör olması nedeni ile ilginç bulunan bir agresif anjiomiksoma olgusunun morfolojik özellikleri tartışılmış ve düşük rekürrensi benign tümörler yanı sıra, metastaz potansiyeli taşıyan malign miksoid tümörler ile ayırıcı tanısı sunulmuştur.

Olgu Sunumu

44 yaşında kadın hastada (N.K. 3204/99); sol gluteal bölgede 15 yıldır bulunan kitle eksize edildi. Makroskopik olarak kitle 5.5x4x3 cm ölçülerinde, lobüle görünümüne, parlak sarı pembe renkli idi. Kitle derialtı yağ dokusu içerisinde yerleşim gösteriyordu. Kesit yüzünde yer yer yumuşak kıvamlı jelatinöz alanlar izlendi. Mikroskopik olarak fibromiksoid stromada değişik çaplarda, kimileri kalın hyalinize duvarlı damar yapıları yanı sıra, iğsi ya da yıldızsı şekilli uniform hücre popülasyonu görüldü (Resim 1). Hücreler ince granüler nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı olup, küçük santral nükleoluslar seçilmekteydi (Resim 2). Sellüerite genellikle düşük olmakla birlikte özellikle damarlar çevresinde orta dereceye varmakta idi. Pleomorfizm ve mitoz izlenmedi. Tümörün yağ ve bağ dokusu içerisine infiltratif olduğu görüldü, ancak cerrahi sınırlarda lezyon izlenmedi (Resim 3). Mucicarmine ile olumsuz (-), alcian blue pH 2,5 ile zayıf olumlu boyanma izlendi. Uygulanan immün dokü kimyasal çalışmada vimentin ile yaygın olumlu (+), desmin, düz kas aktini ve progesteron ile fokal olumlu (+) boyanma görüldü (Resim 4). Östrojen ve S100 reseptörleri ile boyanma gözlenmedi. Bu bulgularla "agresif anjiomiksoma" tanısına ulaşıldı ve hastanın 1 yıllık izleminde nüks görülmedi.

Tartışma

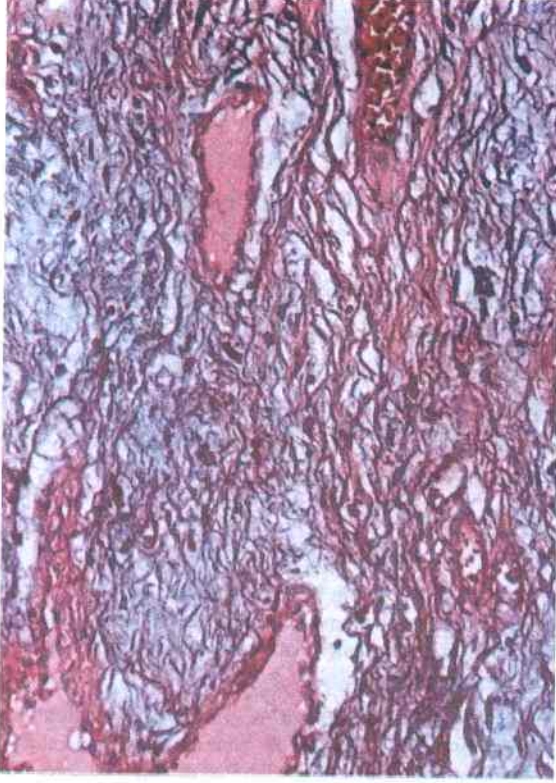
Agresif anjiomiksoma yakın zamanda tanımlanmış, bölgesel seçicilik gösteren ve seyrek rastlanan mezenkimal bir

tümördür (4-6). Genellikle 4. dekattaki kadınlarda, pelvis, perine, glutea, vulva, retroperiton ve inguinal bölgelerde yerleşim gösterir. Seyrek olarak erkeklerde skrotum, spermatic kordon ve inguinal bölge tutulumu bildirilmiştir (7). Klinik olarak oldukça yavaş büyümesi ve histolojik olarak benign görünümüne karşın infiltratif sınırlıdır ve nüks oranı yüksektir, ancak metastaz bildirilmemiştir (1,2).

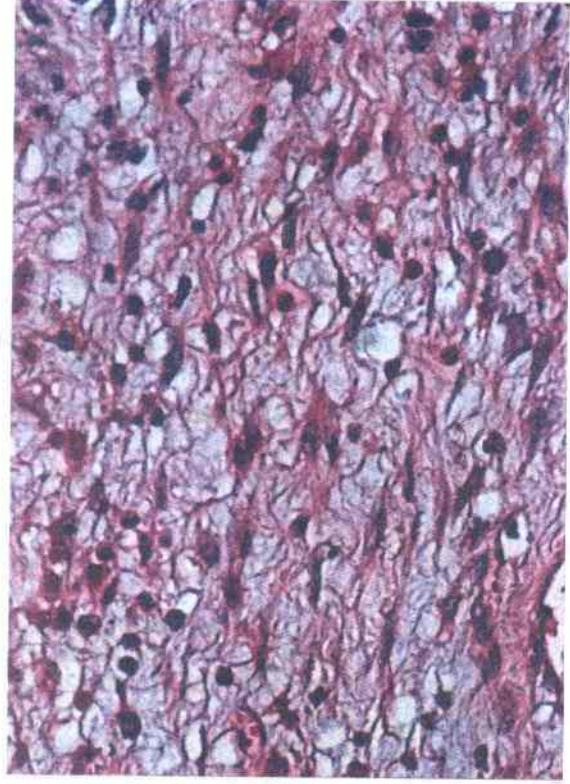
Mikroskopik olarak gevşek miksoid stromada geniş çaplı hyalinize duvarlı çok sayıda damar yapıları arasında üniform, görünümüne, iğsi ya da yıldızsı stromal hücreler görülür (2,3). Sellüerite miksoid alanlarda düşük olmakla birlikte, damarlar çevresinde artış gösterir. Tümörün belirgin bir kapsülü olmayıp, çevre yağ, bağ ya da kas dokusuna infiltrasyon yapar. Stromada zayıf asidik münin saptanabilir. Stromal hücreler vimentin ile yaygın boyanırken, S100 ile boyanma göstermez (5-7). Agresif anjiomiksomanın histogenezinde, stromal hücrelerin fibroblastik ya da myofibroblastik olduğu öne sürülmüştür (4). Fetsch ve ark. desmin, düz ve çizgili kas aktini ile özellikle damarlar çevresindeki stromal hücrelerde, hafif derecede de olsa olumlu (+) boyanma olması nedeniyle tümörün myofibroblastik olduğunu bildirmiştir (5). Bu çalışmadaki olguların bir kısmında lezyon içerisinde matür düz kas demetleri yanı sıra, geniş eozinofilik sitoplazmalı hücreler izlenmesi üzerine, doğrudan myojenik diferansiyasyonun varlığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada, hücrelerin östrojen ve progesteron ile de olumlu (+) boyanması nedeniyle hormona duyarlı oldukları ve kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Kendi olgumuzda desmin ve düz kas aktini ile fokal olumlu (+) boyanma saptanmıştır. Ayrıca östrojen reseptörü ile boyanma görülmemesine karşın, progesteron reseptörü ile reaksiyon görülmüştür.

Ayırıcı tanıda süperfisyel anjiomiksoma, anjiomiyofibroblastoma, miksoma, miksoid düz kas tümörleri, lipomatöz tümörler, periferik sinir kılıfı tümörleri, düşük gradlı miksoid malign fibröz histiositom gibi miksoid stroma içeren birçok benign ve malign yumuşak doku tümörü yer almaktadır.

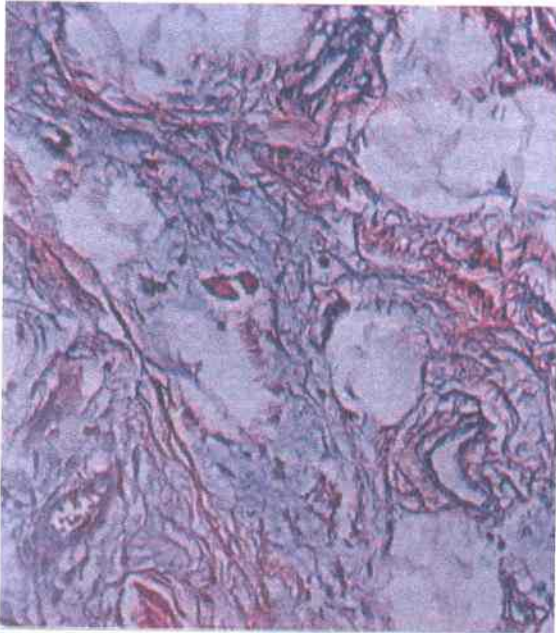
Süperfisyel anjiomiksoma baş, boyun bölgesi ya da gövdede, dermis ve subkutan dokuda yerleşir, daha küçük çaplıdır ve lobuler yapılıdır (8). Asid müninden zengin miksoid stroma içerir. Vaskülerite değişmekle birlikte geniş çaplı damar yapıları yoktur. Arada polimorf nükleuslu lökositler izlenir. Adneksiyel yapıların tutulumu sonucu



Resim 1. Fibromiksoid stromada değişik çaplı damar yapıları (H+E x125).



Resim 2. Miksoid stromada yer alan iğsi ya da yıldızlı görünümde hücre popülasyonu (H+E x310).



Resim 3. Tümörün yağ ve bağ dokusu içerisine infiltrasyonu (H+E x125).



Resim 4. Desmin ile damar çevresindeki hücrelerde olumlu (+) boyanma (x310).

epidermal kistler lezyona eşlik edebilir. Lokal rekürrens eğiliminde bir tümördür. Vimentin dışında diğer belirleyiciler olumsuzdur (9). Olgumuz yüzeysel yerleşimli olmakla birlikte sınırlarının infiltratif oluşu, geniş çaplı damar yapılarının bulunması asit musinlerle zayıf boyanışı, desmin, aktin ve progesteron ile reaksiyon vermesi nedenleri ile süperfisyel anjiomiksomadan ayrılmıştır.

Anjiomiyofibroblastom vulva, vagina ya da skrotumda yerleşim gösterebilen küçük iyi sınırlı kitledir (10). Benign görümlü içsi, epitelooid ve multinükleer mezenkimal hücrelerden oluşur. Minimal müsin içerir. Damardan zengindir fakat geniş çaplı damarlar bulunmaz. Rekürrens oldukça düşüktür. Miksoma az sellüler olup damarlanma azdır. Yaygın asit müsin içerir (11,12). Miksoid liposarkom karakteristik kapiller damar ağı ve lipoblastlar içerir (13). Miksolipom matür yağ dokusu ve arada miksoid

matriksten oluşur. Hiposelüler ve damardan fakir bir lezyondur (14). Miksoid nörofibrom asit müsin içerir, Wagner-Meissner cisimleri ve S100 pozitifliği görülür (5). Miksoid malign fibröz histiositom daha ileri yaşları tutar, düşük gradlı bile olsa pleomorfik multinükleer dev hücreler ve storiform patern gösterir (15). Miksoid düz kas tümörleri daha büyük ve geniş eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşur ve asidik müsin içerir (16).

Az görülen ve yeni tanımlanan bir tümör olan agresif anjiomiksomanın, düşük rekürrenslili benign tümörler yanısıra, metastaz potansiyeli taşıyan malign miksoid tümörler ile ayırıcı tanısı iyi yapılmalıdır. Sağaltımında geniş eksizyon yeterlidir, ancak oldukça yavaş gelişen ve yüksek nüks gösteren bir tümör olduğu için, uzun süreli izlem gerektirir.

Kaynaklar

- Bégin LR, Clement PB, Kirk ME, Jothy S et al. Aggressive angiomyxoma of pelvic soft parts: A clinicopathologic study of nine cases. *Hum Pathol* 1985; 16: 621-628.
- Smith HO, Worrell RV, Smith AY, Dorin MH et al. Aggressive angiomyxoma of the female pelvis and perineum: review of the literature. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 79-85.
- Mascarenhas L, Knaggs J, Clark J, Eliot B. Aggressive angiomyxoma of the female pelvis and perineum: case report and literature review. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169: 555-556.
- Steeper TA, Rosai J. Aggressive angiomyxoma of the female pelvis and perineum: report of nine cases of a distinctive type of gynecologic soft-tissue neoplasm. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 463-75.
- Fetsch JF, Laskin WB, Lefkowitz M, Kindblom LG et al. Aggressive angiomyxoma, A clinicopathologic study of 29 female patients. *Cancer* 1996; 78: 79-90.
- Eichalal U, Lifschitz-Mercer B, Dgani R, Zalel Y. Aggressive angiomyxoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 260-262.
- Tsang WYW, Chan JKC, Lee KC, Fisher C, Fletcher CDM. Aggressive angiomyxoma. A report of four cases occurring in men. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 1059-1065.
- Allen PW, Dymock RB, MacCormac LB. Superficial angiomyxomas with and without epithelial components. Report of 30 tumors in 28 patients *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 519-530.
- Calonje E, Guerin D, McCormick D, Fletcher CDM. Superficial angiomyxoma. Clinicopathologic analysis of a series of distinctive but poorly recognized cutaneous tumors with tendency for recurrence. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 910-917.
- Fletcher CDM, Tsang WYW, Fisher C, Lee KC, Chan JKC. Angiomyofibroblastoma of the vulva. A benign neoplasm distinct from aggressive angiomyxoma. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 373-382.
- Miettinen M, Höckerstedt K, Reitamo J, Tötterman S. Intramuscular myxoma- A clinicopathological study of twenty-three cases. *Am J Clin Pathol* 1984; 84: 265-272.
- Nielsen GP, O'Connell JX, Rosenberg AE. Intramuscular myxoma. A clinicopathologic study of 51 cases with emphasis on hypercellular and hypocellular variants. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(10): 1222-1227.
- Enzinger FM, Weiss SW. Liposarcoma. In: *Soft Tissue Tumors*. Ed. FM Enzinger. 3rd ed. St. Louis: CV Mosby, 1995; 431-466.
- Enzinger FM, Weiss SW. Benign Lipomatous Tumors. In: *Soft Tissue Tumors*. Ed. FM Enzinger. 3rd ed. St. Louis: CV Mosby, 1995; 381-430.
- Mentzel T, Calonje E, Wadden C, Camplejohn RS et al. Myxofibrosarcoma: Clinicopathologic analysis of 75 cases with emphasis on the low-grade variant *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 391-405.
- Mackenzie DH. The myxoid tumors of somatic soft tissues. *Am J Surg Pathol* 1981; 5: 443-458.

Yazışma adresi:

Doç. Dr. Fevziye KABUKÇUOĞLU
M. İsmail Hakkı Sk No: 10/1
Doğancılar/Üsküdar İSTANBUL
Tel: 0212 231 2209 / 1340 -1348
Fax: 0212 231 7537
E mail: etfaly@superonline.com

Solid organ metastazlı abdominal malign mezotelyoma olgusu

(Dokukimyasal, immun dokukimyasal ve elektron mikroskopik özellikleri)

A case of abdominal malignant mesothelioma with solid organ metastasis

(Histochemical, immunohistochemical and electron microscopical findings)

Şemsi Altaner¹
Ulviye Yalçinkaya¹

Gülhan Aktaş¹
Latife Doğanay¹

Ömer Yalçın¹
Berna Yalnız²

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne

¹ Patoloji Anabilim Dalı

² Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Özet

Giriş: Malign mezotelyoma; pleural veya peritoneal kaviteyi tutan, sıklıkla yetişkinde görülen, nadir olarak uzak organ ve lenf nodu metastazını yapan bir neoplazmdir. Bizim olgumuzu solid organ metastazı yapması nedeniyle yayıladık.

Olgu sunumu: Yaklaşık 5 aydır karında şişlik, karın ve kasık ağrısı şikayetleri bulunan 45 yaşındaki bayan hastanın ultrasonografik ve tomografik tetkikleri sonucu karaciğerde 26x48 mm. çapında solid nodül ve peritonda multiple tümör odakları tespit edilmiştir. Peritonitis karsinomatoza ön tanısı ile operasyona alınmıştır. Operasyon sonucunda bilateral overler, omentum ve peritoneal tümör odakları eksize edilmiştir. Işık mikroskopik incelemesinde; irili ufaklı adalar oluşturmuş, fokal alanlarda alveoler yapılar yapan tümöral oluşum izlenmiştir. İmmun dokukimyasal incelemede tümör hücreleri keratin, EMA ve vimentin ile olumlu (+), CEA, S-100, aktin ve desmin ile olumsuz (-) olarak boyanmıştır. Dokukimyasal incelemelerde PAS ve PAS+AB ile boyanma olmamıştır. Elektron mikroskopik incelemede; birbiri ile sıkı ilişkideki hücreler arasında çok sayıda desmozomlar, hücre sitoplazmasında gelişmiş organellerin yanısıra demetler halinde ya da belirgin bir organizasyon göstermeyen tonofilamentler, kimi hücrelerde de mikrovilli formasyonu gözlenmiştir.

Sonuç: Olgu; malign mesotelyomanın karaciğer ve overlere invazyonunun oldukça nadir gözlenmesi nedeniyle, literatürler eşliğinde immun dokukimyasal ve ultrastrüktürel özellikleri gözden geçirilerek değerlendirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Malign mezotelyoma, periton

Summary

Introduction: Malignant mesotheliomas are primarily a disease of adults and predominantly involve the peritoneal cavities. The lymph node metastasis and invasion to the other organs of this neoplasm are rarely seen.

Case report: A 45-year-old woman had an abdominal mass and she had been suffering from abdominal and inguinal pain for five months. Ultrasonography and computed tomography revealed a solid nodule in liver which is 26x48 mm. in diameter and multiple peritoneal masses. A preoperative diagnosis of peritoneal carcinomatosis was made. Bilateral ovaries, omentum, peritoneal tumoral nodules were taken out during the operation. Light microscopic examination showed tumoral focuses in different size and alveolar structures. Immunoreactivity for keratin, EMA and vimentin were positive; while the tumoral cells were negative for CEA, S-100, actin and desmin. There was no histochemical staining with PAS and PASAB. At ultrastructural level, the cells had well developed cytoplasmic organelles and the cytoplasm was containing bundles of tonofilaments which were not organised well. Microvilli formation at the apical surface of some cells was significant. The cells were extremely cohesive and there were many desmosomes between the cells.

Conclusion: The report presents the light microscopic, histochemical, immunohistochemical and ultrastructural features of the case of malignant mesothelioma which has invaded the liver and the ovaries. The features of this rarely seen case are compared with the previous studies.

