

59279

T.C

**Çukurova Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Adli Tıp Anabilim Dalı**

**MEDİKOLEGAL OTOPSİLERDE SAĞ VENTRİKÜL YAĞLANMASININ
HİSTOKİMYASAL VE İMMUNOHİSTOKİMYASAL YÖNTEMLERLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Tez Yöneticisi

Prof.Dr. SERPİL SALAÇİN

Doktora Tezi

Uzm.Dr. METE KORKUT GÜLMEN

**T.C. MEDİKOLEGİAL KURULUŞ
DOKÜMANASYON MERKEZİ**

59279

ADANA / 1997

KABUL VE ONAY SAYFASI

Ç.Ü.SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Uzm.Dr.Mete Korkut Gülmen DOKTORA tezi olarak hazırladığı
“Medikolegal Otopsilerde Sağ Ventrikül Yağlanması Histokimyasal ve
İmmunohistokimyasal Yöntemlerle Değerlendirilmesi” başlıklı bu çalışma,
jürimizce Lisansüstü öğretim yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca
değerlendirilerek kabul edilmiştir.

28/02/1997

Başkan : Prof.Dr. Serpil SALAÇİN

Üye : Prof.Dr. Zeki SOYSAL

Üye : Doç.Dr. Behnan ALPER

Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun
26...3...1997... gün ve9/5..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Güneş İ. YILMAZ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince, gerek teorik gerekse uygulamalı eğitim sırasında, bana sürekli yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini cömertçe aktaran ve bilimsel gelişimimi sağlayan Sayın Hocam Prof.Dr. Serpil SALAÇİN'e,

Tezimin hazırlık ve çalışma aşamasında değerli bilgi ve deneyimleri ile yardımlarını esirgemeyen Sayın Hocam Prof.Dr. İlhan Tuncer'e,

Yetişmemde katkıları bulunan tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Adli Tıp ve Patoloji Anabilim Dalları tüm çalışanlarına,

SBE 95-11 nolu Doktora Tezi Araştırma Projesi olarak bu çalışmanın gerçekleştirilemesindeki maddi katkıları nedeni ile, Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonuna teşekkür ederim.

Saygılarımla

Uzm.Dr. Mete Korkut GÜLMEN

* Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. Teşekkür ve destekleyen kuruluş	I
2. İçindekiler	II
3. Kısalmalar	III
4. Tablo listesi	IV
5. Şekil listesi	V-VII
6. Öz	VIII
7. Anahtar sözcük	IX
8. Abstract	X
9. Keywords	XI
10. Giriş ve Amaç	1-4
11. Genel Bilgiler	5-27
12. Gereç ve Yöntem	28-34
13. Bulgular	35-54
14. Tartışma ve Sonuç	55-71
15. Kaynaklar	72-84
16. Özgeçmiş	85

KISALTMALAR

1. ARVD : Aritmojenik sağ ventriküler displazi
2. EKG : Elektrokardiyografi
3. H&E : Hematoksilen ve Eosin
4. S-100 : S-100 Protein
5. SMA : Düz Kas Aktini
6. DES : Desmin
7. K : Kadın
8. E : Erkek
9. ATN : Akut Tubuler Nekroz
10. PAS : Periodik Asit Schiff
11. ABC : Avidin-Biotin Kompleks
12. DAB : Diaminobenzidin tetrahidroklorid
13. AEC : Üç-amino-9-etilkarbazol
14. PBS : Fosfat Tamponlu Salin (Phosphate Buffered Saline)

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo I. Olguların yaşı, cins, ölüm nedeni ve ölüm yeri özellikleri	35
Tablo II. Olguların sağ ventrikül myokardında izlenen yağ dokusu infiltrasyonu oranına göre derecelendirilmesinin dağılımı	39
Tablo III. Grade 0 olarak değerlendirilen olguların özellikleri	40
Tablo IV. Grade I olarak değerlendirilen olguların özellikleri	40
Tablo V. Grade II olarak değerlendirilen olguların özellikleri	41
Tablo VI. Grade III olarak değerlendirilen olguların özellikleri	41

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil1. Peroksidaz-Antiperoksidaz immunoenzimatik yönteminin teknik şema ve özelliği	24
Şekil 2. Avidin-Biotin Kompleks immunoenzimatik yöntemin teknik şema özelliği	25
Şekil 3. Myokard örneklemeye tekniği	29
Şekil 4. Grade 0 olarak değerlendirilen 23 nolu olguda histomorfoloji X350 H&E	37
Şekil 5. Grade I olarak değerlendirilen 14 nolu olguda histomorfoloji X350 H&E	37
Şekil 6. Grade II olarak değerlendirilen 9 nolu olguda histomorfoloji X350 H&E	38
Şekil 7. Grade III olarak değerlendirilen 4 nolu olguda histomorfoloji X350 H&E	38
Şekil 8. Grade III olarak derecelendirilen 4 nolu olguda PAS boyası ile boyanma özelliği X350 PAS	42
Şekil 9. Grade III olarak derecelendirilen 4 nolu olguda Van Gieson ile boyanma özelliği X350 Van Gieson	42
Şekil 10. Grade III olarak derecelendirilen 4 nolu olguda Masson'un Trikrom boyası ile boyanma özelliği X350 Masson Trikrom	43
Şekil 11. Grade II olarak derecelendirilen 11 nolu olguda Lieb'in kristal violet ile negatif boyanış özelliği X350 Lieb Kristal Violet	43
Şekil 12. Grade III olarak derecelendirilen 3 nolu olguda Anti S-100 antikor ile boyanma özelliği X350 Anti S-100 antikor, ABC yöntemi	44

Sayfa

Şekil 13. Grade I olarak derecelendirilen 16 nolu olguda Anti Desmin antikor ile seçilen hafif boyanma özelliği X350 Anti Desmin antikor	45
Şekil 14. Grade III olarak derecelendirilen 2 nolu olguda Anti Myosin antikor ile hafif boyanma özelliği X350 Anti Myosin antikor	46
Şekil 15. Grade 0 olarak derecelendirilen 24 nolu olguda Anti Aktin antikor ile normal damarlanmanın boyanma özelliği X150 Anti Aktin antikor	47
Şekil 16. Grade 0 olarak derecelendirilen 24 nolu olguda Anti Aktin antikor ile normal damarlanmanın boyanma özelliği X350 Anti Aktin antikor	48
Şekil 17. Grade I olarak derecelendirilen 15 nolu olguda Anti Aktin antikor ile normal damarlanmanın boyanma özelliği X350 Anti Aktin antikor	48
Şekil 18. Grade I olarak derecelendirilen 16 nolu olguda Anti Aktin antikor ile normal damarlanmanın boyanma özelliği X350 Anti Aktin antikor	49
Şekil 19. Grade II olarak derecelendirilen 8 nolu olguda Anti Aktin antikor ile düzensiz damarlanma özelliğinin boyanması X350 Anti Aktin antikor	50
Şekil 20. Grade II olarak derecelendirilen 9 nolu olguda Anti Aktin antikor ile düzensiz damarlanma özelliğinin boyanması X150 Anti Aktin antikor	50

Şekil 21. Grade II olarak derecelendirilen 9 nolu olguda Anti Aktin antikor ile düzensiz damarlanma özelliğinin boyanması X350 Anti Aktin antikor	51
Şekil 22. Grade II olarak derecelendirilen 6 nolu olguda Anti Aktin antikor ile düzensiz damarlanma özelliğinin boyanması X150 Anti Aktin antikor	51
Şekil 23. Grade II olarak derecelendirilen 8 nolu olguda Anti Aktin antikor ile düzensiz damarlanma özelliğinin boyanması X150 Anti Aktin antikor	52
Şekil 24. Grade III olarak derecelendirilen 3 nolu olguda Anti Aktin antikor ile düzensiz damarlanma özelliğinin boyanması X150 Anti Aktin antikor	52
Şekil 25. Grade III olarak derecelendirilen 4 nolu olguda Anti Aktin antikor ile düzensiz damarlanma özelliğinin boyanması X350 Anti Aktin antikor	53
Şekil 26. Grade III olarak derecelendirilen 4 nolu olguda Anti Aktin antikor ile düzensiz damarlanma özelliğinin boyanması X350 Anti Aktin antikor	53
Şekil 27. Grade II olarak derecelendirilen 8 nolu olguda Anti Aktin antikor ile adipö doku membranında gözlenen minimal hafif boyanma X150 Anti Aktin antikor	54

Öz

Adli Tıpda, Ani-Beklenmedik-Şüpheli ölümler önemli bir yer tutmakta ve bu ölümlerin yaklaşık yarısı doğal nedenlerle oluşmaktadır. Kalp patolojileri bu tür ölümlerde ön sıralarda yer almaktadır.