Key words: Malignant mesothelioma, peritoneum

Malign mezotelyoma 50 yaş üstündeki yetişkinleri tutan az görülen bir neoplazmdır. Çocuk ve gençlerde çok az görülür. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda oluşumunda asbest sorumlu tutulmuştur (1). Malign mezotelyoma epitelyal, fibröz (mezenşimal) ve mikst (bifazik) olarak üç türe ayrılır. Epitelyal mezotelyomalar en sık görülür ve papiller, tubulovillöz, "cord-like" ve "sheet-like" türlerde görülebilir. Ayrıca malign mezotelyoma tek paternde olabileceği gibi birkaç patern aynı anda olabilir (1). Benign mezotelyomalar ise multikistik mezotelyoma, adenomatoid tümör ve lokalize fibröz mezotelyoma olarak görülebilir (2).

Pleural mezotelyomanın tersine peritoneal mezotelyoma kadınlarda asbest alımı ile ilgili olmayabilir. Peritoneal mezotelyoma kadınlarda seröz epitelyal neoplazi ile karışır ve seröz epitelyal neoplazmlara göre daha az görülen tümörlerdir (3).

Biz bu makalede az görülmesi nedeniyle ilginç bulunan bir malign mezotelyoma olgusu ışık mikroskopik, dokukimyasal, immundokimyasal ve ultrastrüktürel özellikleri ile sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Yaklaşık üç aydır karın ağrısı ve karında şişlik yakınması bulunan 45 yaşındaki bayan hasta (A.G, prot. no: 7224/1999), merkezimiz dışındaki bir hastanede umbilikal herni ön tanısı ile operasyona alınmış. Umbilikal bölgeden alınan dokuya iyi diferansiye adenokarsinom tanısı konmuş. Bu tanıdan sonra Fakültemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yapılan batın BT ve USG'de karaciğer sol lobda 2.5x4 cm. boyutlarında metastaz ile uyumlu solid lezyon, peritoneal karsinomatozis saptanmıştır. Üst abdomen USG karaciğer sol lobda metastaz kuşkulu solid lezyon, peritoneal duvar kalınlaşması, retroperitoneal lenfadenopatiler vardır. Toraks BT'sinde karaciğerde metastatik kitle dışındaki alanlar normal olarak görülmüştür. Pelvik USG normal olarak bulunmuştur. Hastanın kanında CA 125: 222 (1.7-32) arasında iken, diğer tümör marker düzeyleri normal olarak bulunmuştur. Tanısal amaçlı yapılan laparotomide batında yaygın asit, omentum ve peritonda yaygın metastatik odaklar, karaciğer sol lobunda yaygın metastazlar saptanmıştır. Uterusun ve bilateral overlerin normal olarak tespit edildiği operasyonda parsiyel omentektomi ve bilateral salpingoferektomi uygulanmıştır.

Bulgular

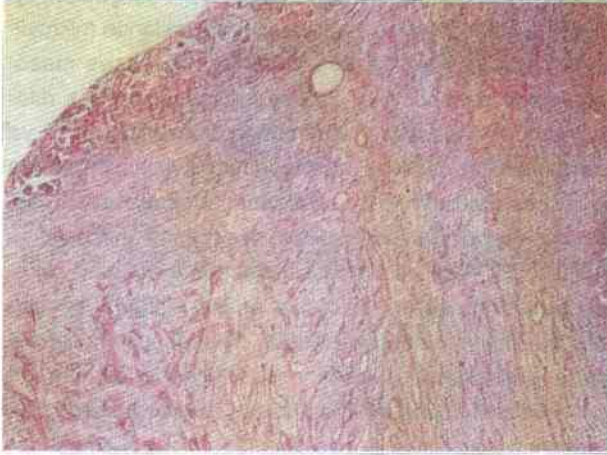
Makroskopik olarak omentumda çapları 1 cm. ile 4 cm. arasında değişen, solid, kesit yüzü kirli beyaz, yer yer kirli sarı renkte multiple tümöral alanlar vardır. Ovaryum çap olarak biraz büyümüş olup, kesit yüzünde özellik izlenmemiştir. Omentumdan alınan kesitlerin ışık mikroskopik incelemesinde tubuler yapılar yapan, geniş alanda solid adalar yapmış tümöral oluşum izlenmiştir. Tümör yuvarlak şekilli, iri, pleomorfik, hiperkromatik nükleuslu, geniş eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşmaktadır. Büyük büyütmeye 10 alanda 5-10 arası atipik mitoz görülmüştür. Tümör adaları arasında gevşek bağ dokusu ve mikst tipe yangısal hücre infiltrasyonu bulunmuştur (Resim 1). Aynı nitelikte tümöral hücreler ovaryum korteksi ve yüzeyinde de infiltrasyon yapmıştır. PAS ve PAS+AB boyamalar olumsuz (-) olup, immundokimyasal çalışmalarda tümör hücreleri keratin, vimentin, EMA ile olumlu (+), CEA ile olumsuz (-) boyanmıştır (Resim 2, 3).

Parafin bloklar yeniden işlemlendirilerek elektron mikroskopik düzeyde değerlendirildiğinde tümör hücre sitoplazmasında demetler yapmış ya da belirgin organizasyon göstermeyen tonofilamentler saptanmıştır. Hücrelerin birbirleri ile sıkı ilişkide olduğu, hücreler arası çok sayıda desmozomlar bulunduğu görülmüştür. Kimi hücrelerde de uzun ve çok sayıda mikrovilli formasyonu saptanmıştır (Resim 4).

Tartışma

Peritoneal mezotelyomalı hastalarda başlıca görülen semptomlar karın ağrısı, karında ele gelen kitle, karında distansiyon, diare ve konstipasyon episodları, ince barsak obstrüksiyonu, kaşeksi ve malnutrisyondur (1,3). Klinikte çok sıklıkla inguinal herni ile karışabilmekte ve bu ön tanı ile operasyona alınmaktadır (4,5). Lenf düğümü metastazı bazen yapılırsede genellikle lenf düğümü tutulumu ilk bulgu değildir (3). Seyrek olarak hastalığın ilk bulgusu yaygın abdominal kitle varlığıdır. Benzer klinik gidiş ve histolojik görünüşü olan, özellikle papiller ya da tubulopapiller paterndeki ovaryum tümörleri mezotelyoma ile karışabilir. Dikkatli histolojik inceleme, yeteri kadar örnekleme özel boyalar ve elektron mikroskopik inceleme ayırıcı tanıda yararlıdır (1).

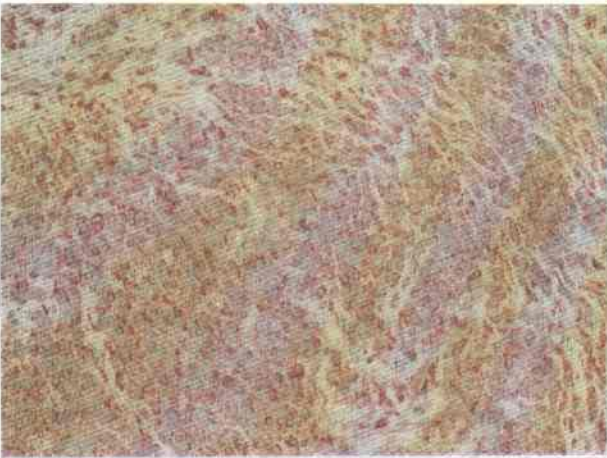
Oldukça geniş ve eozinofilik sitoplazmalı iri hücrelerden oluşmuş mezotelyoma, desidual mezotelyoma olarak adlandırılır. Desidual mezotelyomada tümör hücrelerinin nükleusu iri, pleomorfik vesiküle olup atipik mitoz çoktur (6,7).



Resim 1. Ovaryum dokusunda düzensiz adenoid yapılar oluşturmuş malign mezotelyoma infiltrasyonu. H+E, x100.



Resim 2. Pan-keratin pozitif malign tümöral hücre kordonları. Pan-keratin, x150.



Resim 3. Tümöral hücrelerde yaygın vimentin pozitifliği. Vimentin, x100.



Resim 4. Birbiri ile sıkı ilişkideki hücreler arasında çok sayıda desmozomlar (ok) ve hücre apikallerinde mikrovilli formasyonu (M). Boya: Uranil Asetat, Büyütme: x10 800.

Malign mezotelyomanın mortalite ve morbiditesinin yüksek olmasının nedeni lokal agresif gidişidir. Otopsilerde olguların yaklaşık yarısında uzak metastaz görülür. Klinik olarak uzak metastaz ve lenf düğümü tutulumu azdır (3).

Laparotomide abdominal kavite tümör ile diffüz olarak tutulmuştur. Kadınlarda ovaryum tutulumu da varsa sıklıkla "peritoneal karsinomatozis" tanısı alır ve ovaryum tümörlerine benzer. Mikroskopik olarak da tubuler ve papiller yapılar oluşturarak ovaryum tümörü izlenimini verebilir (1). Kendi olgumuz klinik olarak yaygın peritoneal

tutulum, karaciğer invazyonu nedeniyle "peritonitis karsinomatoza" ön tanısı almıştır. Mikroskopik incelemede ovaryumu da invaze, tubuler ve fokal papiller yapılar oluşturan tümör ovaryum yüzey epitelinden kaynaklanan seröz kistadenokarsinom tanısını da düşündürmüştür. Dokü kimyasal boyalar mezotelyoma ve seröz epitelyal tümörlerin ayırımında yararlı olabilir. Mezotelyomada nötral ve asidik müsin bulunmaz. Seröz epitelyal tümörler sıklıkla apikal yüzeylerinde müsin sekrete ederler, çoğunda intrasitoplazmik müsin yoktur. Bu nedenle asidik müsinin

olumsuz (-) olması seröz tümörleri reddettirmez (8). Kendi olgumuza yapılan PAS ve PAS+AB ile boyamalar olumsuz (-) olarak saptanmıştır.

Mezotelyoma ve adenokarsinomu immundokimyasal olarak ayırmak kolay değildir. Çok sayıda antikor bu iki tümörü ayırmak için kullanılmaktadır (9). Sitokeratinler hem mezotelyoma hem de adenokarsinomda olumludur (+). Her iki tümörde sitokeratinin boyanma yoğunluğu ve dağılımı açısından fark yoktur (8,10,11). Vimentin ile boyanma malign mezotelyomada yüksek orandadır. Fakat adenokarsinomlarda vimentin daha düşük oranlarda olumlu (+) olabilir. Adenokarsinomda vimentin pozitifliği genellikle fokal olarak izlenmektedir (11). CEA adenokarsinomlarda yüksek oranlarda (%80) pozitif iken, malign mezotelyomada boyanma görülmemektedir (8,10,11). Mezotelyomada öncelikle olumlu (+) olan antikorlar trombomodulin, HBME-1, kalretinin'dir. BerEp4, BG8, B72.3, HMFG-2 ve LeuM1 pozitifliği adenokarsinomda ön plandadır ve bu antikorların tamamı her iki tümörü birbirinden ayırmada yararlıdır (11). Kendi olgumuza uygulayabildiğimiz immundokimyasal çalışmalarda keratin ve vimentin olumlu (+), CEA olumsuz (-) sonuç vermiştir.

Kaynaklar

1. Talerma A, Montero JR, Chilcote RR, Okagaki T. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma in a 13-year-old girl. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 73-80.
2. Daya D, McCaughey E. Well-Differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum. *Cancer* 1990; 65: 292-96.
3. Sussman J, Rosai J. Lymph node metastasis as the initial manifestation of malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 1990; 14(9): 819-28.
4. Cömert F. Malign peritoneal mezotelyoma (Bir olgu nedeniyle). *Türk Patoloji Dergisi* 1996; 12(1): 24-25.
5. Tutar E, Sökmensüer C, Üner A, Hasbahçeci M. Peritoneal benign kistik mezotelyoma. *Ankara Patoloji Bülteni* 1998; 15(1): 38-39.
6. Nascimento AG, Keeney GL, Fletcher CDM. Deciduoid peritoneal mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 1994; 18(5): 439-45.
7. Orosz Z, Nagy P, Szentirmay Z, Zalotnai A, Hauser P. Epithelial mesothelioma with deciduoid features. *Virchows Arc* 1999; 434: 263-6.

Malign mezotelyomayı seröz karsinomlardan ayırmanın bir diğer yöntemi de elektron mikroskopik çalışmadır. İyi diferansiye mezotelyomanın uzun, ince, dallanan mikrovillusları karakteristiktir (8,10). Fakat az diferansiye mezotelyomada mikrovilluslar sıklıkla kaybolmuştur. Az diferansiye örneklerde tonofilamentlerin diffüz sitoplazmik ya da perinükleer dağılımı mezotel diferansiasyonun sıklıkla iyi bir göstergesidir. Mezotelyomanın tersine, serozal karsinomlarda tonofilamentler diffüz veya perinükleer dağılımı yoktur (10). Aynı zamanda sitoplazmada bulunan glikojen benzeri granüller mezotelyal orijinli olduğunu destekler (1). Bizim olgumuzun elektron mikroskopik incelemesinde kaynaklarda bildirilen mezotelyoma olguları ile uyumlu olarak uzun ince mikrovilluslar, sitoplazmada dağınık yerleşmiş tonofilamentler ve desmozomlar görülmüştür.

Sonuç olarak dokukimyasal çalışmalarda müsinin bulunmayışı immundokimyasal çalışmalarda keratin ve vimentinin olumluluğu, CEA olumsuzluğu ile elektron mikroskopik çalışmada mezotelyoma için özgün olan uzun ince mikrovillusların ve sitoplazmada tonofilamentlerin görülmesi, ışık mikroskopi düzeyindeki "peritoneal mezotelyoma" tanımımızı desteklemiştir.

8. Goldblum J, Hart WR. Localized and diffuse mesotheliomas of the genital tract and peritoneum in women. *Am J Surg Pathol* 1995; 19(10): 1124-37.
9. Moran CA, Wick MR, Suster S. The role of immunohistochemistry in the diagnosis of malignant mesothelioma. *2000; 17(3): 178-83.*
10. Weidner N. Malignant mesothelioma of peritoneum. *Ultrastructural Pathology* 1991; 15: 515-20.
11. Riera JR, Astengo-Osuna C, Longmate JA, et al. The immunohistochemical diagnostic panel for epithelial mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 1997; 21(12): 1409-19.

Yazışma adresi:

Dr. Şemsi ALTANER
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı / Edirne
Tel: 02842357641-1531
e-mail:semsialtaner@hotmail.com

Desmoplastik Medulloblastom (Bir olgu sunumu)*

Desmoplastik Medulloblastoma (A case report)*

Kismet Bildirici¹

Emine Dünder¹

Ali Aslantaş²

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Meşelik-Eskişehir

¹ Patoloji Anabilim Dalı

² Nöroşirürji Anabilim Dalı

Özet

Giriş ve amaç: Medulloblastom, çocuklarda santral sinir sisteminin en sık görülen malign tümördür. Desmoplastik medulloblastom, genellikle adolesan ve genç erişkinlerde görülen nadir bir antitedir. Çalışmaların bazılarında, erişkin ve çocuk desmoplastik medulloblastom olgularında daha iyi yaşam süresi saptanmıştır. Bu çalışmanın amacı, bir desmoplastik medulloblastom olgusunu ilgili kaynaklar ışığında sunmaktır.

Olgu sunumu: Onaltı yaşında erkek çocuk ilerleyici oksipital ağrı, kusma ve denge bozukluğu şikayetleriyle başvurdu. Bilgisayarlı tomografide dördüncü ventrikülde tümöral kitle görüldü. Histopatolojik değerlendirilmede tipik desmoplastik medulloblastom gözlemlendi. Operasyondan sonra iki yıl geçmesine rağmen, olguda rekürrens ve metastaz bulgusu saptanmadı.

Sonuç: Desmoplastik medulloblastomun prognozu bir dereceye kadar klasik medulloblastomdan daha iyidir.

Anahtar sözcükler: Desmoplastik medulloblastom, primitif nöroektodermal tümör, prognoz

* XXVIII. Pediatrik Nöroşirürji Derneğinin Uluslararası Yıllık Toplantısı'nda (2-6 Ekim 2000, İstanbul) poster olarak sunulmuştur.

Summary

Introduction/purpose: Medulloblastoma is the most frequent malignant tumor of the central nervous system in children. The desmoplastic variant of medulloblastoma is a rare entity occurring in adolescents or young adult. Early and more recent studies that have included both adults and children found improved survival in patients with desmoplastic medulloblastoma. The purpose of this report is the presentation of a desmoplastic medulloblastoma with review of the literature.

Case report: A 16 year-old boy presented with progressive occipital headache, vomiting and ataxia. The computed tomography scan revealed a tumoral mass in the fourth ventricle. Histopathologic examination showed the typical appearance of a desmoplastic medulloblastoma. In control examination, there was no recurrence and metastasis in postoperative 2 years.

Conclusion: Prognosis of desmoplastic medulloblastoma is somewhat better than classic medulloblastoma.

Key words: Desmoplastic medulloblastoma, primitive neuroectodermal tumor, prognosis

* Presented in the XXVIII Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery, 2-6 October 2000, Istanbul).

Medulloblastom, primitif nöroektodermal bir tümör olup serebellumdan ya da dördüncü ventrikül çatısından köken alır. Tümör genellikle çocuklarda görülmekle birlikte, genç erişkinlerde de saptanmaktadır. Medulloblastomlar astroglial ya da nöroblastik diferansiyasyon gösterebilirler (1,2). Medulloblastomlar, çoğunlukla "klasik" medulloblastom türünde gözlenmekle birlikte,

daha az olarak tümörün "desmoplastik medulloblastom" (DM), "medullomiyoblastom", "melanotik medulloblastom", "lipoamatöz medulloblastom" ve "büyük hücreli medulloblastom" gibi alt türleri de bulunmaktadır (3).

Desmoplastik medulloblastom terimi ilk kez 1964 yılında Rubinstein ve Northfield tarafından kullanılmıştır (4,5).

Genellikle adolesan ve genç erişkinlerde izlenen bu tümör geçmişte kimi araştırmacılar tarafından "araknoidal serebellar sarkom" olarak adlandırılan, medulloblastomun yüzeyel yerleşimli ve daha iyi sınırlı şeklidir (4,6,7). Klasik medulloblastoma göre DM "hafif" düzeyde daha iyi bir klinik gidiş göstermektedir (2, 8).

Bu makalenin amacı, az görülmesi nedeniyle ilginç bulunan, bir desmoplastik medulloblastom olgusunu, kaynak bilgileri ışığında kliniko-patolojik özellikleriyle sunmaktır.