Son yıllarda kalp hastalıkları arasında Aritmojenik Sağ Ventriküler Displazi veya Arimojenik Sağ Ventriküler Kardiyomyopati de yer almaktır ve ani genç ölümlerinden sorumlu tutulabilmektedir. Hastalıkın morfolojik tanısı ile ilgili karşıt görüşler ileri sürülmektedir. Patognomonik olduğu ileri sürülen morfolojik bulgulara, günlük çalışmalar sırasında sıkça rastlanabilmesi ve sağ kalp morfolojisinin ortaya konulabilmesi amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Bu çalışmada rastgele seçilen 30 yaş altı, 32 adli otopsi olgusunda sağ kalp myokardından alınan örnekler, Hematoksilen&Eosin, PAS, Van Gieson, Trikrom ve Lieb'in kristal violet histokimyasal boyalar yöntemleri yanısıra, S-100, Desmin, Myosin ve Actin antikorlarının Avidin-Biotin immunoenzimatik tekniği ile ışık mikroskopik olarak değerlendirilmiştir. Bu örneklerde adipö doku miktarı, Grade0'dan III'e kadar derecelendirilmiştir. Hiç bir olguda myokardda özel madde birikimi saptanmamıştır. Hafif şiddette, normal dokunun içeriği olabilecek, fibröz doku bantları izlenmiş, Actin ile belirgin damar endotel boyanışı dışında, diğer immunoenzimatik yöntemler negatif boyanış özelliği göstermişlerdir.

Aritmojenik Sağ Ventriküler Displazi morfolojisini, rastgele seçilen otopsi olgularında da izlenebilmektedir. Bu morfoloji anatomik varyant olabilir. Yalnızca morfolojiye dayanarak Aritmojenik Sağ Ventriküler Displazi tanısına ulaşılması güçtür. Morfolojinin geniş serilerde sağ kalp myokardının değerlendirilmesi ile tanımlanabileceği kanaatindeyiz.

ANAHTAR SÖZCÜK

Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi, Otopsi, Adli Patoloji, Histokimya, İmmunohistokimya.



* Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

ABSTRACT

Sudden-Unexpected-Suspected deaths are one of the major interests of the Forensic Medicine and most of them are apparent natural caused deaths. Cardiac pathologies are mostly responsible of the deaths.

Arrhythmogenic Right Ventricular Displasia (ARVD) or Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC) have been recently recognized as an important cause of arrhythmic sudden death in young people. Morphological diagnosis still remains obscure.

This study has been planned to understand the components of the adipose and/or fibro-adipose replacement which have been noticed in daily routine autopsies.

In this study 32 medicolegal autopsy cases below 30 years of ages were randomly selected. Right ventricle myocardial samples were stained with Hematoxylen&Eosin, PAS, Van Gieson, Masson's Trichrome and Lieb's amyloid histochemically, while S-100, Myosin, Desmin and Actin monoclonal antibodies were studied immunoenzymatically. The percentage relative to adipose and/or fibroadipose tissue expressed, scored as Grade0 to III. Void deposit have been noticed. Actin showed endothelial staining of the vessels, while the others were negative.

The pathognomonic morphological findings for ARVD as described in previous studies, are noticed in this serial. However those were randomly selected autopsy cases. Therefore diagnosis for ARVD with the seldom morphology should be considered carefully. Autopsy serials may help to identify the components of the right ventricle and the ARVD morphology.

X

KEYWORDS

Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy, Forensic Pathology, Histochemistry, Immunohistochemistry.

* This study had been supported by Çukurova University Research Foundation

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Adli Tıp klasik yaklaşımında ölümler, doğal ve doğal olmayanlar şeklinde iki ana başlık altında toplanmaktadır (30,33).

Doğal ölümlerde; ölümün, bireylerin varolan bir sistemik hastalık ve/veya bu hastalığın komplikasyonları sonucu geliştiği, bir dış etmenin olmadığı varsayılmaktadır. Oysa, sistemik bir hastalığın neden olduğu düşünülen bu tür ölümlerde genellikle bir dış etmenin söz konusu olduğu bilinmektedir. Tüberküloz, hepatit, sepsis gibi durumlarda etmen ortaya çıkarılabilir, ancak bu bulaşmaların kolaylaştırıcı faktörleri, bireyde bu bulaşmalarla hastalık tablosu gelişmesine zemin hazırlayan koşulların sorumluları gibi konular, son zamanlarda hekimin uygulamalarından sorumlu tutulmasının tartışmalarına konu edilmektedir. Hekimlerin, bazı tanı ve/veya sağaltım amaçlı girişimleri sırasında gelişen ölümlerden, sorumlu tutulabildiği, böylece bu tür ölümlerin de adli olgu niteliği kazandığı izlenmektedir (Örneğin bulaşıcı bir hastalık sağaltımı sırasında kullanılan ilaçlara karşı gelişen anaflaktik reaksiyonlar gibi....) (18,30). Klasik öğretide, bu özellikleki hastalıklar bütün tartışmalara rağmen doğal ölümler olarak değerlendirilmektedir. Malign tümörlerin insan organizmasında oluşup, sağlığını bozarak, ölümle sonlanmasında da benzer yaklaşımlar söz konusudur. Bazı malign tümörlerin meydana gelmesinde dış etmenlerin rol oynadığı konusunda ciddi bilgilerin edinildiği araştırmalara rağmen, bu tür dış etmenlere insanların maruz kalmasına neden olan sorumlular, yenilerde çevre patolojisi ya da daha geniş yaklaşımla çevreci bilim gruplarında gündeme getirilmektedir (18,30,45,55,102).