Olgu Sunumu

Onaltı yaşında erkek çocuk hasta denge bozukluğu, kusma ve başağrısı yakınmalarıyla hastanemize başvurdu. Öyküsünden denge kaybının 2 hafta önce, baş ağrısının ise 4 ay önce başladığı öğrenildi. Hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik saptanmadı. Nörolojik bakıda hastanın bilinci açık ve koopere idi. Ataksik yürüyüşü vardı. Solda belirgin dismetri, horizontal nistagmus saptandı. Bilgisayarlı beyin tomografisinde 4. ventrikülde lokalize, sol serebellar hemisfere doğru indentasyon gösteren, kontrast madde ile homojen boyanmayan, orta derecede ventriküler dilatasyona neden olan kitle gözlemlendi. Hastaya subokspital kraniektomi ve C1 laminektomi uygulandı. Dura "Y" şeklinde açıldıktan sonra transvermian insizyonla sol serebellar hemisfer komşuluğunda gri-mor renkli kitle total eksize edildi.

Materyalin makroskopik değerlendirilmesinde topluca 4x3.5x3 cm boyutlarında gri-beyaz doku parçaları izlenmiş olup, kesit yüzeyleri gri-beyaz diffüz solid yer yer kistik kaviteasyonlar vardı. Mikroskopik olarak hiperkromatik, kaba kromatin ağına sahip, oval-yuvarlak nükleuslu, sitoplazmaları seçilemeyen atipik hücrelerin retikülin lifler içermeyen değişik çaplarda follikül benzeri alanlar (soluk adalar) ve bunların çevresinde retikülin liflerden yoğun desmoplastik alanlar izlenen bifazik görünümlü tümöral doku görüldü (Resim 1, 2). Kesitlerde yer yer atipik mitozlar saptandı. Follikül benzeri alanlarda immun dokü kimyasal olarak gliyal fibriler asidik protein (GFAP) ve nöron spesifik enolaz (NSE) ile olumluluk gözlemlendi (Resim 3,4). Histopatolojik bulgular desmoplastik medulloblastom ile uyumlu olarak değerlendirildi. Operasyondan sonra hastada herhangi bir komplikasyon ve nörolojik defisit izlenmedi.

Hastaya radyoterapi uygulandı. Operasyondan sonra iki yıl geçmesine rağmen, olguda rekürrens ve metastaz bulgusu saptanmadı.

Tartışma

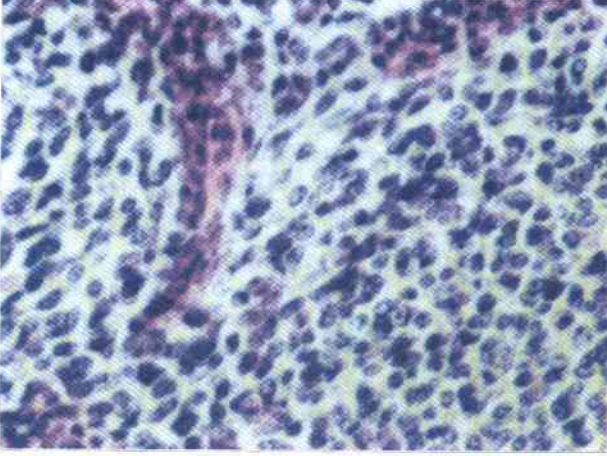
Medulloblastomlar, çocukluk çağı intrakranial beyin tümörlerinin % 20'sini oluşturmaktadır (9). Tümöral doku sıklıkla klasik medulloblastom türünde gözlenmektedir. Medulloblastom olguları arasında DM'lar seyrek olup Belza ve ark. dizisinde (10) % 16 (11 olgu), Canda'nın dizisinde (11) % 19 (4 olgu) oranında görülmüştür. Anabilim Dalı'mızda bu oran 10 yıllık sürede % 10 olup 10 medulloblastom olgusundan 1'i desmoplastik medulloblastom olarak değerlendirilmiştir.

Tümör dokusu içinde aşırı düzeyde kollajenöz konnektif doku gözlenmesi nedeniyle patolojik klasifikasyonda "desmoplazi" terimi kullanılmaktadır. Desmoplastik medulloblastomda neoplastik medulloblastom hücrelerine ek olarak önemli ölçüde reaktif konnektif doku bulunmaktadır. Desmoplastik medulloblastomların, reaktif mezokimal leptomeningeal elementlerin tümöral permeasyonu ile oluştuğu ileri sürülmektedir (3).

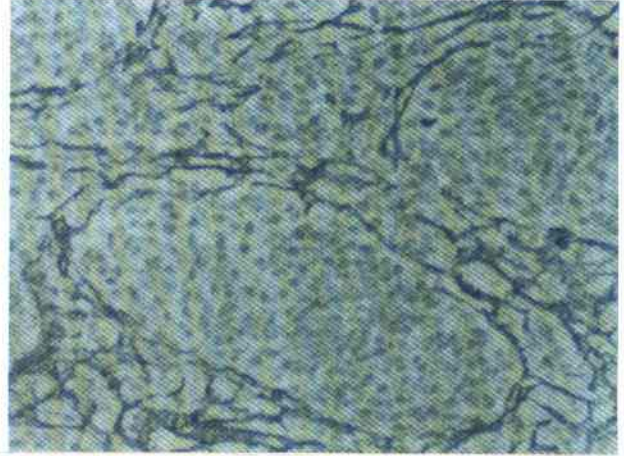
Desmoplastik medulloblastomlar, klasik medulloblastomlara göre lateral serebellar hemisferlerde daha sık görülürler. Klasik medulloblastomlar % 12.5 oranında lateral serebellar hemisferlerde gözlenirken DM'lar bu lokalizasyonda % 71 oranında saptanmaktadır (12). Klasik medulloblastomlara (kimi çalışmalarda ortalama yaş 9) göre DM'lar daha ileri yaşlarda (ortalama 17 yaş) ortaya çıkar (12). Canda'nın dizisinde (11) olguların yaş ortalaması 13 olup ikisi erkek, ikisi ise kız hastaydı. Tümör iki olguda vermiste, iki olguda ise serebellar hemisferlerde lokalize idi. Kendi olgumuz 16 yaşında erkek hastaydı ve tümör 4. ventrikülde lokalize olup sol serebellar hemisfere doğru indentasyon göstermekteydi.

Makroskopik olarak tümöral doku iyi sınırlı, lobule, leptomeningeal bir kitle olarak gözlenir. Tümör sıklıkla serebellumun yüzeyel kısımlarında bulunduğundan, olgular da meninkslere erken dönemde ve yaygın infiltrasyon gözlenir (4).

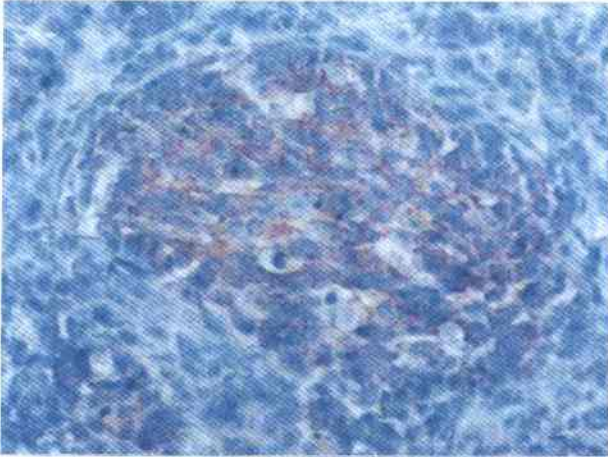
Mikroskopik olarak DM'lar bifazik görünümündedir. Tümöral dokuda retikülin lifleri içeren alanlar yanı sıra retikülin



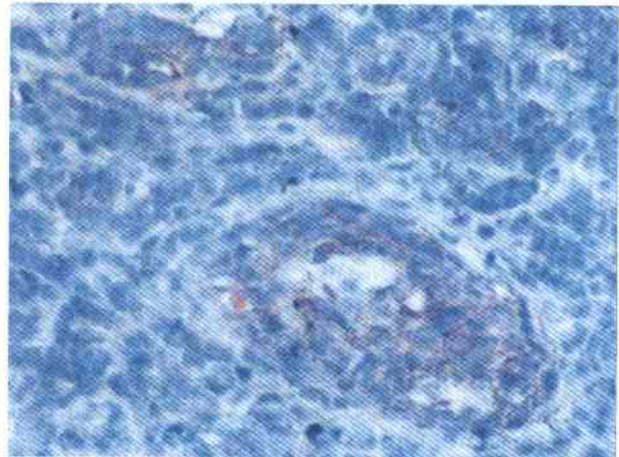
Resim 1. Değişik çaplarda soluk alanlar (H+E, x200).



Resim 2. Desmoplastik medulloblastomda soluk adaların retikülün ağ yapısı (Gomori gümüşleme, x200).



Resim 3. Soluk adalarda NSE ekspresyonu (NSE, x400).



Resim 4. Soluk adalarda GFAP ekspresyonu (GFAP, x400).

lifer içermeyen follikül benzeri alanlar "soluk adalar (pale islands)" gözlenir. Bu alanlarda sellüleritede azalma, gevşek fibriller matriks, oligodendroglia benzeri hücreler izlenmektedir. Follikül benzeri alanlar bağ dokusundan tümüyle yoksun olmayıp bu alanlarda belirgin nöronal ve daha az oranda astrositik differansiyasyon gözlenmektedir (12,13). Desmoplastik medulloblastomda NSE ekspresyonu olması nöronal differansiyasyon bulgusu olarak yorumlanmaktadır (13,14). Kimi araştırmacılar medulloblastomlarda GFAP saptanan hücrelerin astrositik differansiyasyon gösterdiği ve bu tümörlerde daha uzun bir yaşam süresi saptandığını bildirmişlerdir

(15-17). Biz de follikül benzeri alanlarda immun dokü kimyasal olarak NSE ve GFAP olumluluğu izledik. Dünya Sağlık Örgütü desmoplastik medulloblastomları derece IV tümör olarak sınıflandırmıştır (18). Çalışmaların bir kısmında erişkin hastalarda klasik ve desmoplastik medulloblastomlar arasında prognostik fark bulunmazken (10, 19) bir kısmında ise çocuk ve erişkin yaş kümesinde desmoplastik medulloblastomlarda daha iyi yaşam süresi gözlemlendiği bildirilmiştir (2,8,20,21). Operasyondan sonra iki yıl geçmesine rağmen, olgumuzda rekürrens ve metastaz bulgusu saptanmadığından biz de DM'un klasik medulloblastoma göre daha iyi bir klinik gösterdiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Katsetos CD, Liu HM, Zacks SI. Immunohistochemical and ultrastructural observations on Homer Wright (neuroblastic) rosettes and the "pale islands" of human cerebellar medulloblastomas. *Hum Pathol* 1988; 19: 1219-1227.
2. Iijima M, Nakazato Y. Pale islands in medulloblastoma consist of differentiated cells with low growth potential. *Pathol Int* 1997; 47: 25-30.
3. Rosenblum MK, Bilbao JM, Ang LC. Neuromuscular System. In: Ackerman's Surgical Pathology. Volume Two, Eight edition. St Louis: Mosby, 1996; 2310-2315.
4. Rubinstein LJ, Northfield DWC. Medulloblastom and so-called "arachnoidal cerebellar sarcoma" A critical re-examination of a nosological problem. *Brain* 1964; 87: 379-412.
5. Foerster O, Gagel O. Das umschriebene arachnoidalsarcoma des Kleinhirns. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 1939; 164: 565-80.
6. Langheim W, Kernohan JW. Circumscribed sarcoma of the cerebellum. *J Neuropathol Exp Neurol* 1964; 23: 706-718.
8. Giangaspero F, Perilongo G, Fondelli MP, et al. Medulloblastoma with extensive nodularity: a variant with favorable prognosis. *J Neurosurgery* 1999; 91: 971-977.
9. Latchaw JP, Hahn JF, Moylan DJ, et al. Medulloblastoma. *Cancer* 1985; 55: 186-189.
10. Belza MG, Donaldson SS, Steinberg GK, et al. Medulloblastoma: freedom from relapse longer than 8 years: a therapeutic cure? *J Neurosurg* 1991; 75: 575-582.
11. Canda MŞ. Desmoplastik medulloblastomun patolojisi ve 4 olgunun sunumu. *Tr Ekopatol Derg* 1998; 4: 185-188.
12. Katsetos CD, Herman MM, Frankfurter A, et al. Cerebellar desmoplastic medulloblastomas. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 1019-1029.
13. Herpers MJHM, Budka H. Primitive neuroectodermal tumors including the medulloblastoma: glial differentiation signaled by immunoreactivity for GFAP is restricted to the pure desmoplastic medulloblastoma. *Clin Neuropathol* 1985; 4: 12-18.
14. Burger PC, Grahmann FC, Bliestle A, et al. Differentiation in the medulloblastoma: a histological and immunohistochemical study. *Acta Neuropathol* 1987; 73: 115-123.
15. Goldberg-Stern H, Gatoth N, Stern S, et al. The prognostic significance of glial fibrillar acidic protein staining in medulloblastoma. *Cancer* 1991; 68: 568-573.
16. Mannoji H, Takeshita I, Fuki M, et al. Glial fibrillary acidic protein in medulloblastoma. *Acta Neuropathol* 1981; 55: 63-69.
17. Velasco ME, Dahl D, Roemann U, et al. Immunohistochemical localization of glial fibrillary acidic protein in human glial neoplasms. *Cancer* 1980; 45: 484-494.
18. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol* 1993; 3: 255-268.
19. Chatty EM, Earle KM. Medulloblastoma: a report of 201 cases with emphasis on the relationship of histologic variants to survival. *Cancer* 1971; 28: 977-983.
20. Carrie C, Lasset C, Blay JY, et al. Medulloblastoma in adults: Survival and prognostic factors. *Radiother Oncol* 1993; 29: 301-307.
21. Hubbard JL, Scheithauer BW, Kispert DB, et al. Adult cerebellar medulloblastomas: The pathological, radiographic, and clinical disease spectrum. *J Neurosurg* 1989; 70: 536-544.

Yazışma adresi:

Dr. Kısmet Bildirici
 Akarbaşı Mah. Arısoy Sok. Ayşe Ana Sitesi
 No: 7 B Blok D: 8
 26020 Eskişehir
 Tel: 0222 226 87 87
 E-mail: kismetb@ogu.edu.tr

Roberts sendromlu bir olgunun sunumu

Report of a case with Roberts syndrome

Ayşen Cetemen

Esra Özer

Meral Türker

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

Özet

Giriş/Amaç: Robert sendromu, hipomeli, midfasial defekt ve ağır gelişme geriliği ile belirli değişik klinik bulguların görüldüğü az görülen otozomal resesif bir hastalıktır. Olgular çoğunlukla erken bebeklik döneminde yitilir. Prenatal tanı ultrasonografik ve sitogenetik inceleme ile olasıdır. Ayırıcı tanıda, TAR sendromu hematolojik bulguların bulunması ile ayrılır. Bu olgunun sunulma amacı, az görülen bu sendromun değişik klinik özelliklerinin ilgili kaynakların ışığında tartışılmasıdır.

Olgu/Bulgular: Bu makalede doğumdan sonra beşinci günde solunum yetmezliği ile kaybedilen bir erkek bebek olgusu sunulmaktadır. Klinik bulgular arasında belirgin olanları bilateral radial hipoplazi, yarı damak, gelişme geriliği, fasial hemanjiom ve mikrognati idi. Sonuç: Klinikte, ultrasonografide ve postmortem incelemeler sonucu fasial-ekstremitte defektlerinin belirgin olduğu bir sendrom düşünüldüğünde, Roberts sendromu da dikkate alınmalıdır.

Anahtar sözcükler: Roberts sendromu, fokomeli, yarı dudak-damak

Roberts sendromu, değişik klinik bulguların görüldüğü hipomeli, yarı dudak-damak ve gelişme geriliği ile beliryi, otozomal resesif kalıtım gösteren bir sendromdur. İlk kez 1919 yılında Roberts tarafından tanımlanmış ve "pseudothalidomide sendromu" olarak ta bilinmektedir (1, 2). Başlıca anormallikler, ekstremitte, yüz, saçlar, genital bölge, fiziksel gelişim ve mental durum ile ilişkilidir. Çoğu olguda ölü doğum ya da erken bebeklik döneminde ölüm görülmektedir (1, 3-5). Klinik bulguları ile Roberts Sendromu tanısı alan bu olgu, seyrek görülen bir sendrom olması ve ilginç genetik özelliği nedeni ile sunulmuştur.

Summary

Introduction/Purpose: Roberts syndrome is a rare autosomal recessive disorder with highly variable clinical features including hypomelia, midfacial defect and severe growth deficiency. Most individuals have died in early infancy. Prenatal diagnosis is possible with ultrasonographic detection and cytogenetic examination. In differential diagnosis, TAR syndrome may be ruled out, when hematological features are present. The aim of the present case report is to discuss the variable clinical features of this rare syndrome in the light of the relevant literatures.

Case: We report here a baby boy died of respiratory failure at five days after birth. Main clinical features were bilateral radial aplasia, cleft palate, growth deficiency, facial hemangioma and micrognathia.

Conclusion: Robert syndrome should be kept in mind, when facial-limb defects are the major features of a syndrome in the ultrasonography, clinical and postmortem examination.

Key words: Roberts syndome, focomelia, cleft lip-palate

Olgu Sunumu

SSK İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Yenidoğan Servisine, bir günlük erkek bebek, multipl konjenital anomalileri ve respiratuar distressi olması nedeni ile yatırıldı. Olgu, 29 yaşındaki bir annenin ikinci gebeliğinden olup, erken doğum eylemi nedeni ile 33 haftalık normal vaginal yolla doğmuş idi. Annenin gebeliğinin normal olarak seyrettiği, anne ve baba arasında kan akrabalığı olmadığı öğrenildi. Olgunun 6 yaşındaki erkek kardeşi sağ ve sağlıklı idi.

Fizik bakısında, ağırlık 1500 g (50 persantil), boy 39 cm (10 persantil), baş çevresi 30 cm (50 persantil), kalp atım sayısı 140/dakika, solunum sayısı 60/dakika idi. Ballard skorlamasına göre, gebelik yaşı 32-34 hafta ile uyumlu bulundu. Dismorfik yüz görünümü olan hastanın, inkomplet yarık damağı, mikrognatisi ve alnında 1x 2 cm çapında hemanjiomu vardı. Her iki üst ekstremitede ön kol hipoplazik, ancak her iki baş parmak bulunmaktaydı (Resim 1, 2). Alt ekstremitelerde bilateral abduksiyon kısıtlılığı saptandı. Kardiyak oskültasyonu olağandı, belirgin solunum sıkıntısı, bilateral krepitan ralleri ve interkostal çekilmeleri vardı. Herhangi bir organomegali saptanmadı.

Tam kan sayımı ve rutin biokimyasal incelemeleri normal sınırlarda olan olgunun, posterior-anterior akciğer grafisinde bilateral havalanma ve retikülönodüler dansite artışı, iskelet grafilerinde bilateral radius aplazisi saptandı. Ekokardiyografi, kranyal ve batin ultrasonografisi normal olarak değerlendirildi. Karyotip incelemesinde 46, XY saptandı. Olgu yatışının 5. gününde solunum yetmezliği nedeni ile eksitus oldu. Yakınlarından gerekli izin alınmadığı için otopsi incelemesi yapılamadı.

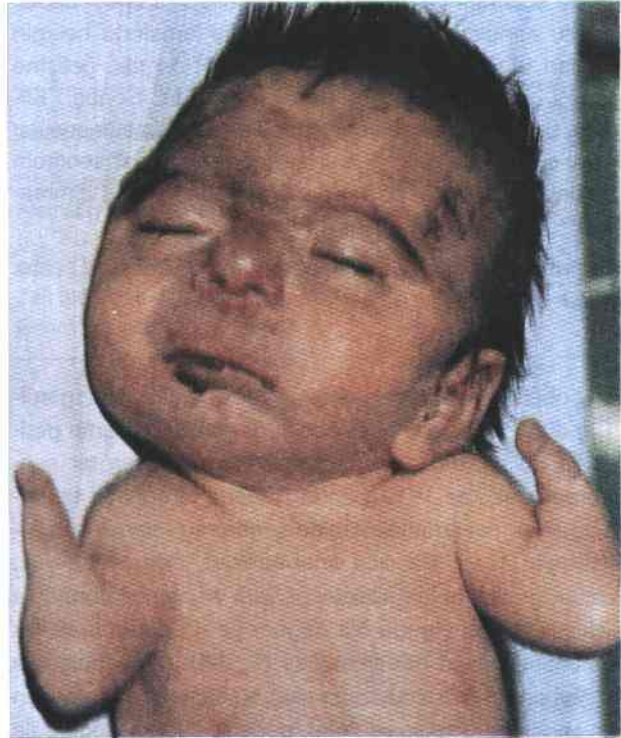
Tartışma

Roberts sendromu, değişik bulguları içeren heterojen bir klinik tablo ile karakterizedir (3, 5-7). Bu sendromda sık görülen ekstremitte anomalileri arasında hipomeli vardır. Hipomeli üst ekstremitelerde daha belirgin olmakla birlikte, hipomelinin derecesi en aşırı formu olan fokomeli ile daha hafif olarak değerlendirilen radial aplazi ya da hipoplazi gibi ekstremitte redüksiyonları arasında değişmektedir. Sindaktili, beşinci parmak klinodaktilisi, talipes deformitesi ve dermal kıvrımların oluşmaması diğer görülebilecek ekstremitte anomalileridir (3). Olgumuzda da bilateral radial aplazi bulunmaktadır.

Bu sendromda, yüzde orta hat defektleri görülmektedir (3, 5). Yarık dudak ya da damak, hipertelorizm, premaksillar belirginlik, midfasiyal kapiller hemanjiom, küçük burun delikleri, mikrognati gibi fasial defektler sıklıkla saptanır. Olgumuzda da inkomplet yarık damak ve alında hemanjiom izlenmiştir. Ayrıca Roberts Sendromlu olgularda, kriptoşidizm, bikornuat uterus gibi genital anomaliler ve hipotrikosis yanısıra, daha az olarak frontal ensefalosel, hidrosefali, mikrotalmi, katarakt, kranial sinir paralizileri, kısa boyun, kardiyak anomaliler (atrial septal defekt), renal anomaliler (polistikist ya da at nalı böbrek), polihidramnios, trombositopeni gibi anomalilerin de birlikte bulunabileceği bildirilmiştir (3). Ancak olgumuzda otopsi incelemesinin yapılamamış olması, var olabilecek ek



Resim 1. Olguda izlenen başlıca dismorfik bulgular: hipomeli, mikrognati ve alin bölgesinde hemanjiomatöz lezyon.



Resim 2. Her iki ön kolda hipoplazi ve başparmakların varlığı.

anomalilerin ortaya konması açısından bir eksiklik. Ayrıca olgunun prenatal dönemde US ile izlemi olsaydı, Roberts sendromu tanısı konması olası idi.

Doğumda gelişme geriliği belirgin olarak bulunmaktadır. Doğum kilosu 1.5-2.0 kg arasında değişmektedir (3). Yaşayan olgularda sıklıkla ağır mental retardasyon vardır (8). Olgumuzda da doğum kilosu ve boy literatür ile uyumlu olarak düşük persantillerdedir. Roberts Sendromlu olgular genellikle doğumdan kısa bir süre sonra ya da erken süt çocukluğu döneminde eksitus olur (3). Ayrıca yaşayanlarda mental ve fiziksel gerilik, ekstremitte anomalilerinin derecesi, yarık damağın bulunmayışı prognoz ile ilişki göstermektedir.

Roberts sendromunda kalıtım otozomal resesiftir. Sito-genetik çalışmalar ilginç bir sitogenetik bulguyu ortaya koymaktadır (9, 10). Olguların yarısında pekçok kromo-

zomda para ve peri sentromerik heterokromatinin prematür ayrılması sözkonusudur. Prenatal dönemde ileri sitogenetik incelemeler ile Roberts sendromunun tanısı konulabilir (11, 12). Merkezimizde bu ileri sitogenetik yöntemlerin bulunmayışı nedeni ile, olguda genetik bulgularla tanı konulamamıştır. Roberts sendromunun ayırıcı tanısında, en sıklıkla TAR sendromu (trombositopeni-radius yokluğu) bulunmaktadır. Kimi yayınlarda Roberts sendromu, TAR sendromunun klinik bir varyantı olarak tanımlanmasına karşın, başparmak bulunuşu ve amegakaryositik trombositopeninin bulunmaması ile TAR sendromundan ayırıcı tanısı yapılabilir (13).

Sonuç olarak, Roberts sendromu ekstremitte ve yüz defektlerinin ana klinik bulgular olduğu, prenatal US ve ileri sitogenetik inceleme ile tanınabilecek az görülen, otozomal resesif kalıtılan bir sendromdur.

Kaynaklar

1. Roberts JB. A child with double cleft of lip and palate, protrusion of the intermaxillary portion of the upper jaw and imperfect development of the bones of the four extremities. *Ann Surg* 1919; 70: 252-3.
2. Herrmann J. A familial dysmorphogenetic syndrome of limb deformities, characteristic facial appearance and associated anomalies: The pseudothalidomide or SC-syndrome. *Birth Defects* 1969; 5: 81-2.
3. Jones K.L. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. Fourth edition, Philadelphia: WB Saunders Company, 1988; 256-7.
4. Urban M, Rogalla P, Tinschert S, Krietsch P. Tetrachocmelia and bilateral cleft lip in a historical case of Roberts syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 72: 307-14.
5. Van Den Berg DJ, Francke U. Roberts syndrome: a review of 100 cases and a new rating system for severity. *Am J Med Genet* 1993; 47: 1104-23.
6. Sinha AK, Verma RS, Mani VJ. Clinical heterogeneity of skeletal dysplasia in Roberts syndrome: a review. *Hum Hered* 1994; 44: 121-6.
7. Concolino D, Sperli D, Cinti R, Strisciuglio P, et al. A mild form of Roberts/SC phocomelia syndrome with asymmetrical reduction of the upper limbs. *Clin Genet* 1996; 49: 274-6.
8. Holden KR, Jabs EW, Sponseller PD. Roberts pseudothalidomide syndrome and normal intelligence: approaches to diagnosis and management. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 534-9.
9. McDaniel LD, Prueitt R, Probst LC, Wilson KS, et al. Novel assay for Roberts syndrome assigns variable phenotypes to one complementation group. *Am J Med Genet* 2000; 93: 223-9.
10. Pavlopoulos PM, Konstantinidou AE, Agapitos E, Davaris P. Cell proliferation rate and nuclear morphometry in Roberts syndrome. *Clin Genet* 1998 54: 512-6.
11. Paladini D, Palmieri S, Lecora M, Perone L, et al. Prenatal ultrasound diagnosis of Roberts syndrome in a family with negative history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 208-10.
12. Benzacken B, Savary JB, Manouvrier S, Bucourt M, et al. Prenatal diagnosis of Roberts syndrome: two new cases. *Prenat Diagn* 1996; 16: 125-30.
13. Urban M, Opitz C, Bommer C, Enders H, et al. Bilaterally cleft lip, limb defects and haematological manifestations: Roberts syndrome versus TAR syndrome. *Am J Med Genet* 1998 79: 155-60.

Yazışma adresi:

Uz. Dr. Esra ÖZER
6345 sok. No: 20/6
Bostanlı- 35540 İzmir
Tel: 232-3306977
e-mail: eozer@deu.edu.tr

Dishormonogenetik guatr ve ayırıcı tanısı

Dyshormonogenetic goiter and differential diagnosis

Esin Atik¹

Ufuk Usta¹

N. Engin Aydın¹

Gültekin Erdoğan²

¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Malatya

² Malatya Asker Hastanesi Genel Cerrahi Uzmanı, Malatya

Özet

Giriş/Amaç: Dishormonogenetik guatr, tiroid hormonu oluşumundaki basamaklarda değişik enzim eksiklikleriyle ile ortaya çıkan yetersizlik sonucu oluşan tiroid bezi hiperplazisidir. Türkiye'de önemli bir sağlık sorunu olan endemik guatr olguları içinde bu grubun ayırıcı tanısı önem taşıyabilir.

Olgu Sunumu: Noduler guatr nedeniyle ameliyat edilmiş 21 yaşında bir erkek hastada TSH değeri yüksek, T3 ve T4 değerleri normaldi. Histopatolojik inceleme sonucunda dishormonogenetik guatr tanısına ulaşıldı.

Sonuç: Dishormonogenetik guatrın; endemik guatr olguları ve bazı tiroid maligniteleri ile ayırıcı tanısının önemi nedeniyle bu olgu sunularak ayırıcı tanısı vurgulandı.

Anahtar sözcükler: Dishormonogenezis, guatr

Summary

Introduction/Purpose: *Dyshormonogenetic goiter is a thyroid hyperplasia resulting from enzyme defects in the steps of hormone synthesis. This group may carry an important role in endemic goiter cases in Turkey.*

Case Report: *A 21 year old man who was operated with a diagnosis of nodular goiter has a high TSH level and normal T3 and T4 levels. Histopathologically it was resulted as dishormonogenetic goiter.*

Conclusion: *Because of differential diagnose of dishormonogenetic goiter from endemic goiter cases and some thyroid malignancies is important, this case is presented and differential diagnose is stressed.*

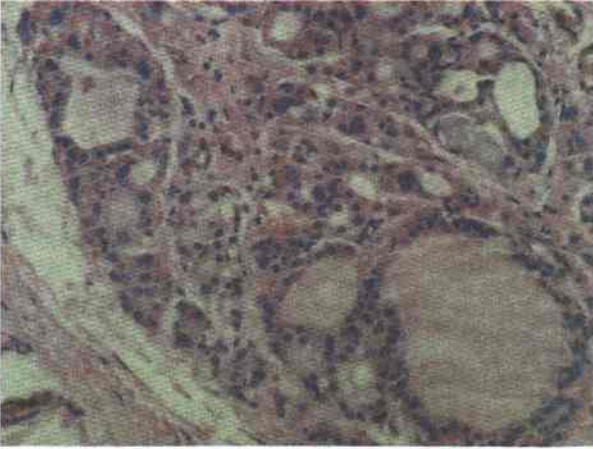
Key words: *Dyshormonogenesis, Goiter*

Türkiye'de uzun yıllardır varlığı bilinen endemik guatr sorunu içinde kişilerin %80'inde belirgin bir iyod eksikliği bulgusu taşıdığı belirlenmiştir (1). Guatr'lı hastalar içinde belirgin bir iyod eksikliği göstermeyen ve hormon sentezinde genetik geçişli olabilen enzim yetersizlikleriyle endemik guatra benzer mekanizmalarla tiroid bezi hiperplazisi ve noduler gelişme gösteren grup dishormonogenetik guatr olarak bilinir (1, 2). Bunların biyokimyasal yöntemlerle tanımlanması çeşitli güçlükler taşır, patolojik incelemede hücresel atipi, hiperselülarite ve mitoz görülmesi farklı bir patolojik görünüm ortaya çıkarabilir ve malignite yönündende ayırıcı tanı gerektirir (2-5). Bu çalışmada, noduler guatr tanısı ile cerrahi olarak tiroid bezi çıkarılan bir hastadaki patolojik incelemesinde saptanan dishormonogenetik guatr sunuldu.

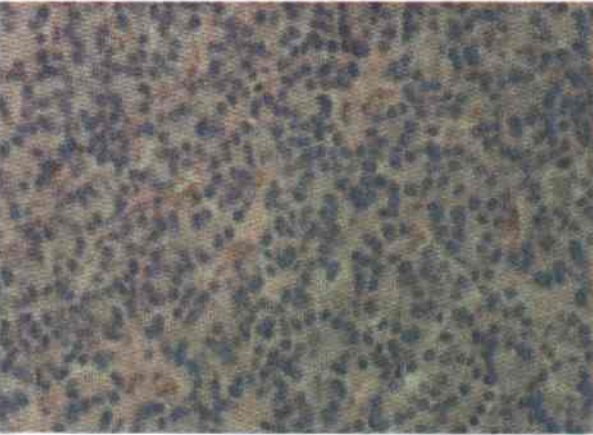
Patolojik bulgular ve olgu

Boynunun ön kısmında uzun süredir şişlik bulunan ve mental fonksiyonları ağır ve künt olan 21 yaşında, asker erkek hastanın fizik bakışında, tiroid her iki lob da multipl nodüler yapıda idi ve ultrasonografide de çok sayıda nodüller saptandı. Yapılan hormon ölçümlerinde TSH değeri yüksek (4.48, mu/l N: 0.4-4 mu/L) olarak bulundu. Klinik olarak eutiroid olan hastanın T3 ve T4 ölçümleride normal sınırlarda idi.

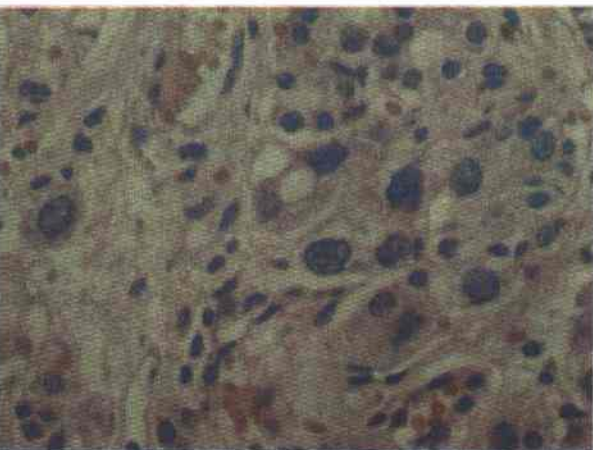
Patolojik bulgular: Sol total, sağ subtotal tiroidektomi dokusu toplam 35 g ağırlığında ve büyüğü 2 cm varan irili ufaklı nodüller göstermekteydi. Mikroskopisinde yer yer kolloidden zengin, bazıları kolloidden yoksun nitelikde folliküller bazı alanlarda belirgin nodüler topluluklar ve



Resim 1. Kapsül içeren düzensiz folliküler yapılar (H+E x 50).



Resim 2. Kolloidenden yoksun adenom benzeri nodüller alan (H+E x 50).



Resim 3. Tirositlerin çekirdeklerinde belirgin atipik görünüm (H+E x 100).

bağ dokusu oluşumu ile birlikte izlendi (Resim 1-2). Artmış lobülerite ve tiroid kapsülü komşuluğunda düzensiz folliküler yapılar görüldü. Follikül epitelinde hiperkromatik, büyük çekirdek yapıları izlendi (Resim 3). Bir çok kesitte aranmasına karşılık damar invazyonu ve artmış mitotik aktivite görülmedi. Sonuçta bu olguda "dishormonogenetik guatr" patolojik tanısına ulaşıldı (2). Hasta ile ilgili bilgiler araştırıldığında Kastamonu'nun Benlisultan Köyünden gelmiş olduğu ve aile bireylerinin tümünde guatr bulunduğu, ayrıca köy halkında da guatr bulunduğu, doğumsal hipotiroidili 3 yaşında bir yeğeni'nin olduğu öğrenildi.

Tartışma

Ülkemizde endemik guatr sorunu güncelliğini korumaktadır, bu tablo içinde en önemli etken iyot yetersizliği olmakla birlikte, dishormonogenez gibi diğer nedenlerinde etkili olmaktadır (1, 6). Tiroid peroksidaz düzeylerindeki düşüklüğe bağlı TSH'nın aşırı salınımı sonucu oluşan hiperaktivite histolojik olarak hücresel atipi, hipersellülarite ve bazen mitotik aktivite biçiminde yansır (2). Bu kişilerde artmış TSH'nın kronik uyarımı sonucu tiroid maligniteleri, özellikle folliküler karsinomların gelişme sıklığında bir artış olduğunda bildirilmiştir (2,3). Malignite gelişen olgularda hızlı büyüyen nodül oluşumu, artmış sayıda mitoz ve damar invazyonu, ileri evrelerde de metastaz ortaya çıkar (2). Dishormonogenetik guatr zemininde yalnızca folliküler karsinom değil, ayrıca papiller karsinom gelişimi de bildirilmiştir (4).

Tablo I. Kennedy'ye göre dishormonogenetik guatrın fizyopatolojisini oluşturan dört küme (8).

Küme	Fizyopatolojisi	Patolojik bulgular
I	Bozuk iodoprotein oluşumu	Atipik kolloid içeren dilate folliküllerin oluşturduğu mikrokistik görünüm
II	Monoiodotirozin ve diiodotirozinin yetersiz deiodinasyonu	Maligniteyi andıran epitelyal görünüm
III	İyodun yetersiz organifikasyonu	Maligniteyi andıran epitelyal görünüm
IV	Ailesel guatr	İnaktif nodüller

Dishormonogenetik guatrın oluşumunda tiroid peroksidaz inhibitör aktivitenin oluşumuyla sonuçlanan tiroid peroksidazdaki genetik defekt de etkindir (Tablo I) (8,9).