Doğal olmayan ölümlerde ise yukarıda belirtilen özellikler gözönüğe alınarak, ölüm nedenin doğrudan bir dış etmene bağlı olduğu belirtilmektedir (Örneğin; bir başkasının ihmali, dikkatsizliği, kasıtlı

davranışı ya da çeşitli şiddet uygulamaları veya zehirlenmeler sonucu gerçekleşen ölüm olguları gibi....) (18,30).

Doğal ölümlerin adli araştırmaya konu olmasının genellikle, ölüme neden olabilecek doğal olmayan bir neden bulunmaması ve ölümün doğal bir nedene bağlı gibi görünmesine rağmen, defin ruhsatı düzenlenebilmesi için tatmin edici bir açıklamanın olmaması ve bu tür olgularda ölümün, çoğu kez ani ve hızla oluşması, yakın çevredekiler tarafından da beklenmedik bir ölüm olarak karşılanmasıından kaynaklandığı bildirilmektedir. Doğal etmene bağlı olarak gelişen ölüm mekanizmasında yukarıda belirtildiği gibi sağaltımı gerçekleştirenlerin de sorumlu olabileceği, bu nedenle adli araştırmaların yapılması gereği belirtilmektedir (18,30,33,102).

İlk bakışta veya adli soruşturma ya da ölünenin dış muayenesi sırasında ölüm nedeni hakkında fikir verebilecek bir bulgu saptanamayan ve ölüm nedeninin bu aşamada tam olarak ile anlaşılılamadığı ölümler, Ani-Beklenmedik ve Şüpheli ölüm olarak nitelenmektedir (18,30,33,45,102).

Önemli bir bölümünün doğal nedenlere bağlı olduğu belirtilen Ani-Beklenmedik ve Şüpheli ölümlerde, ölüm nedeninin pek çok etmene bağlı olabildiği kaynaklarda izlenmektedir. Bunlar arasında kalbe ait bir çok patoloji tanımlanmaktadır. Bunların bazıları yalnızca elektro-fizyolojik özellik göstermekte, bir kısmında da bu özelliklerin yanısıra belirgin makroskopik morfolojik patolojiler görülebilmekte, ya da şüpheli makroskopik bulgu mikroskopik bulgularla desteklenebilmektedir. Bazı olgularda ise hiç bir makroskopik bulgu olmamasına karşın özel tekniklerin kullanılması ile mikroskopik morfolojik patolojiler açığa çıkarılabilimekte ve böylece ölüm nedenleri açıklanabilmektedir (18,30,45,61,63,84,88,102,104,105).

Ölüm nedenleri ve mekanizmalarının, bazen günümüzde uygulanabilen tekniklerle dahi açıklamak olanağının olmadığı bilinmektedir (18,30).

Doğal nedenlere bağlı olarak karşımıza çıkan Ani-Beklenmedik ve Şüpheli ölümlerin bir bölümünü de ani genç ölümleri oluşturduğu bilinmektedir. Bu tür ölümler, araştırmacılarca özel bir ilgi ile değerlendirildiği, yapılan çalışmalarda, çeşitli olası nedenlerin yanısıra, kalbe ait patolojilerin de önemli bir yer tuttuğu bildirilmektedir. Bu patolojilerin içinde çok iyi tanımlanmış olanlarının yanısıra, daha az bilinenlerin, yeni tanımlanabilenlerin veya hala aydınlatılamamış ya da tanımlanamamış olanların bulunduğu/bulunabileceği belirtilmektedir (11,15,18,40,55,59,63,95,96,97,99,105).