Histopatolojisinin gerek malign lezyonlarla karışabilmesi, gerekse maligniteye öncü olması yönünden, ayrıca fizyopatolojik mekanizmasıyla iyot yetersizliğine bağlı

guatr'lardan ayırım yönünden dishormonogenetik guatr tanısı ayrı bir önem taşır.

Kaynaklar

1. Koloğlu S. Türkiye'de Endemik Guatr, Elif Matbaacılık, Ankara, 1984.
2. Rosai J, Carcangiu M L, DeLellis RA Tumors of the Thyroid Gland , Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Fascicle 5, AFIP, Washington, 1992; 302-3.
3. Crawford C, Carter J, Hales I, Mullins A, et al. Malignant changes arising in a dyshormonogenetic goiter to an isolated thyroglobulin deficiency. Proc Roy Soc Med 1971; 64: 184-8.
4. Yashiro T, Ito K, Akiba M, Kanaji Y, et al. Papillary carcinoma of the thyroid arising from dyshormonogenetic goiter. Endocrinol Japan 1987; 34(6): 955-964.
5. Rice DH, Batsakis JG Surgical Pathology Of The Head And Neck: Lippincott 2000; 47-56.
6. Yordam N, Çalikoglu AS, Hatun S, Kandemir N et al: Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. Eur J Pediatr 1995, 154: 614-6.
7. Kennedy J S: The pathology of dyshormonogenetic goiter. J Path 1969; 99: 251-264.
8. Rosenthal D, Guimaraes P C, Knobel M, Medeiros-Geto G. A Dyshormonogenetic goiter: presence of an inhibitor of normal human thyroid peroxidase. J. Endocrinol. Invest 1990; 13: 901-4.
9. Carvalho DP, Rego KGM, Rosenthal D Thyroid peroxidase in dyshormonogenetic goiters with organification and thyroglobulin defects. Thyroid 1994; 4-4: 421-426.

Yazışma adresi:

Dr. Ufuk USTA
İnönü Üniversitesi, T. Özal Tıp Merkezi, Patoloji Laboratuarı
Malatya, 44069
pathology@inonu.edu.tr
Tel: (0 422) 341 06 60

Hiper ve hipotiroidili hastalarda serum nitrik oksit, süperoksit dismutaz ve malondialdehit düzeylerinin araştırılması

The investigation of serum levels of nitric oxide, malondialdehyde and superoxide dismutase in hyperthyroid and hypothyroid patients

Nihayet Mehmet¹

Mehmet Refik²

N.Engin Aydın³

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Malatya

¹Biyokimya Anabilim Dalı

²Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

³Patoloji Anabilim Dalı

Özet

Giriş ve amaç: Tiroid hastalıklarının patogeneğinde, serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu önemli rol oynamaktadır. Çalışmamız hiper ve hipotiroidi tanısı alan hastalarda serum nitrik oksit, malondialdehit ve süperoksit düzeylerini incelemek amacıyla yapıldı.

Gereç ve yöntem: Çalışmada 33 hipertiroidili (20 kadın, 13 erkek) ve toplam 32 hipotiroidili (17 kadın, 15 erkek) toplam 65 olgu incelendi. Kan örneklerinde, serum nitrik oksit (NO), malondialdehit (MDA) ve süperoksit dismutaz (SOD) düzeyleri ölçüldü ve istatistiksel anlamlılık değerleri hesaplandı. Kontrol grubu tümüyle sağlıklı 33 kişiden (18 erkek, 15 kadın) oluşturuldu.

Bulgular: Serum NO, MDA düzeyleri, hiper ve hipotiroidili hastalar kontrol kümesi ile karşılaştırıldığında, değerlerde anlamlı bir artış görüldü (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$). Serum SOD düzeyleri, hiper ve hipotiroidili hastalar kontrol kümesi ile karşılaştırıldığında, değerlerde anlamlı bir azalma görüldü ($p<0.005$, $p<0.001$).

Sonuç: Hipertiroidi ve hipotiroidili hastalarda serum nitrik oksit, malondialdehit ve süperoksit dismutaz düzeyleri hastalığın aktivitesini göstermede ve sağaltıma yanıtın izlenmesinde yararlı olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar sözcükler: Hipertiroidi, hipotiroidi, nitrik oksit, malondialdehit ve süperoksit dismutaz

Summary

Introduction and purpose: Free radicals and lipid peroxidation have important roles in the pathogenesis of thyroid diseases. This study was conducted to investigate the serum levels of nitric oxide, malondialdehyde and superoxide dismutase in hyperthyroid and hypothyroid patients

Materials and methods: This study included 33 hyperthyroid patients (13 males and 20 females) and 32 hypothyroid patients. Control group (33 individuals) included 18 males and 15 females. Blood samples were collected and serum levels of nitric oxide, malondialdehyde and superoxide dismutase were measured.

Results: The values of nitric oxide, malondialdehyde were significantly increased in hyperthyroid and hypothyroid patients when compared with controls ($P<0.001$, $P<0.001$ respectively) and superoxide dismutase were significantly decreased in hyperthyroid and hypothyroid patients when compared with controls ($p<0.005$, $p<0.001$ respectively).

Conclusion: The results of our study suggest that the levels of these biochemical parameters may be valid in demonstrating activities of thyroid diseases and monitoring therapy in these patients.

Key words: Hyperthyroidism, hypothyroidism, nitric oxide, malondialdehyde superoxide dismutase

Serbest radikallerin etkisi ile özellikle Graves hastalığı sonucu oluşan hipertiroidilerde DNA ve kromozomlarda kırılma ve özellikle mitokondrial DNA'da daha çok hasar meydana gelir (1-3). DNA yakınlarında sentezlenen hidroksil radikalleri pürin ve pirimidin bazlarına saldırarak mutasyonlara neden olurlar (4). Kısa ömürlü ve oldukça reaktif bir oksijen türevi olan nitrik oksit (NO), hücredeki haberci moleküllerden birisi olup histamin reseptörleri gibi çeşitli reseptörlerin aktivasyonu sonucu NO-sentetaz tarafından L-argininden sentezlenir (4,5). Nitrojen oksitler güçlü nitroze edici ajanlardır, nitrozaminleri oluştururlar. Düşük yoğunluktaki NO., oksijene nazaran hemoglobine çok yüksek bir affiniteyle bağlanmak ister. Hemoglobin oksijen formunda ise, NO'ya önce NO₂ ye (nitrit) ardından NO₃'e (nitrat) oksitlenir ve kendisi methemoglobin'e dönüşür, görüldüğü gibi dolaşımdaki oksijen hemoglobin, NO. için kuvvetli bir oksidan ve dolayısıyla etkilerini engelleyen bir inhibitördür (6).

Araşidonik asid metabolizmasının inhibitörleri ile tiroid hasarının ilerlemesi inhibe edilmiştir (7). Bu da lipid peroksidasyonu ile tiroid arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (7). Lipid peroksidasyonu ile oluşan DNA hasarlığı ve karsinogenezin başlama ve ilerlemesi arasında bir ilişki bulunduğunu gösteren veriler elde edilmiştir (8,9).

Masullo ve ark. hiper deney hayvanlarında yaptıkları çalışmalarında, deney hayvanlarında oluşturulan oksidatif stres sonucu reperfüzyon sırasında anlamlı bir taşikardiyle ilişkili olduğunu ispatladılar (10).

Bu çalışmanın amacı hiper ve hipotiroidili hastalarda NO oluşumunu artırarak, lipid peroksidasyon son ürünü olan malondialdehit düzeylerini belirliyerek, antioksidan durum ve süperoksit dismutaz düzeylerini araştırmaktır.

Gereç ve yöntem

Hasta ve kontrol kümesi olarak bu çalışmaya alınan 98 kişi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Endokrin ve Dahiliye Kliniklerine başvuran kişiler arasından seçildi. Hastaların 33 (20 kadın, 13 erkek)'ü hipertiroidi 32 (17 kadın, 15 erkek)'side hipotiroidi tanısı almıştı. Kontrol kümesi ise; yapılan klinik ve laboratuvar bakı sonucu herhangi bir hastalık belirtisi taşımayan 33 (18 kadın, 15 erkek) kişiden oluştu.

Rutin biyokimya inceleme sırasında alınan kan örnekleri steril tüplere alındı. İnceleme sırasında alınan kan örnekleri 3000 g' de 15 dakika süreyle santrifüj edilerek serumlar

ayrıldı ve serumlar 4 ayrı steril tüpe paylaştırıldı bu tüplerden analiz yapıncaya dek -30°C' da derin dondurucuda saklanan örnekler çözüldükten sonra toplu kan örneklerinde NO, MDA ve SOD düzeyleri ölçüldü. Nitrik oksit düzeyleri, örneklerde total nitrit olarak ölçüldü. Direk nitrit, örnekleri Greiss reaktifi ile renklendirildi 545 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü. Total nitrit için, örnekler kadmiyum ile 2 saat süreyle işleme alındı. Örnekteki nitratın (NO₃) nitrite (NO₂) çevrilmesile sonra, Greiss reaktifi ile renklendirildi ve 545 nm'de spektrofotometrik yöntemiyle ölçüldü (11). Nitrat değerleri, ise total nitratın direk nitritin çıkarılması ile saptandı. Bu tüplerden MDA analizi için saklanacak olana koruyucu olarak EDTA 1.34 mmol/L ve GSH 0.65 mmol/L eklendi. MDA'nın 96°C'de thiobarbitürik asit ile reaksiyonu sonucu oluşan pembe renkli pigment kompleksi, extinction: 525, emission 547 nm'ye ayarlı bir floresan spektrofotometre ile saptandı. Okunan değer 1,1,3,3 tetrametoksi propan standardı ile hazırlanan konsantrasyon ekstinksiyon grafiğinden okundu (12).

SOD'nin tayini; bu metotta süperoksit dismutaz aktivitesi, ksantin-ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksitin nitroblue tetrazoliumu indirgenmesi esasına dayanır. Oluşan süperoksit radikalleri NBT'yi indirgeyerek renkli formazanı oluşturur. Bu kompleks 560 nm'de maksimum absobans verir. Enzimin olmadığı ortamda SOD olduğunda ise indirgenme olmayıp mavi-mor renk meydana gelmemekte ya da enzimin miktar ve aktivitesine bağlı olarak açık renk oluşmaktadır (13).

Gruplar arasındaki fark analizi için varyans analizinden sonra, ikili karşılaştırma testi olan Tukey HSD testi kullanıldı (14).

Bulgular

Tablo I. Hipertiroidili hastalar ve kontrol kümesi serum TT3, TT4, FT3, FT4 ve TSH değerleri.

Serum	Kontrol kümesi Ortalama ± SD	Hipertiroidili hastaların Ortalama ± SD	Anlamlılık değerleri
Yaş Yıl	33.3 0 ± 10.06	35.40 ± 7.50	P>0.001
Total T3 ng/dl	96.61 ± 15.46	203.37 ± 116.15	P<0.002
Total T4 ng/dl	7.01 ± 3.26	10.39 ± 4.27	P<0.011
Serbest T3 pg/ml	3.03 ± 0.558	5.33 ± 3.49	P<0.016
Serbest T4 ng/dl	3.07 ± 0.458	1.868 ± 1.552	P<0.014
TSH MIU/ml	1.702 ± 0.766	0.844 ± 0.13	P<0.001

Tablo II'de serum direkt nitrit, total nitrit (nitrik oksit), nitrat, MDA, ve SOD düzeyleri ve anlamlılık değerleri görülmektedir. Görüldüğü gibi serum direkt nitrit, total nitrit (nitrik oksit), nitrat ve MDA olan hasta kümesinde kontrol kümesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir ($P<0.01$). SOD olan hasta kümesinde kontroller ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir ($P<0.01$).

Tablo II. Serum direkt nitrit, total nitrit (nitrik oksit), nitrat, MDA, ve SOD kontrol ve hipertiroidili grupların değerleri.

Serum	Kontrol kümesi Ortalama \pm SD	Hipotiroidili hastaların Ortalama \pm SD	Anlamlılık değerleri
Direk nitrit ($\mu\text{mol/dl}$)	8.65 \pm 1.57	22.95 \pm 4.22	$P<0.001$
Totalnitrit \pm nitrikoksit ($\mu\text{mol/dl}$)	54.70 \pm 6.66	194.80 \pm 41.077	$P<0.001$
Nitrat ($\mu\text{mol/dl}$)	46.10 \pm 6.76	177.30 \pm 43.83	$P<0.001$
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	2.01 \pm 0.31	5.07 \pm 1.461	$P<0.001$
SOD \pm U/ml)	3.9 \pm 0.627	2.260 \pm 0.461	$P<0.005$

Tablo III' de hipotiroidili hastaların serum Total T3 (TT3), Total T4 (TT4), serbest T3 (FT3) ve serbest T4 (FT4) değerleri görülmektedir. Tablo I'de görüldüğü gibi TT3, TT4, FT3 ve TSH değerleri kontroller ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür ($P<0.01$). Ancak FT4 değerleri kontroller ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür ($P<0.01$).

Tablo III. Hipotiroidili hastalar ve kontrol kümesi serum TT3, TT4, FT3, FT4 ve TSH değerleri.

Serum	Kontrol kümesi Ortalama \pm SD	Hipertiroid hastaların Ortalama \pm SD	Anlamlılık değerleri
Yaş	33.3 0 \pm 10.06	35.40 \pm 5.79	$P>0.001$
Total T3 ng/dl	96.61 \pm 15.46	104.10 \pm 21.38	$P<0.001$
Total T4 ng/dl	7.01 \pm 3.26	11.61 \pm 2.76	$P<0.001$
SerbestT3 pg/ml	3.03 \pm 0.558	4.15 \pm 1.15	$P<0.018$
Serbest T4 ng/dl	3.07 \pm 0.458	1.35 \pm 0.387	$P<0.014$
TSH MIU/ml	1.702 \pm 0.766	23.31 \pm 21.73	$P<0.001$

Tablo IV' te hipotiroidili hastalar ve kontrol kümesi serum direk nitrit, total nitrit (nitrik oksit), nitrat, MDA, ve SOD düzeyleri ve anlamlılık değerleri görülmektedir. Görüldüğü gibi serum direk nitri, total nitrit (nitrik oksit), nitrat ve MDA olan hasta kümesinde kontroller ile karşılaştırıl-

dığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir ($P<0.01$). ve SOD hasta kümesinde kontroller ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir azalma göstermiştir ($P<0.01$).

Tablo IV. Serum direk nitrit, total nitrit (nitrik oksit), nitrat, MDA, ve SOD kontrol ve hipotiroidili grupların değerleri.

Serum	Kontrol kümesi Ortalama \pm SD	Hipo tiroidli hastaları Ortalama \pm SD	Anlamlılık değerleri
Direkt nitrit ($\mu\text{mol/dl}$)	8.65 \pm 1.57	15.45 \pm 4.227	$P<0.002$
Total nitrit \pm nitrik oksit ($\mu\text{mol/dl}$)	54.70 \pm 6.66	133.30 \pm 19.47	$P<0.001$
Nitrat ($\mu\text{mol/dl}$)	46.10 \pm 6.76	115.25 \pm 17.207	$P<0.001$
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	2.01 \pm 0.31	4.68 \pm 3.34	$P<0.001$
SOD \pm U/ml)	3.9 \pm 0.627	2.03 \pm 0.31	$P<0.005$

Tartışma

Endotelyal ve folikuler tiroid hücrelerinde bulunur NO'nun karakterize edilmiş en önemli hedef molekülleri demir, kükürt ve oksijen türevi yapılarıdır (2,3). Makrofajlardaki NO. tiroid kanserindeki, tümör hücresi ve mikroorganizmalardaki Fe-S taşıyan enzimleri nitriyerik antimikrobiyal ve antitümöral sitotoksik etki gösterir (4,5). Aynı mekanizmayla mitokondriyal elektron transport zinciri enzimlerinin aktivitesini azaltır (10). Yine NO. tümör hücresindeki ribonükleotid redüktazı inhibe ederek DNA sentezini engeller. NO ferritinle reaksiyona girerek sebest demir salımına yol açabilir, bu serbest demir lipid peroksidasyonunu başlatabilir (15). Yapılan immun dokükimyasal araştırmalarda nitroirozinlerin özellikle, villusların vasküler endotelyumda vasküler düz kasların ve villöz stromada yoğunlaştığı bildirilmiştir (16-19). Son yıllarda, NO ile karsinogenez arasındaki ilişkiyi Kitano ve ark. tarafından incelenmiş NO'nun daha çok tümör hücrelerinde daha çok oluştuğu ve karsinogenezde önemli rol oynadığını göstermişlerdir (2,17).

Tablo II'de görüldüğü gibi direkt nitrit, total nitrit (nitrik oksit), nitrat, hipertiroidili hastalarda kontrol kümesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur. Bu sonuçlar bir grup araştırmacıların çalışmalarlarıyla uyum göstermektedir (2-6).

Hücrelerarası iletişim sağlayan moleküller (hormonlar, nörotransmitterler, büyüme faktörleri vb). bu etkilerini daha çok plazma membranındaki spesifik proteinlere bağlanıp,

hücre içi cAMP miktarını arttırarak gerçekleştirir (3). Buna karşın NO., hücre içine girer, hedef molekülüne bağlanır ve direkt ya da enzim aktivitesini değiştirerek amaçlanan etkiyi oluşturur (1,2). Colin ve ark. yaptıkları çalışmada NO bir çok dokuda çeşitli selüller fonksiyonları kolaylaştırır, üç şekilde NO izoformu salgılanır, guatr bezlerde endotel izoformun en çok bulunduğu, daha kuvvetli sinyal hipertiridlerde ve toksik adenoma da aktivasyon mutasyon TSH reseptöründe neden olduğunu kanıtlanmıştır (4). Hipotiroidilerde bu sinyal daha zayıftır (4,5). Hipotiroidili hastalarda yaptığımız çalışmada NO kontrol kümesine göre anlamlı derecede arttığını fakat hipertiridilere göre daha az arttığını gözledik (Tablo IV), yaptığımız bu çalışma bir çok araştırmacının bulguların desteklemektedir (1-5).

Bazı çalışmalarda hipertiridili hastalarda antioksidan maddeler kullanılarak özellikle E vitamini, B karoten, ve antioksidan enzimler gibi maddelerle, süperoksit radikallerinin etkisini azaltarak lipid peroksidasyonu düşer ve hücre harabiyeti önlenmektedir (9,15).

Hipertiroidili hastalarda serum MDA'nın arttığı kontrol kümesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur (Tablo II). Bu, sonuçlar bir grup araştırmacıların çalışmalarıyla uyum göstermektedir (16-22). Hipertiroidilerde peroksidaz aktivitesi artmakta ve mikrozomal hidrojen peroksit üretmekte mitokondriyal yada peroksimal fraksiyonlar respirotuar patlamasını arttırmaktadır (23,24). Lipid peroksidasyonu ile tiroid arasında bir ilişki ileri sürülmekte, serbest radikaller tarafından oluşan lipid peroksidasyon hücre incimesinin başlama ve ilerlemesinde bir çok kanıtlar bulunmaktadır (24).

Blas-Pratsch ve ark. infertil kadınlarda corpus luteum yetersizliği ile oluşan hipotiroidismi, tiroid hormonun verilmesi ile tedavi ettiler (23). Hipotiroidilerde SODdismutaz anlamlı derecede düşmekte, antioksidan potansiyel başlamakta, açlıkta hipotiroidinin nedenlerinden biri olduğunu ileri sürmüşler (24-30).

Hipotiroidli hastaların kümesinde MDA'nın kontrollere göre anlamlı derecede arttığını, hipertiridilere göre daha az arttığını gözledik, SOD'nin kontrollere göre anlamlı derecede azaldığını, hipertiridilere göre daha az azaldığını gözledik (Tablo IV) elde edilen bulgular bir çok araştırmacının çalışmasını desteklemektedir (30-35).

Sonuç olarak, NO'nun oksidan moleküllerle etkileşimi tam olarak bilinmemekle birlikte, en iyi incelenen etkileşim süperoksit radikali ile olanıdır, bu durumda yine toksik etkisi bulunan peroksinitrit ve lipid peroksidasyon son ürünü olan malondialdehit tayini yaparak hücre harabiyeti belirtmek, hipotiroidi gelişme riskini belirleyerek antioksidan durum ve lipid peroksidasyonu etkisini ortaya koymak olanaklıdır.

Kaynaklar

1. Franco M, Tapia E, Martinez F, Davila ME, Grimaldo JI, Medina K, Herrera-Acosta J. Adenosine regulates renal nitric oxide production in hypothyroid rats. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(8): 1681-8.
2. Kitano H, Kitanishi T, Nakanishi Y, Suzuki M, Takeuchi E. Expression of inducible nitric oxide synthase in human thyroid papillary carcinomas. *Thyroid* 1999; 9(2): 113-7.
3. Fernandez V, Cornejo P, Tapia G, Videla LA. Influence of hyperthyroidism on the activity of liver nitric oxide synthase in the rat. *Nitric Oxide* 1997; 1(6): 463-8.
4. Colin IM, Kopp P, Zbaren J, Haberli A, Grizzle WE, Jameson JL. Expression of nitric oxide synthase III in human thyroid follicular cells: evidence for increased expression in hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 1997; 136(6): 649-55.
5. Lopez-Moratalla N, Calleja A, Gozalez A, Perez-Mediavilla LA, Aymerich MS, Burrel MA, Santiago E. Inducible nitric oxide synthase in monocytes form patients with Graves' disease. *Biochem Biophys Res comun* 1996; 24; 226(3): 723-9.
6. Vargas F, Montes R, Sabio JM, Garcia-Estan J. Role of nitric oxide in the systemic circulation of conscious hyperand hypothyroid rats. *Gen Pharmacol* 1994; 25(5): 887-91.
7. Venditti P, De Leo T, Di Meo S. Antioxidant-sensitive shortening of ventricular action potential in hyperthyroid rat is independent of lipid peroxidation. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 25; 142(1-2): 15-23.
8. Ademoğlu E, Gökkuşu C, Yarman S, Azizlerli. The effect of methimazole on the oxidant and antioxidant system in patients with hyperthyroidism. *Pharmacol Res* 1998; 38(2): 93-6.
9. Bouszas EA, Karadimas P, Mastorakos G, Koutras DA. Antioxidant agents in the treatment of Grave's opthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 2000; 129(5): 618-22.
10. Masullo P, Venditti P, Agnisola C, Di Meo S. Role of nitric oxide in the reperfusion induced injury in hyperthyroid rat hearts. *Free Rasic Res* 2000; 32(5):411-21.
11. Moshage H, Kok B, Johannes R, Zenga H, Jansen P LM. Nitrite and nitrate determinations in plasma: A critical evaluation. *Clin Chem* 1995; 41; 6, 892-96.
12. Sinnuber RO, Yut C, Chang YT. Chareterization of the red pigment formed in the thiobarbituric acid determination of oxidative rancidity. *Food Res* 1958; 23: 626-632.

13. Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. Clin Chem 1988; 34: 497-50.
14. Sümbüloğlu V. Biyoistatistik. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fak. Biyoistatistik Bilim Dalı, 4 Basım, Ankara: Özdemir Yayıncılık LTD Şirketi, 1993; 59-67, 70-99.
15. Prem P, Parihar MS, Malini L, Pradeep KG. Starvation induced hypothyroidism involves perturbations in thyroid superoxide pigeons. Biochem Mol Biol Int 1998; 45(1): 73-83.
16. Wilson R, Buchanan L, Fraser WD, Jenkins C, Smith WE, Reglinski J, Thomson JA. Evidence for carbimazole as an antioxidant? Autoimmunity 1998; 27(3): 149-53.
17. Costantini F, Pierdomenico SD, De Cesare D, De Remigis P, Bucciarelli T, Bittolo-Bon G, Nubile G, Guagnano MT, Sensi S. Effect of thyroid function onn LDL Oxidation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18(5): 732-7.
18. Mutaku JF, Many MC, Colin I, Deneff JF, Van den Hove MF. Antigoitrogenic effect of combined supplementation wiith dl-alpha-tocopherol, beta-carotene and of dl-alpha-tocopherol alone in the rat. J Endocrinol 1998; 56(3): 551-61.
19. Rom-Bugolavskai ES, Shcherbakova VS, Komarova IV. The Effect of melatonin and mexamine on the human thyroid under in-vitro concentration. Eksp Klin Farmakol 1997; 60(4): 46-9.
20. Venditti P, Balestrieri M, Di Meo S, De Leo T. Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences, and susceptibili stress in the rat tissues. J Endocrinol 1997; 155, 19: 151-7.
21. Grabowska-Maslanka H, Janik A. The effect of antioxidants on lipid metabolism in myocardium in experimental hyperthyroxinemic conditions. Folia Med Cracov 1996; 37(1-2): 61-6.
22. Burch HB, Iahiri S, Bahn RS, Barnes S. Superoxide radical production stimulates retroocular fibroblast proliferation in ophthalmopathy. Exp Eys Res 1997; 65(2): 311-6.
23. Jeng AY, Fujimoto RA, Chou M, Tan J, Erion MD. Suppression of substance P biosynthesis in sensory neurons of dorsall root ganglio esters of potent peptidylglycine alpha-amidaating monooxygenase inhibitors. J Biol Chem 1997; 272(23): 14666-71.
24. Bals-Pratsch M, De Geyter C, Mulller T, Frieling U, Lerchi A, Pirke KM, Hanker JP. Episodic variations of prolactin, thyroid-stimulating hormones and cortisol in infertile women with subclinical hypothyroidism. Hum Reprod 1997; 12(5): 896-904.
25. Venditti P, De leo T, di MeoS. Vitamin E admnistratioon attenuates the tri-iodothyronine-induced modification electrical activity in the rat. J Exp Biol 1997; 200(pt5): 909-4.
26. Seven A, Seymen O, Hatemi S, Yiğit G, Candan G. Antioxidant status in experimental hyperthyroidism: effect of vitamin E supplementation. Clin chim Acta 1996; 9; 256(1): 65-74.
27. Durak I, Bayram F, Kavutcu M, Canbolat O, Öztürk HS. Impaired enzymatic antioxiadaant defense mechanism in cancerous human thyroid. J Endocrinol Invest 1996; 19(5): 312-5.
28. Wajdowicz A, Dabbros W, Zaczek M. Myocardial damage in thyrotoxicosis-ulltrastructural studies. Pol J Pathol 1996; 47(3): 127-33.
29. Lewinski A, Pawlikowski M, Cardinali DP. Thyroid growth - stimulating and growth-inhibiting factors. Biol Signals 1993; 2(6): 313-51.
30. Adali M, Inal-Erden M, Masullo P, Di Meo S. Effects of propylthiouracil, propranolol, and vitamin E on lipid peroxidation and antioxidant status in hyperthyroid patients. Clin Biochem 1999; 32(5): 363-7.
31. Venditti P, Daniele MC, Masullo P, Di Meo S. Antioxidant-sensitive triiodothyronine effects on characteristics of rat liver mitochondrial population. Cell Physiol Biochem 1991; 9(1): 38-52.
32. Seven A, Tasan E, İnci F, Hatemi H, Burcak G. Biochemical evaluation of oxidative stress in propylthiouracil treated hyperthyro patients. Effects of vitamin C supplementation. Clin Chem Lab Med 1998; 36(10): 767-70.
33. Venditti P, De Leo T, Di Meo S. Antioxidant-sensitive shortening of ventricular action potential in hyperthyroid is independent of lipid peroxidation. Mol Cell Endocrinol 1998; 25; 142(1-2): 15-23.
34. Konukoğlu D, Hatemi HH, Arıkan S, Demir M, Akçay T. Radioiodine treatment and oxidative stress in thyroidectomised patients for differentiated thyroid cancers. Pharmacol Res 1998; 38(4): 311-5.
35. Simon Giavarotti KA, Rodrigues L, Rodrigues T, Junqueira VB, Videlan LA. Liver microsomal parameters related to oxidative stress and antioxidant systems hyperthyroid rats subjected to acute lindane treatment. Free Radic Res 1998; 29(1): 35-42.

Yazışma adresi:

Dr. Nihayet Mehmet
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı, Malatya
E-posta: nihayet85@hotmail.com
Faks: 0422 - 34107 28

Türkiye'de verem savaşına hizmeti geçenler

Dr. Cahit Başkök

(1923, Ankara - 8.12.1983, Ankara)

Yaşamı, bilimsel çalışmaları ve bilimsel mirası

The biography, scientific studies and legacy of

Dr. Cahit Başkök (1923-1983)

one of the veterans of the fight against tuberculosis in Turkey

Çiğdem Gökçe

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İnciraltı, İzmir

Özet

Yeni bir yüzyıla girerken, tüm dünyada verem artış göstermektedir. Dünyanın en yüksek verem insidans ve prevalansı bulunan ülkelerinden biri olan Türkiye'de de, Cumhuriyet döneminde atılan olumlu adımlara karşın verem henüz kontrol altına alınamamıştır. Bu nedenle, Türkiye'deki verem savaşının büyük ustası, merhum Dr. Cahit Başkök'ü (1923-1983) şimdi anmamız uygun olacaktır. Dr. Başkök mesleğimiz üyelerinde olması beklenen tüm üstün özellikleri taşıyan seçkin bir hekimdi. Bu yazının amaçlarından biri, O'nun yaşamını ve başarılarını yeni kuşaklara tanıtmaktır. Diğer amacı ise, Türkiye'de veremle savaşa ilişkin olarak O'nun öngördüğü ve gerçekleştirilmeyi bekleyen hedefleri hatırlatarak ve önerilerini, güncel verilerin ışığında yorumlayıp, yeniden gündeme getirerek, O'nun bilimsel mirasını canlandırmaaktır.

Anahtar sözcükler: Verem, Türkiye, dispanser, biyografi

Summary

As we enter a new century, tuberculosis (TB) continues to increase world-wide. In Turkey, one of the countries with the highest TB incidence and prevalence rates, TB remains uncontrolled despite significant forward steps taken during the Republic period. It is now therefore appropriate for us to remember a great master of the fight against TB in Turkey, Dr. Cahit Başkök, (1923-1983). Dr. Başkök was a distinguished physician, with all of the elite characteristics expected to be present in members of our profession. One of the purposes of this article is to describe his life and achievements to new generations. Its other purpose is to revive his scientific legacy, by providing a reminder of his unrealized goals regarding the fight against TB in Turkey, and by re-introducing and interpreting his suggestions under the light of contemporary evidence.

Key words: Tuberculosis, Turkey, dispensary, biography

(Yıl 1982. Yeni mezun, Zorunlu Hizmet Yasası gereği Trabzon Verem Savaş Dispanseri'ne atanmış bir hekim olarak Ankara'da Refik Saydam Enstitüsü içindeki 4 No. Verem Savaş Dispanseri'ne kursa çağırılmışım. Başladığım gün, Dispanser Başhekimisi tarafından beklediğim iletilince çekinerek gittim. Hacettepe Üniversitesi'nden rotasyona gittiğimizde Başhekim çok ciddi bir 'öğretmen' izlenimi vermişti; soru sorarsa yeterli yanıt veremekten kaygılıydım.

Odasına girdiğimde O'nu, keskin bakışlı, sesi tok, işinde usta olanların özgüveniyle boyu olduğundan da uzun görünen yaşlı bir bilgeye benzetmişim. Oturmam için sessiz bir baş hareketinin ardından bir süre yüzümü inceledi. Sonra birden sertçe sordu: *"Evet, söyle bakalım. Ne öğrenmek istiyorsun sen? Niye geldin buraya?"* Uzun süre konuşmasını beklediğim ve 'ne istediğimi değil, ne bildiğimi' anlamak isteyeceğini sandığım için çok şaşırılmışım. *"Veremle ilgili her şeyi!"* diye yanıt vererek saçmaladım! Çok kızmış görünerek, *"Çocuk, o dediğini ben de, bu işin ustaları da bilmez, anlaşıldı mı? Öğretebileceğimiz kadarıyla yetineceksin!"* dedi. Sanırım o anda gözlerine bakmıyor olsaydım ilişkimiz çok farklı gelişebilirdi. Ama sesindeki gizli bir tını beni uyardı ve O'na dikkatle baktım. Gözleri muzip bir ışıkla parlıyordu. Kenarlarında, yürekte gülen insanlara yılların armağan ettiği ifade çizgileri belirginleşmişti. Birden cesaret buldum ve başımı dikleştirdim. *"O zaman öğretebileceğiniz her şeyi bilmek istiyorum. Film okumakla, hasta bakmakla yetinmek istemiyorum. Floroskopi gibi yöntemleri de öğrenmek istiyorum"* diye sıraladım. Yanıtı kısa ve çok kesin oldu: *"Olmaz! Skopi öğretmem, çünkü sen erkek değilsin!"*

Kadın-erkek eşitliğine inanan bir genç kız bu sözlere nasıl tepki verebilirdi? Belki tepkim gereğinden de sert oldu ve O'na *"Sizin gibi düşünmüyorum. Tıp Fakültesi'ndeki eğitimimizde kız-erkek farkı yoktu. Erkek meslektaşlarıma ne öğretirseniz onu öğrenmek istiyorum. Öğretmeyecekseniz niye sordunuz? Lütfen beni iyi bir dispanser hekimi olarak yetiştirin. Hastalarımı mahcup etmeyin"* diye yanıt verdim.

Başhekim birden gülmeye başladı. *"Tamam işim bitti. Bana hiç bir şey öğretmeyecek. Ben de yanlış tanıları koyup, yanlış sağıaltımler yapıp, insanlara zarar vereceğim"* diye düşünürken, O, gülmekten gözleri yaşarmış halde,



Resim 1. Dr. Cahit Başkök (1923-1983)

"Çocuk sana yapamazsın diyen mi oldu? Ben sana skopi öğretmem dedim, öğrenemezsin ya da yapamazsın demedim. Neden biliyor musun? Anne olacakları için hanımları korumamız gerek, anlaşıldı mı? Ama biliyor musun, seni sevdim. İçinde ateş var. Senden iyi bir dispanser hekimi çıkabilir. Hastalarına mahcup olmayacak hale geleceksin, merak etme. Ama çok yorulacaksın, haberin olsun. Yarın arşivde beni bekle" dedi. Olanlara inanamayarak odasından çıktım. Bir an için eski kafalı ve aksi bir insan sanmak yanılığını yaşadığım kişinin gerçek yüzünü görmeye yeni başlıyordum.)

Bu anımı paylaşmayı, O'nun kişiliğini çok iyi yansıtmayı nedeniyle uygun gördüm. O, eşine güç rastlanan alçakgönüllülükte, hastalarının yanı sıra, yanında çalışanları da korumayı ilke edinen, deneyimsiz bir meslektaşının içindeki öğrenme ateşini görebilen bir bilge, bir usta, bir üstün insandı. O, gerçek bir beyefendiydi. O, **Cahit Başkök**'tü. O, benim hocamdı (Resim 1).

Tıpkı söz verdiği gibi, Cahit Hoca günler boyu bana Hıfzısıhha'nın film arşivlerindeki yüzlerce filmi tek tek gösterdi, teorik dersler verdi, konular hazırlattırdı, sınavlar yaptı. Hazır olduğuma inanınca benimle hasta baktı. Trabzon'a döndükten sonra da, ne zaman yardıma gereksinim duysam, bir telefon kadar yakınımdaydı. Ertesi yıl beni yanına aldı. Yaşamının sonuna dek onunla birlikte çalışmak onuruna eriştim.

Cahit Başkök'ün ölümü, onu sevenleri şaşırtmamalıydı belki, çünkü sağlığını hiçe sayarak verem savaşını omuzladığının bilincindeydik. Ama yine de gidişi, koca bir çınarın aniden yıkılışı gibi oldu. Benim gözümde, O'nun ölümüyle, bugün adını taşıyan Dispanser'in ışıkları soldu sanki, yokluğunun hüznüne büründü. İç Hastalıkları Uzmanı olmamda, her hastaya geniş açıyla bakan Cahit Başkök'ün etkisi büyüktür. Ancak biliyorum ki, O'nunla çalışma olanağını elde edenlerin "verem" konusunda ilgisi hiç azalmadı. O, bizden bunu bekledi.

Cahit Başkök akademik kariyer yapmamayı seçmişti. O'nun tutkusu, Verem Dispanserlerini geliştirmekti. Ne verem savaşından ayıracak zamanı olmuştu akademik kariyer için, ne de ünvanlara merakı. Ama O, en büyük hocalardan biriydi. Yüzlerce hekime başta verem olmak üzere akciğer hastalıklarının önemini, tanı ve sağaltımını öğretmekle kalmadı. Çok daha önemlisi, hem insanca yaşamının, hem de inandıkları uğruna, yaşadığı sürece savaşmanın örneğini verdi.

Yeni bir yüzyıla girerken tüm dünyada verem artışa geçerek (1), verem savaşının ustalarından yeniden ders almamızı gerektirecek boyutlara varmıştır. Göçler, veremin tırmanmasını tek başına açıklamaya yetmemekte (2), HIV salgını (3), fakir, evsiz ya da yaşlı nüfusun artışı gibi etkenler de rol oynamaktadır (4,5). Gelişmiş ülkelerde bile olguların izleminde güçlükler sürmekte, sağaltımı terk oranları yüksekliğini korurken (6), veremden ölüm oranları artmaktadır (7).