Son zamanlarda, ani genç ölümlerinden sorumlu tutulan kalp hastalıklarından birinin de “Aritmojenik Sağ Ventriküler Displazi” (ARVD) olduğu yaynlarda görülmektedir. Hastalığın tanımlanması ve tanı kriterlerinin belirlenmesi amacıyla yönelik multidisipliner araştırmaların süregi, klinik ve morfolojik tanı yöntemlerinin geliştirilmesi amacıyla son yıllarda artan sayıda çalışmalar yapıldığı izlenmektedir (2,29,35,36,39,59,61).

Yapılan araştırmalarda ARVD morfolojisini olarak tanımlanan bulguların, rutin çalışmalar sırasında sık rastlanabilen bir bulgu olması dikkat çekmiştir. Bu nedenle bu bulguların rastgele seçilmiş olgulardaki rastlanma sıklığını ortaya koymaya yönelik otopsi serileri üzerinde araştırmalar yapılmıştır (13,82,83,89).

Bu çalışmada, otopsi materyallerinde rutin histopatolojik inceleme yöntemleri sırasında sıkça izlenen bazı özelliklerden yola çıkılarak, rastgele seçilen 30 yaş altındaki otopsi olgularının, myokard özelliklerinin ortaya konması amacıyla histokimyasal ve

immunohistokimyasal yöntemlerle irdelenmesi planlanmıştır. Böylece rastlanan morfolojik değişikliklerin ARVD tanısında kullanılabilirliği tartışılacaktır.

2- GENEL BİLGİLER

Adli Bilimlerin en önemli işlevlerinden birinin ölümün adli tıp yönü ile araştırılması olduğu bilinmektedir. Adli tıp uğraşanı, ölümün oluş şeklini, nedenlerini, mekanizmalarını aydınlatmaya çalışır. Bütün bu soruların yanıtlarını ararken aynı zamanda cesedin kimliği, ölüm zamanı, ölüm yeri konularında da bilgilenmeye çalışır. Bu soruların yanıtının bulunabilmesi için Adli Bilimler içinde yer alan tüm bilim dallarından, özellikle de Adli Patoloji'den yararlanılmaktadır. Adli patoloji bütün bu soruların yanıtlanabilmesi amacıyla, olay yeri keşfinden başlayarak, ölünenin dış muayenesi, otopsi ve sonrasında çeşitli yöntemleri, değişik teknolojileri kullanır. Otopsi sırasında, elde edilen vücut sıvı, doku ve organlarının toksikolojik analizi dışında histolojik incelemeleri de, özellikle doğal nedenlere bağlı ölümlerin aydınlatılabilirliğinde çok önemlidir (18,30,33,45,102).

Shapiro ve bir çok yazar Adli Tıp uğraşları sırasında karşılaşılan ölümleri “Doğal nedenlere bağlı ölümler” ve “Doğal olmayan ölümler şeklinde grplamaktadırlar. Doğal nedenlere bağlı ölümler de bazı kaynaklarda kendi içinde gruplanmaktadır (18,30,33,102).

Otopsi sırasında ölüme neden olabilecek ve yaşamla bağdaşmayacak ciddiyette patolojik bulguların makroskopik olarak saptanıldığı ve ölüm nedeninin açıkça belirtilebildiği ölümler, bir grup olarak irdelenmektedir (Örneğin, myokard infarktüsüne bağlı kalp rüptürü veya aort anevrizması rüptürü gibi bulgular). Bu grubun tüm doğal nedenlere bağlı ölümlerin %5'ini oluşturuğu ileri sürülmektedir (30).

Doğal nedenlere bağlı bazı ölüm olgularında, yaşamla bağdaşmayacak ciddiyette mikroskopik bulguların saptanıldığı, ancak ölüm nedeninin makroskopik olarak yeterince açıklanamadığı, ölümün

mekanizmasının yapısal olarak gösterilemediği hastalıklar da izlenmektedir (Örneğin, kronik kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı gibi....). Bu grubun doğal nedenlere bağlı ölümlerin %90'ını oluşturduğu bildirilmektedir. Bu grupta yer alan hastalıklar, çoğunlukla ancak iyi bir anamnez, hastalık öyküsü ve toksikolojik-histopatolojik analizler sonucu ortaya konabilmektedir. Örneğin kardiak aritmiye neden olabilen, ileri derecede aterosklerotik kalp hastalığı saptanan ve aniden ölen bir kişide yukarıda belirtilenlerin ışığında ölümü açıklayabilecek herhangi bir başka etmenin bulunmaması halinde ölüm bu aterosklerotik kalp hastalığına bağlanabilmektedir (30).

Doğal nedenlere bağlı bazı ölümler kavramsal olarak çok önemlidir. Bu tür olgularda, makroskopik veya mikroskopik ya da toksikolojik analizler sonucu elde edilen bulgular öykü ile birleştirildiğinde ölüm nedeninin açıklanabileceği belirtilmektedir. Bu nedenle bazen adli olguların aydınlatılabilir mesinde öykünün otopsiden daha anlamlı olabileceği vurgulanmaktadır. Örneğin uzun süreli hipertansiyon öyküsü bulunan ve çok hafif bir sol ventrikül hipertrofisi olan başkaca morfolojik ve/veya toksikolojik bulgu saptanmayan olgularda ölüm nedenin öykü ile birleştirilerek belirtilebileceği bildirilmektedir. Böyle bir tanı yönteminin patologlar arasında tartışmalara yol açtığı bilinmektedir. Oysa adli patolojinin adli olgularla ilgili tüm bilgi ve bulguları göz önünde bulundurarak ölüm nedenini anlamaya çalıştığı bu alanda çalışanlarca belirtilmektedir (30).

Doğal nedenlere bağlı bazı ölümlerde ise ölüme neden olabilecek patoloji gösterilememekte, ölüm anamnez ve diğer olası nedenlerin dışlanması ile açıklanabilmektedir (Epilepsi öyküsü olan bir bireyin ani ölümünde olduğu gibi....) (30).

Bazı doğal ölümlerde, anamnez, öykü, otopsi ve toksikolojik analizlerle ölüm nedenin açıklanmasını sağlayabilecek hiç bir bulgu bulunaması neden ile ölüm nedenin saptanamadığı belirtilmektedir. Bu tür ölümlere nadiren rastlandığı bildirilmektedir. İleri teknoloji kullanan, bilgi birikimi ve deneyimi kanıtlanmış merkezlerde de bu tür ölümlere yanıt bulamadığı vurgulanmaktadır (30).

Ani-Beklenmedik ve Şüpheli ölümler çeşitli nedenlere bağlı ortaya çıkabilmektedir. Bunların önemli bir bölümünü doğal nedenlere bağlı ölümler ya da başka deyişle bir sistemik hastalığın komplikasyonları sonucu karşılaşılan ölümler oluşturabilmektedir. Sistemik bir hastalığın etkisi sonucu oluşan bu tür ölümlerde de etmen ve mekanizmalar yönünden farklılıklar gözlenmektedir. Bu nedenle bazen ölüm nedeninin ortaya konabilmesi için çeşitli araştırma ve incelemelerin yapılması gereği bilinmektedir. Ancak ölüm nedeni ve mekanizmasının her zaman saptanamadığı ve bazı otopsilerin böylece sonuçsuz kalabileceği bildirilmektedir (18,102).

Çeşitli sistemik hastalıklar genç yaş grubundaki bireylerin ani-beklenmedik ve şüpheli olarak nitelenebilecek ölümüne neden olabilmektedir. Kalp hastalıklarının sorumlu tutulduğu ani genç ölümlerinde, sıkılıkla hipertrofik kardiyomyopati, mitral valv prolapsusu veya iletim sistemi anomalilerinin ölüme yol açtığı bildirilmektedir. Sıkılıkla rastlanan ve ani ölüm nedeni olarak karşılaşılan bu kalp hastalıklarının dışında, daha az sıkılıkla karşılaşılan ancak önemli ani ölüm nedenleri arasında yer alan idiopatik dilate kardiyomyopati, kronik etanol kullanımına bağlı kardiyak lipopigment yığılımı gibi kalp hastalıkların da bulunduğu bilinmektedir. Bu hastalıklar hakkında daha az bilgi sahibi olunmasının ve tanıda güçlüklerin varlığının, konuyu daha da önemli kıldığı ve tartışmalara yol açtığı izlenmektedir. Bu konumda düşünülen ve tartışılan bir kalp

hastalığının da Aritmojenik Sağ Ventriküler Displazi olduğu belirtilmektedir (11,14,15,43,61,63,68,76,84,88,104,105).

Aritmojenik Sağ Ventriküler Displazi (ARVD), ya da aritmojenik kardiomyopati veya sağ ventriküler kardiomyopati ilk kez 1961 yılında Dalla Volta ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. 1976 yılında Marcus ve Fontaine'nin çalışmaları ile hastalık kardiyologların ve patologların ilgisini çekmiştir (58,98).