Verem ülkemizde de kontrol altına alınamamış olup, güncel olarak ta milier ve menenjit formları görülmektedir (8,9). Bu ürkütücü veriler nedeniyle, Türk verem savaşının çok saygın bir emektarını, Dr. Cahit Başkök'ü şimdi anmamız uygun olacaktır.

Yazımın amaçlarından biri, mesleğimize yakıştırılan tüm erdemleri kişiliğinde barındıran bu büyük ustayı yeni kuşaklara tanıtmaktır. Diğer amacı ise, O'nun veremle savaşta başarı için ulaşılmasını gerekli görüp, miras bıraktığı hedefler açısından varolan durumu özetledikten sonra, önerilerini güncel verilerin ışığında yorumlayarak yeniden gündeme getirmektir.

Dr. Cahit Başkök'ün Kısa Yaşam Öyküsü

Cahit Başkök, 1923 yılında Ankara'da dünyaya geldi. Babası Tekel Memuru Mustafa Rakım Bey, annesi Huriye Hanım'dı. Başkalarına esin ve umut veren insanların

efsaneleştirilmesine ilginç bir örnek, Cahit Başkök'ün annesinin yaşamını yitirşinin vereme yorumlanmış olmasıdır (10). Annesi gerçekten de genç yaşta ve kendisi daha 7 yaşındayken ölür, ancak nedeni kardeşinin doğumuyla ilgilidir. Bununla birlikte, annesinin ölümünün Cahit Başkök'te kalıcı izler bıraktığı doğrudur; bu üzücü olay O'nu hekim olmanın önemine inandırır (11).

İlkokulu Ayaş'ta bitiren Cahit Başkök, babasının memur oluşu nedeniyle, Eskişehir, Ankara, Bursa ve Kastamonu illerini dolaşarak, her yıl başka bir akrabanın yanında, yoksulluğa inat, üstün başarılarla orta öğrenimini bitirir (11). Üniversiteyi Devlet Bursu yardımıyla okur. 1947 yılında Nebahat Hanımefendi ile evlenir. İki kız ve bir erkek çocukları olur.

Ölümünden sonra eşi ve çocuklarının hazırladığı yazı hem gurur, hem de hüznle doludur (11). Dr. Başkök'ün kişiliğine ışık tutmak için, anılarla ve sözlerinden alıntılarla süslenen güzel ve aynı derecede düşündürücü yazılarında, ailesi, Devlet Bursu konusunda bir anılarından söz eder: Eşinin babası, bursunu ödemeyi önerdiğinde, Dr. Başkök devlete olan borcunu hizmetle ödemesi gerektiğini belirterek öneriyi reddeder (11). Böylece Başkök ailesinin Türkiye'nin çeşitli yerlerindeki zorunlu hizmet yılları başlar.

Dr. Başkök 1948-1952 arasında Cumhuriyet döneminin verem ölçüsünde önemli bir diğer sağlık savaşı alanı olan sıtma savaşında görev alır. İlk görev yeri İstanbul Sıtma Savaş Emrindedir (11). Deniz Kuvvetleri'ndeki yedek subaylığı sonrasında ülkenin pek çok yerinde çalışır. Gerektiğinde, Edirne Lalapaşa'da olduğu gibi, bir ahır temizleyip, yoktan revir yaratır (11).

1952-1955 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Göğüs Hastalıkları onursal asistanı olur (10). Bu dönemde, bir özelliğiyle öne çıkmaya başlar: Eşi ve çocuklarının ifadesiyle, '*Haksızlığa karşı koymak ve ne şartlar altında olursa olsun sonuna kadar savunmak*' (11). Çok saygı duyduğu hocalarına bile inandıklarını savunmak adına karşı çıkabilmesi O'nu farklı kılar. Dostu Prof. Dr. Nezihe Enacar, Dr. Başkök'ü '*Hiç kimseye ödün vermeyen, inandığını savunan dürüstlüğü ile haksızlıklara karşı çıkarken kırıcı olmaktan bile kaçınmazdı*' sözleriyle tanımlar (12).

Meslek yaşamının başından itibaren Cahit Başkök kürsülerden çok, eylem ve hizmet adamıdır. PTT'nin yanı sıra, Ankara Merkez Cezaevi'nin de hekimliğini yürüttüğü dö-

nemde (1954-1957) gardiyansız olarak koğuşlara girmesi ve mahkumlar tarafından çok sevilmesi (11), O'nun güçlü kişiliğini ve yüreklerde hep yankısını bulan önyargısız tutumunu yansıtan göstergelerdir.

Vereme ilgisi de Cezaevi yıllarında başlar; 1955 yılında **Ankara Cezaevlerinde Tüberküloz** başlıklı ilk raporunu hazırlar (11). 1957-1960 yılları arasında Ankara Verem Savaşı Dispanseri Tabibi olarak çalışır. Böylece, daha sonra başına geçeceği Türk Verem Savaşı'na, başlangıçta bir nefer gibi katılmış olur.

1959'de Fransa ve Tunus'ta, 1964'de Çekoslovakya ve Danimarka'da verem konusunda incelemeler yapar (11). 1960-1971 yılları arasında, Hıfzısıhha Okulu öğretim hizmetlerinde görev alır ve Müdür olarak çalışır (11). Muayenehanesine gelen yoksul hastalardan ücret almak yerine onlara yardım yapmasıyla ün kazanır.

1971 yılında yapılan çağrılarını kıramayarak muayenehanesini kapatır ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Toplum Hekimliği ve Halk Sağlığı Bölümü'nde Öğretim Görevlisi olur.

Öğretim Görevlisi olarak çok sayıda hekimin yetişmesinde emek veren Dr. Cahit Başkök, 1982-1983 yıllarında Hıfzısıhha Okulu'nda Göğüs Hastalıkları Uzmanı olarak çalışır (11). Kanımca, verem savaşına daha iyi omuz verebilmek için Hıfzısıhha'ya döner. Dönüş kararında Hacettepe'deki eğitim sisteminde beklediği gelişmeyi görmemesinin rolü olduğu da öne sürülmüştür (13).

Haziran 1983 yılında Dr. Cahit Başkök, Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı'na vekaleten (!) atanır (11). Atama vekillik etmek üzeredir ama, O yaşamında hiçbir görevi vekaleten üstlenmemiş, hep tüm varlığı ve asaletiyle yüklenmiş bir sağlık savaşçısıdır. Yıllardır bildiği aksaklıkları bu kez verem savaşının en tepesindeki kişi olarak daha yakından görmek ve düzeltmek için çabalamak O'nu yorar (10). Ülkenin pek çok yöresindeki incelemeleri çok kaygı vericidir (10). Sorunlar çok, olanaklar kısıtlı, sesini duyanlar azınlıktadır.

İlk myokard infarktüsü Ağustos 1983'de olur (10) ama O, ısrarla çalışmayı sürdürür.

11 Ekim 1983'de Sağlık Bakanlığı'nda Türkiye'de verem savaşı ile ilgili yeni önlem ve yöntemleri tartışmak için düzenlenen toplantının son konuşmacısıdır (10). Bu son konuşmasını, "... Ben de sizin gibi camdan seyrederken

pembe görüyordum ortalığı, ama direksiyon başına geçince iş çok acı. Teşkilat çökmüş değil, kokmuş arkadaşlar... Ben izninizi alabilir miyim Sayın Bakan'ım" sözleriyle noktalar (14). Yorgun ve zamanının, düşlediklerine yetmeyeceğini bilmenin üzüntüsüyle dolu olduğu konuşma metninden anlaşılmaktadır. İzin istemesi göstermelik değildir. Aynı gece yeni bir infarktüs ve kalp yetmezliğiyle hastaneye kaldırılır (10). Dr. Başkök'ün dostu ve hocası Prof. Dr. Selahattin Akkaynak'ın "... bu toplantı ve konuşma ile de Cahit, görev uğruna, verem savaşı yolunda kendini feda etti" sözleri (10), o acı günün en doğru özetidir.

Ölümünden bir gün önce, eşine "... vatanıma ... görevimi bitirmeden gidiyorum, hakkını helal et" diyen (11) Dr. Cahit Başkök'ün haksızlıklarla, verem ve sıtma başta olmak üzere ülkenin sağlık sorunlarıyla kişisel savaşı 8 Aralık 1983'de biter (10).

Dr. Cahit Başkök'ün ölümüyle Türk verem savaşı en özverili tutkunlarından birini yitirir. Ama O, kaçınılmazı görerek, gerek 1955-1983 arasında yayınlanan 42 kitapçık ve makalesinde (11), gerekse son bilimsel konuşmasında (14) başta verem olmak üzere Türkiye'de sağlık sorunlarıyla savaşta başarı için ulaşılabilecek gereken hedefleri miras bırakır. Dr. Cahit Başkök'ün bilimsel mirasını içeren 11 Ekim 1983 tarihli son bilimsel konuşmasının çözümlenmiş bant metni (14), ölümünden sonra O'nun anısına yayınlanan Tüberküloz ve Toraks Dergisi Ocak-Mart 1984 sayısında yer alır.

Dr. Cahit Başkök'ün görüşlerinin ışığında, Türkiye'de Verem Savaşına ilişkin geliştirilmiş çözüm önerileri

Özgün konuşma stiliyle, yer yer nükte, yer yer sitemle karışık olarak görüşlerini dile getirdiği son resmi konuşması (14), kanımca, Dr. Cahit Başkök'ün bilimsel mirasını özet olarak içermesi nedeniyle, meslektaşlarına bir armağan özelliğindedir. Öz eleştiriyile başlayan söz konusu konuşması, eleştiri ve önerilerle sürer.

Cahit Başkök'ün öngördüğü hedeflerin çoğu hala gerçekleşmemiş olup, eleştirileri güncelliğini korumaktadır. Dahası, Türkiye'de verem savaşı kimi açılardan O'nun bıraktığından da geriye düşmüştür. Bu nedenle O'nun son bilimsel konuşmasından alıntılar yaparak, eleştiri ve hedeflerini belirtmeyi uygun buldum. Aşağıda, Dr. Baş-

kök'ün veremle savaşta başarı için çözümlenmesini gerekli gördüğü her sorun açısından günümüzde varolan durum özetlendikten sonra, O'nun önerileri, gerekli kimi açıklama, yorum ve eklemelerle, sunulmuştur. Dr. Başkök'ün son bilimsel konuşmasında (14) üzerinde yoğunlaştığı konular şunlardır:

1) Dispanserlerdeki tanı yanlışlıkları: Dispanserlerde % 30'dan az olmamak üzere tanı yanlışları olduğunu belirtir. Hıfzısıhha'da pratisyen hekimlere verilen uyum kurslarının yetmediğini belirtir ve hastanesi bulunan il ve ilçelerde dispanser ve hastane hekimlerinin 'ortak konseyler' oluşturmasını önerir. Çorum'daki pilot uygulamayı dile getirir. Dahası, Verem Dispanserlerinin Tıp Fakülteleri ile, araştırma ve eğitimi de içermek üzere her konuda işbirliği yapmasını önerir. Hacettepe'deki çalışmalarını örnek verir.

Bugünkü durum ve geleceğe dönük öneriler: Dr. Başkök'ün ölümünden beri geçen 17 yılda Verem Savaş Dispanserleri-Üniversiteler işbirliği yaygın, güçlü ve yeterli bir biçimde gerçekleştirilememiştir. Bu konuda kimi umut verici çalışmalar yapılmıştır. Örneğin, İzmir'de bu yıla dek 3 yıl boyunca Dokuz Eylül ve Ege Üniversiteleri ile Tepecik Göğüs Hastanesi, İl Sağlık Müdürlüğü ve Verem Savaş Dispanserleri arasında hem ortak konseyler düzenlenmiş, hem de 'İzmir Tüberküloz İl Danışma Kurulu' adı altında ortak bilimsel eğitim çalışma ve toplantıları yürütülmüştür. İstanbul'da da Prof. Dr. Zeki Kılıçaslan öncülüğünde konseyler yapılmaktadır.

Ancak, Cahit Başkök'ün öngördüğü, ülke genelinde Verem Dispanserleri ile Göğüs Hastalıkları ve Üniversite Hastanelerinin bir bütünün parçaları olarak işlev görmesidir. O'nun adına yayınladığımız bir pilot çalışmada, Üniversite-Dispanser işbirliğinin hem daha iyi hizmetlerin üretilmesine, hem de tarafların bilgi ve deneyiminin artması ve paylaşılmasına olanak verdiği görülmüştür (15).

Dr. Başkök'ün son konuşmasında saklı kalan ve önerdiği işbirliğinin asıl amacını oluşturan, yanındakilerle sık sık paylaştığı bir özlemi vardı: O, bir gün veremin tümüyle silineceğini ve Verem Dispanserlerinin üniversitelerle uyumlu çalışan Göğüs ve Kalp Hastalıkları Erken Tanı ve Tedavi Merkezleri olacağını öngörürdü. Yukarıda sözü edilen pilot çalışmamızda, dispanserlerin O'nun düşündüğü çerçevede çalışmasının olası yararları ortaya çıkmıştır (15). Ülkemiz genelinde, göğüs ve kalp hasta-

lıklarına dönük tanı ve sağaltım hizmetlerinin, Cahit Başkök'ün gösterdiği doğrultuda en kısa zamanda yeniden koordine edilmesi ve dispanserlerin personel ve teknik olanaklarından daha iyi yararlanması, verem kadar, diğer akciğer ve kalp hastalıklarının tanı, sağaltım ve izlemine önemli katkı sağlayacaktır.

2) Verem savaşının sosyalleştirilmesi ve genel sağlık hizmetlerine entegrasyonu: Dr. Başkök, entegrasyonun gereğini, özellikle büyük aksamalar gördüğü BCG uygulamalarına getirebileceği katkıyı belirtir. Etimesgut ve Çubuk'taki pilot uygulamaları örnek verir. Öncelikli hedefi Dispanserler ile, Ana Çocuk Sağlığı Merkezleri işbirliğinin sağlanmasıdır. "Bunun dışında, Er Eğitim Merkezleri ile Üniversiteleri de ele geçirmek zorundayız" sözleri ise, 'eylem adamı' oluşunun yansımalarıdır. Amacı, sonunda Üniversitelerin de içinde olduğu bir büyük ağ içinde Dispanserlerin en iyi hizmeti vermesidir.

Bugünkü durum ve geleceğe dönük öneriler: Günümüzde, ülkemiz genelinde O'nun öngördüğü anlamda entegre sağlık sistemi varlık kazanamamıştır. Ancak olumlu bir gelişme olarak, 2 aylıkken uygulanan ilk BCG aşısının AÇS Merkezleri ve Sağlık Ocaklarında yapılması kural olarak yerleşmiştir.

3) BCG'nin doğru uygulanması: Dr. Başkök son konuşmasında BCG'nin uygun yöntemle ve zamanında yapılmasının önemini ısrarla vurgular. Aşı tekrarlarına gerek olduğunu belirtir.

Bugünkü durum ve geleceğe dönük öneriler: Zaman Dr. Başkök'ü haklı çıkarmış, yenidoğan döneminde yapılan BCG'nin santral sinir sistemi veremine karşı yeterli koruma sağlamadığı gösterilmiştir (16). Olumlu bir gelişme olarak, ülkemizde Dr. Başkök'ün önerisi doğrultusunda, yenidoğan ve ilkököl döneminde olmak üzere iki kez BCG uygulanması kuralı benimsenmiştir. Buna karşın, Cumhuriyet'in ilk yıllarındaki çok başarılı aşılama kampanyalarının yerini, bugün, aşı için bekleme sıraları almıştır. Ayrıca, sakıncalı olabileceği (17) ve PPD testinin sonucunu etkileyeceği yönündeki kaygılar, BCG aşısına verilen önemi azaltmıştır.

Oysa ki, yüksekliğini koruyan verem prevalansımız, ülkemizde BCG gereksiniminin sürdüğünü göstermektedir. Gelişmiş Avrupa ülkelerinde BCG aşısı uygulanılmakta (18) ve sağlık personelinin koruyucu etkisi olabileceği de düşünülmektedir (19). Daha iyi aşılarla gereksinim

olmakla birlikte (20,21), yeni aşilar geliştirilip kullanıma girene dek, ülkemizde de BCG uygulanmaya devam edilmelidir. Nitekim BCG ile etkin immün yanıt elde edilebilmektedir (22). BCG ya da yeni verem aşilarının ülkemizde üretilmesi en iyi çözüm olacaktır.

4) PPD testi sonuçlarına göre aşı, sağaltım ve aile taraması yapılması: PPD testinin daha sık uygulanması, test sonuçlarına göre aşı, koruyucu sağaltım ve aile taraması yapılmasının yaygınlaştırılması da Dr. Başkök'ün belirttiği hedefler arasındadır. Öne sürdüğü çözümler yine entegrasyonda saklıdır.

Bugünkü durum ve geleceğe dönük öneriler: Yeni bir yüzyıla girişimize karşın bu hedeflere de varılamamıştır. Bunun en önemli nedeni, sağlık hizmetlerinin entegre bir bütün haline getirilememiş olmasıdır. Verem olgularının Dispanserlere bildirimini de çok yetersiz olduğundan, hastalığın yayılmasını sınırladığı bilinen yöntemlerden yararlanılamamaktadır. Oysa ki, PPD testinin erken tanıda BCG'li olgularda bile yararlı olduğu gösterilmiştir (23). Veremin epidemiyolojik açıdan gözetimi Avrupa çapında iyileştirilmeye çalışılırken (24), PPD uygulamalarına ve hasta ailelerinin taranması çalışmalarına ülkemizde de hız verilmelidir.

5) Hizmetlerin bedellerine göre etkinliklerinin gözletilmesi: Sağlıkla ilgili hizmetlerin bedellerine göre etkinliklerinin yeterli olmasına önem veren çağdaş anlayışı ('cost-effectivity' kavramını) Dr. Başkök daha 1983'de ortaya koymuştur. Son bilimsel konuşmasında yer alan, "... Rastgele tarama yaptırmıyorsam, devletin imkanlarını israf ettirmemek ve nerede gerçek tüberküloz bulunuyorsa devletin imkanlarını oraya teksif etmek içindir. Anlaşıldı mı?" sözleri, amacını özetler ve ne kadar ileri görüşlü olduğunu kanıtlar. Kaynakların verimli kullanımını hedefler. Yalnızca tetkik ve ilaç bedellerini değil, çok az sayıda hastası olan Dispanserlerde atıl duran personelin ücret bedellerini de gündeme getirir. Çözüm için yine entegre genel sağlık hizmeti sistemi ve planlamanın gereğine değinir.