Virmani ilk kez 1905 yılında William Osler'in, 40 yaşında aniden ölen bir erkekte, sağ kalp myokardının tamamen ortadan kalktığını saptadığını, daha sonra benzer özelliklerin 24 yaşındaki bir kadında 1952 yılında Castleman ve Sprague tarafından ortaya konduğunu, aynı yıl Uhl'un sekiz aylık bir kız çocuğunda benzer bulguları saptadığını belirtmektedir. Uhl saptadığı bulgularla tanımladığı anomalide, hastalığın çocukluk çağında ortaya çıktığını ve ailesel geçişli olduğunu belirtmektedir. ARVD'nin, Uhl anomalisinden farklı ve yeni bir tablo olmasının, ilginin artmasına ve ARVD ile bağıntılı bir çok seri ve olgu sunumu çalışmalarına yol açtığı izlenmektedir (57,69,70,71,72,87,90,92,94,95).

ARVD'nin ani genç ölümlerinin bazılardan sorumlu tutulduğu serilerde olguların %80'inden fazlasının, yedi ila kırk yaş arasındaki bireyler olduğu dikkat çekmekte, cinsler arasında belirgin farklılık gözlenmemekle birlikte, erkeklerde biraz daha sıklıkla izlendiği belirtilmektedir (9,24,26,78,79,92,94).

Hastalıkta, sağ ventrikül myokard dokusunun değişik oranlarda ortadan kalkarak, adipö ve/veya fibro-adipö doku ile yer değiştirdiği, bu morfolojik farklılığın da bir çok değişik klinik bulguya yol açtığı bildirilmektedir. Bu doku infiltrasyonunun, özellikle sağ ventrikülün, subtriküspit, subpulmonik ve apikal bölgelerinde gözlendiği, bu sırada kalpte büyümeye saptanmadığı ileri sürülmektedir (67,92,94,95,98).

Sağ kalp patolojileri arasında yağlı infiltrasyondan (fatty infiltration) uzun yıllardır söz edildiği bilinmektedir. Sağ ventrikül myokard dokusunun normal morfolojisinde, sol ventrikül myokardına göre daha ince ve bir miktar epikardiyal yağ dokusu içерdiği ve bu yağlı infiltrasyonun belirli derecelere kadar normal morfoloji olarak kabul edildiği klasik kitap bilgisi olarak izlenmektedir (5,10,23,35,84,85).

Hastlığın ilk belirtisinin ventriküler aritmiler olduğu ve bu belirtinin, hastlığın en baskın özelliği olarak ortaya çıktığı bildirilmektedir. Ventriküler taşikardi ve polimorfik ekstrasistollerin klinik olarak baskın bulgu olduğu ve ölümlerin nedenini oluşturduğu vurgulanmaktadır. Hastlığın tanımlandığı ilk dört olgudan üçünde olduğu gibi, diğer serilerde de ani ölümün ilk klinik bulgu olarak ortaya çıkabildiği bildirilmektedir. Olguların %15'inde ani ölümün ilk bulgu olarak ortaya çıkması, araştırcıların ARVD'yi ani genç ölümlerinden sorumlu tutulabilecek önemli bir neden olarak ileri süremlerine yol açmaktadır (9,26,58,59,76,78,91,92,94,96).

ARVD'nin klinik olarak tanınmasında ya da bu hastalıktan şüphe edilmesinde, aynı aile üyelerinde ani ölüm öyküsünün bulunması ve ailenin bir çok üyesinde ventriküler aritmilerin gözlenmesinin önemli olduğu vurgulanmaktadır (9,24,67,69,79,98).

Hastaların palpitasyon yakınması ile başvurabildiği, çoğu olguda semptomların sık olmadığı, ender olan bu yakınmaların, dinlenme ya da bir etkinlik sırasında ortaya çıkabildiği bildirilmektedir. Bu hastaların muayenelerinde çoğu defa normal verilerin elde edildiği ender sayıdaki olgularda değişen derecelerde kalpte büyümeye saptanıldığı bildirilmektedir (8,9,15,50,66,91,98).

ARVD tanılı olguların, koroner arter değerlendirmelerinde normal bulguların elde edildiği bildirilmektedir. ARVD her ne kadar sağ ventrikülü

tutan bir hastalık tablosu olarak tanımlanmakta ise de, bazı çalışmalarda minimal düzeyde sol ventrikül bulgularından da söz edilmektedir (9,57,63,71,96).

ARVD olarak kabul edilebilen olguların bazlarının, gençlik evrelerine dek asemptomatik kardiyomegalı veya rekürren ventriküler aritmiler ile yaşayabildikleri belirtilmektedir. Bazı ARVD olgularında ise sağ ventrikülde trombüs oluşumu ve buna bağlı multipl rekürren emboli atakları geliştiği ve bunun ölüme yol açıldığı bildirilmektedir (12,15,62,78).