Bugünkü durum ve geleceğe dönük öneriler: Henüz ülkemizde ne verem, ne de diğer sağlık hizmetlerinin bedel-etkinlik değerlendirmeleri yapılarak planlanması ve yürütülmesi hedeflerine de varılamamıştır. Örneğin O'nun yararsızlığına işaret ettiği işyeri taramaları devam etmektedir. Buna karşılık, yakınması olanların değerlendirilmesi,

hastaların yakın çevrelerinin taranması çalışmaları son derece yetersizdir.

6) Vereme ilişkin kayıt ve istatistiklerin yetersizliği: Dr. Başkök'ün son uyarısı kayıt ve istatistiklerle ilgilidir. İstatistiklerdeki yetersizliğin yapılan doğru ve yanlışların ayırt edilmesini nasıl engellediğini vurgular.

Bugünkü durum ve geleceğe dönük öneriler: Bilgisayarların yaygınlaşmasına ve diğer teknik ilerlemelere karşın, 1982'den beri ülke genelinde verem prevalansı istatistikleri güncelleştirilememiştir.

Bu konuda da Cahit Başkök tarafından öngörülen hedeflere varılamamıştır. Türkiye'deki verem sorununun gerçek boyutlarının ortaya çıkarılabilmesi ve geleceğe dönük çözüm planlarının oluşturulabilmesi için en kısa zamanda verem istatistiklerinin güncelleştirilmesi zorunludur.

Sonuç ve Önerilerin Özeti

Yeni bir yüzyılın başında, verem ülkemiz ve dünya için ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Çözüm ararken, veremle savaşa yaşamını adayan Dr. Cahit Başkök'ü sevgi, saygı ve minnetle anmanın ötesinde, O'nun önerilerini bir miras gibi görerek, yeniden ele almalı ve gerçekleştirmek için güncel koşul ve olanaklardan yararlanarak çalışmalıyız.

Verem sorununun çözümü için kurumlar arası işbirliğine gereksinim büyüktür. Verem Dispanserleri, kendi bölgelerindeki ya da en yakın Göğüs Hastalıkları ve Üniversite Hastaneleri, AÇS Merkezleri ve Sağlık Ocakları ile bir bütün olarak görülmeli ve gereken yasal düzenlemeler yapılmalıdır.

Gerek çalışanları, gerek araç-gereçleri açısından, Verem Dispanserlerinden daha çok yararlanılmalıdır. Ellerindeki olanaklar daha iyi kullanılır ve gelişmiş sağlık merkezlerinin desteğini alarak çalışır duruma getirilirse, Dispanserler yalnızca verem değil, tüm göğüs ve kalp hastalıklarının tanı ve sağaltımına önemli katkılarda bulunabilirler. Verem Savaş Dispanserlerinin birer '**Kalp ve Akciğer Hastalıkları Erken Tanı ve Tedavi Merkezi**' haline gelmeleri sağlanmalıdır.

Çözüm için en ustasından, en yenisine, ülkemizdeki sağlık görevli ve yetkilileri, Verem Savaş Dispanserlerinin çağdaş beklentilere uygun olarak, daha etkin ve yararlı çalışması için el ele vermelidir. Böylelikle, pek çok hekimin

yüreğinde verem savaşının ateşini tutuşturan büyük insan ve hekim, Dr. Cahit Başkök'ü anmamız daha da anlam kazanacaktır.

Teşekkür: Değerli katkıları nedeniyle, Sayın **Nebahat Başkök** Hanımefendiye; Türkiye'de verem savaşının

güncel durumu konusunda bilgilerinden yararlandığım Sayın **Prof. Dr. Eyüp Sabri Uçan** ve Sayın Dr. **Serpil Özteke**'e; ve Dr. Başkök'ün yaşamıyla ilgili bilgileri toplama yardım eden Sayın Doç. Dr. **Şeref Özkara**'ya teşekkür ederim.

Kaynaklar

1. Fiorani CM, Tiberi R. Tuberculosis today: evolution of a disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1998; 2(1): 3-9.
2. Borgdorff MW, Nagelkerke N, van Soolingen D, de Haas PE et al. Analysis of tuberculosis transmission between nationalities in the Netherlands in the period 1993-1995 using DNA fingerprinting. *Am J Epidemiol* 1998; 147(2): 187-95.
3. Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23(1): 75-80.
4. Tocque K, Regan M, Remington T, Beeching NJ et al. Social factors associated with increases in tuberculosis notifications. *Eur Resp J* 1999; 13(3): 541-5.
5. Davies PD. The effects of poverty and ageing on the increase in tuberculosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54(2): 168-71.
6. Zellweger JP, Coulon P. Outcome of patients treated for tuberculosis in Vaud County, Switzerland. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(5): 372-7.
7. de Meer G, van Geuns HA. Rising case fatality of bacteriologically proven pulmonary tuberculosis in the Netherlands. *Tuberc Lung Dis* 1992; 73(2):83-6.
8. Gürkan F, Boşnak M, Dikici B, Boşnak V et al. Miliary tuberculosis in children: a clinical review. *Scand J Infect Dis* 1998; 30(4): 359-62.
9. Gökçe Ç, Kılıç SS, Müngen B, Güvenç H et al. Comparison of children and adults with tuberculous meningitis in Elazığ, Turkey. *J Trop Pediatr* 1992; 38: 1-3.
10. Akkaynak S. Dr. Cahit Başkök'ün anısına. *Tüberküloz ve Toraks* 1984; 32(1): I-III.
11. (Dr. Cahit Başkök'ün) Eşi ve Çocukları. Rahmetli Dr. Cahit Başkök'ün biyografisi. *Tüberküloz ve Toraks* 1984; 32(1): XII-XVI.
12. Enacar N. Cahit Başkök için. *Tüberküloz ve Toraks* 1984; 32(1): XVII.
13. Fişek NH. Cahit'in ardından. *Tüberküloz ve Toraks* 1984; 32(1): XVIII.
14. Başkök C. Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı başkanlığında Türkiye'de veremle ilgili olarak düzenlenen danışma toplantısına katkı konuşmasının metni. *Tüberküloz ve Toraks* 1984; 32(1): IV-XI.
15. Gökçe Ç, Gökçe Ö, Erdoğan Z, Arısoy E et al. Problems in running a tuberculosis dispensary in a developing country: Turkey. *Tubercle* 1991; 72: 268-76.
16. Güler N, Öneş Ü, Somer A, Salman N et al. The effect of prior BCG vaccination on the clinical and radiographic presentation of tuberculous meningitis in children in İstanbul, Turkey. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(11): 885-90.
17. Karnak I, Şenocak ME, Büyükpamukçu N, Göçmen A. Is BCG vaccine innocent? *Pediatr Surg Int* 1997; 12(2-3): 220-3.
18. Plotkin SA. Vaccination against the major infectious diseases. *C R Acad Sci III* 1999; 322(11): 943-51.
19. Raitio M, Tala E. Tuberculosis among health care workers during three recent decades. *Eur Respir J* 2000; 15(2): 304-7.
20. Brennan MJ, Collins FM, Morris SL. Propelling novel vaccines directed against tuberculosis through the regulatory process. *Tuberc Lung Dis* 1999; 79(3):145-51.
21. Hess J, Kaufmann SH. Development of novel tuberculosis vaccines. *C R Acad Sci III* 1999; 322(11): 953-8.
22. Hoft DF, Kemp EB, Marinaro M, Cruz O et al. A double-blind, placebo-controlled study of mycobacterium -specific human immune responses induced by intradermal bacille Calmette-Guerin vaccination. *J Lab Clin Med* 1999; 134(3): 244-52.
23. Lao LY, De Guia T. Tuberculin skin testing: determinants and reaction. *Respirology* 1999; 4(3): 311-7.
24. Schwoebel V, Antoine D, Veen J. Surveillance of tuberculosis in Europe. *Med Arh* 1999; 53 (3 Suppl 1): 9-10.

Yazışma adresi:

Dr. Çiğdem GÖKÇE
1742 Sokak No: 26 / 5
Karşıyaka, İzmir
Tel ve Fax: 0232-3817422
e- mail: gokceo1@superonline.com

Türkiye'de Kanser Savaşına Hizmeti Geçen Kurumlar

BALIKESİR VEREM VE KANSERLE SAVAŞ VAKFI ve BALIKESİR KANSERLE SAVAŞ DERNEĞİ

85 yıllık yaşamını son gününe dek sosyal hizmetlerle geçiren emekli öğretmen VEÇHİ ERSUN'un Balıkesir Veremle Savaş Derneği Başkanlığı sırasında diğer arkadaşları ile (kendi deyişi ile) "1972 yılında, muhterem Prof. Bedii GORBON merhumun ısrarıyla" kurduğu Balıkesir BALIKESİR KANSERLE SAVAŞ DERNEĞİ ve bu iki dernekle 22 hayırsever Balıkesir'inin 1983 yılında kurduğu BALIKESİR VEREM VE KANSERLE SAVAŞ VAKFI, kardeş kuruluş ilişkisi içinde aşama aşama hizmetler vererek bugünlere gelmiştir.

Kanserle Savaş Derneği'nin güçlenmesinde ve hizmetlere katkılarında, bayanlardan oluşan sosyal komitenin olumlu çalışmaları çok önemli bir yer tutmaktadır.

Balıkesir Kanserle Savaş Derneği ve Balıkesir Verem ve Kanserle Savaş Vakfı'nın ortak çalışmaları sonucu 1991 yılı başlarında oluşturulan KANSER ERKEN TANI VE KONTROL MERKEZİ'nde 11 Genel Cerrahi Uzmanı, 2 Patoloji Uzmanı ve 1 Kadın Doğum Uzmanı hekim arkadaşlarımızın çalışmaları ile meme ve kadın genital sistem kanserleri erken tanı tarama çalışmalarına başlanmıştır.

Güncel olarak bu çalışmalara 13 Genel Cerrahi Uzmanı, 2 Patoloji Uzmanı ve 1 Kadın Doğum Uzmanı hekim arkadaşımızla devam edilmektedir.

Vakfın sahip olduğu, şehir merkezindeki 250 m²'lik 4 katlı binanın tahsis edilen bir katında haftanın 4 günü yürütülen Kanser Erken Tanı ve Kontrol çalışmalarına ek olarak 1997 yılından buyana Cuma günleri ve örnekleme yöntemi uygulanamk suretiyle köy taramalarına başlanmıştır.

Erken tanı edildiğinde yaşamın uzatılabildiği bu amansız hastalığa karşı Vakfımız ve Derneğimizin Kanser Erken Tanı ve Kontrol hizmeti yanında, açıklamalı broşürler ve video görüntüleri destekli, kanser konusunda vatandaşlarımızı uyarma ve bilinçlendirme çalışmalarımız devam etmektedir.

Vakfımız ve Derneğimizin yalnız kendi olanakları ile ve ücretsiz olarak halka sunduğu bu hizmetlerden yararlanmak üzere vatandaşlarımızın büyük ilgi gösterdiği gözlenmektedir.

Hizmetlerimizin başladığı günden bu yana, her yıl artmak suretiyle 7640 vatandaşın kontrolleri yapılmış, 1'i köy taramalarında olmak üzere 27 meme kanseri; yine 3'ü köy taramalarında olmak üzere 9 servik kanseri olgusu saptanmıştır.

Merkezimizin şimdilik tanısıl amaçlı çalıştığından saptanan hastaların bağlı buldukları sosyal güvenlik kuruluşuna başvurmaları sağlanarak olgular izlenmektedir.

Vakfımızın ve Derneğimizin yeterli mali güce kavuşturulması ile ilerideki hedefimiz olan Balıkesir Onkoloji Hastanesinin kazandırılması çalışmalarımıza da şimdiden başlanmıştır. Saygılarımla.

Dr. Engin Uzgören

Balıkesir Verem ve Kanserle Savaş Vakfı Başkanı

6. İzmir Güncel Tıp Günleri'nin ardından

Türkiye Ekopatoloji Dergisi tarafından düzenlenen, 6. İzmir Güncel Tıp Günleri (3. Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Kursu), 15 Aralık 2000 Cuma günü E.Ü. Atatürk Kültür Merkezi-Tiyatro Salonu (Konak-İzmir)'nda yapıldı.

Programdaki konuşmacılar, TİİAB konusunda deneyimli ve yıllardır bu konuda çalışan ve bir kısmı İzmir dışından özveride bulunarak gelen bilim adamlarıdır. Aşağıdaki programda yer alan bu konuşmacılara candan teşekkürlerimizi sunuyoruz.

I. Bölüm:

Prof. Dr. Taylan Kabalak (E.Ü. T. F. Endokrinoloji)
Prof. Dr. Ömer Harmancıoğlu (D.E.Ü. T. F. G. Cerrahi)
Prof. Dr. Kamil Kumanlıoğlu (E. Ü. T. F. Nükleer Tıp)
Doç. Dr. Enis İğci (D. E. Ü. T. F. Radyodiagnostik)

II. Bölüm

Pof. Dr. Özden Günel (E. Ü. T. F. Patoloji)
Prof. Dr. M. Şerefettin Canda (D. E. Ü. T. F. Patoloji)
Doç. Dr. Ümit Bayol (SSK Tepecik Hast. Patoloji)

III. Bölüm

Prof. Dr. Gamze Mocan Kuzey (H. Ü. T. F. Patoloji)
Prof. Dr. Nadir Paksoy (Serbest Sitopatoloji)
Prof. Dr. Müge Tunçyürek (E. Ü. T. F. Patoloji)
Dr. Gürcan Vural (Serbest Sitopatoloji)

İzmir'de 3. kez düzenlenen TİİAB Kursu'na Türkiye'nin 11 ayrı kenti'nden ve 22 ayrı hastaneden gelen ve 26'sı İzmir dışından olmak üzere toplam 106 kişi katılmıştır. Bunların 42 si 10 değişik Üniversiteden (İzmir, Manisa, Adana, Mersin, Denizli, Eskişehir, Diyarbakır, Malatya, Antalya, Sivas), 42'si SSK Hastanelerinden (SSK Tepecik Hastanesi, SSK Bozyaka Hastanesi), 22 si de Devlet Hastaneleri ve Sağlık Ocaklarından katılan hekimlerdir. Ençok katılım olan hastaneler sırasıyla şöyledir: SSK Tepecik Hast., SSK Bozyaka Hast., İzmir Atatürk SS Eğitim Hast., CBÜTF, DEÜTF, EÜTF, ÇÜTF, PKÜTF. Katılımcılara, tüm oturumlara katılma koşulu ile "Katılım Belgesi" verilmiştir.

6. İzmir Güncel Tıp Günleri'nin açılışı, DEÜTF Dekanı Sayın Prof. Dr. Şebnem Özkan tarafından yapılmış ve Sayın Prof. Dr. Kürşat Kutluk "Solo gitar dinletisi" sunmuştur. Ayrıca açılış törenine, DEÜTF önceki Rektörü Prof. Dr. Fethi İdiman, İzmir İl Millî Eğitim Müdürü Zeki Bilgin İnanlı, yardımcısı M. Muhtar Canda, SSK Bozyaka Hast. Başhekim Yard. Dr. Güner Uçar, Resim Heykel Müzesi Müd. Yard. Halime Coşkun, Prof. Dr. Tarık Günbay, Prof. Dr. Yıldız Erhan, Prof. Dr. Gül Yüce, Prof. Dr. Galip Köse, Prof. Dr. Egemen İdiman, Prof. Dr. Nedim Çakır, Prof. Dr. Ayşe Yüce, Prof. Dr. İ. Hakkı Bahar, Prof. Dr. Zühal Bahar, Prof. Dr. Kemal Kocabaş, Prof. Dr. Sena Yeşil, Prof. Dr. Barış Baklan, Doç. Dr. Mehmet Yardımcı, Opr. Dr. H. Zeki Akbulut, Opr. Dr. Yılmaz Güray, Opr. Dr. Hayati Şengüder, Av. Ertuğrul Perim katılmıştır.

Açılışa çiçek gönderenler şöyledir: E.Ü. Rektörlüğü, DEÜ Onkoloji Enstitüsü, İZÜNİDER, Central Haspital, Sevgi Diyaliz Merkezi, DOĞŞEN SİGORTA, Güven 2. Bahar Sağlıklı Yaşam Merkezi, Aktaşlar Ltd. Şt. E.Ü. Rektör Yard. Prof. Dr. Fikret İkiz'in başarı tel-grafi alınmıştır. Kapanış töreni ise Ozan Mehmet Doğan'ın "solo saz dinletisi" ile yapılmıştır. Akşam, Efes Oteli salonlarında, katılımcılarla birlikte, yemekli toplantıda bir araya gelinmiştir. Katılımcılarımıza konaklama olanağı sağlayan İzmir Bayramyeri Öğretmenevi yönetimine de teşekkürlerimizi sunarız.

6. İzmir Güncel Tıp Günleri çerçevesinde düzenlenen 3. TİİAB Kursu'nun gerçekleşmesinde değerli katılanlardan öttürü, E.Ü. Rektörü Sayın Prof. Dr. Ülkü Bayındır'a ve E.Ü. Atatürk Kültür Merkezi Müdürü Sayın Serpil Utku'ya teşekkürlerimizi sunarız. Ayrıca, Prof. Dr. Taylan Kabalak, Doç. Dr. Ümit Bayol, Dr. Güner Uçar, Opr. Dr. Sefa Kurt, Dr. Semra Asker ve Hasan Asker'e destekleri için, düzenleme, sunum, slayt gösterimi ve kayıt işlerindeki değerli katkıları için Prof. Dr. Tülay Canda, Prof. Dr. H. Uğur Pabuççuoğlu, Dr. Nafi Yazıcıoğlu, Dr. Özlem Kurt, Dr. Aylin Dolar, Dr. Fatmanur Aktaş, Dr. Güney Aktaş, Dr. Merih Güray, Dr. Recep Bekiş, Dr. A. Emre Canda ile Ali Osman Kocavardar, Yaşar Erdemir, Davut Yıldırım, Esra Uygunuçar ve Gürcan Öztürk'e teşekkürlerimizi sunarız.







TÜRKİYE EKOPATOLOJİ DERGİSİ





Yeni Yılınızı ailenizle birlikte candan kutlar, sağlıklı ve mutlu günler diler, 2001 yılının insanlığa ve ülkemize barış dolu, güzel ve aydınlık günler getirmesini dileriz.

Prof. Dr. Tülay Canda

Prof. Dr. M. Şerefettin Canda

Tel: (0 232) 259 59 59 / 3402 - 3403 e-mail: mscanda@lycos.com
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, 35340 İnciraltı - İZMİR