Displazinin yaygın olduğu durumlarda, sağ ventrikülde diffüz diskinez ile birlikte global büyümenin veya segmental anevrizmal dilatasyonların saptanabildiği belirtilmektedir (29,49).

Bireylerde bu klinik belirtilerin ve klinik tablonun bulunması ARVD'den şüphelenilmesine yol açmakta ve tanıya yönelik bir çok invaziv ve/veya noninvaziv tekniklerin uygulandığı izlenilmektedir (9,48,78,).

Elektrokardiyografinin (EKG) hemen diğer bütün kalp hastalıklarında olduğu gibi bu hastlığın tanısında da ilk başvurulan yöntem olarak kullanıldığı izlenmektedir (9,15,29,).

Hastaların dinlenme anlarında çekilen EKG'lerinde olguların %70'inden fazlasında V₁-V₃'te negatif T-dalgaları görülebildiği bildirilmektedir. Ancak bir çok prekordiyal akımın negatif T-dalgası gösterebilmesinin, bir iki akıma izole repolarizasyon çökme dalgasının saptanmasının tamamen normal bulgu olarak değerlendirilebileceği de belirtilmektedir. Olguların %80'inde ise re-enterı aritmilerden söz edilmektedir (9,15,29,78).

Sağ ventrikülün ekokardiyografik ve anjiyografik olarak değerlendirildiği çalışmalarda, sağ ventrikülde lokalize diastolik genişleme, lokalize sistolik diskinez alanları, duvarda incelme, ventriküler boşlukta hafif dilatasyon, septo-marginal trabekülde hipertrofi ve sağ ventriküldeki

trabeküler yankılanmanın en sık rastlanan ve en güvenilir bulgu olduğu ileri sürülmektedir. Genellikle bu bulguların hepsinin birlikte izlenemediği, en fazla iki bulgunun bir arada görüldüğü, bazı hastalarda ise ancak tek bir bulgunun ancak saptanabildiği bildirilmektedir (9,62,78).

Tanısal amaçlı olarak olgularda magnetik rezonans tekniğinin uygulanmasının hastalığın erken dönemde tanınmasında ve takibinde yararlı olabilecek non-invaziv bir yöntem olduğu ileri sürülmektedir (48).

Klinik olarak ARVD tanısı alan ya da bu tanıdan şüphelenilen hastalarda, yukarıda tanımlanan invaziv ve noninvaziv yöntemlerin yanısıra makroskopik ve mikroskopik morfolojik özelliklerin de araştırıldığı seriler kaynaklarda izlenmektedir. Bu çalışmalarda ARVD ön tanısı olan veya kesin tanısı konan hastaların, cerrahi girişimlerinden elde edilen materyalleri ile ölen hastaların otopsi materyallerinin ve tanı amaçlı elde edilen endomyokardiyal biopsi örneklerinin incelenmesinde, tutulumun olduğu alanlarda myokardın ortadan kalktığı, adipö ve/veya fibrö-adipö doku ile yer değiştirdiğinin izlendiği ileri sürülmektedir (7,9,13,54,70).

ARVD olgularında sağ ventrikül myokardı ile yer değiştiren adipö ve/veya fibrö-adipö doku miktarının farklı yaygınlıkta olduğu izlenmekte hatta bazı olgularda sağ kalp myokardının tam yokluğuna kadar değişkenlik gösterebildiği bildirilmektedir. Adipö ve fibröz dokunun bazen çok yoğun, adalar halinde sağ ventriküle yayılabilen ve myokardial liflerin bu adalar arasında ince bantlar halinde seçilebildiği çalışmalarla saptanmıştır (13,42,89,90,91,94).

Marcus'un 22 ventriküler aritmi ve iki kardiyomegali kliniği ile başvuran, klinikte fizik muayene, telekardiyografi, EKG, sağ kalp kateterizasyonu, ekokardiyografi ve anjiyografi yöntemleri ile ARVD olarak değerlendirilen, toplam 24 erişkin olguluk serisinde, ARVD kliniği yanısıra morfolojisi hakkında da bilgi aktarılmaktadır. Bu serideki olguların 13'ünde morfolojik

çalışmalar için materyal elde edilebildiği, bunlardan 12'sinin, aritminin cerrahi olarak sağlanıldığı hastalara ait ameliyat materyali, birinin ise bu tanıyı aldıktan sonra ölen hastanın otopsisinden elde edilen kalp örneği olduğu belirtilmektedir. Bu serinin olgularında, ARVD için patognomonik olduğu düşünülen myokardla yer değiştiren adipö ve/veya fibroadipö dokunun bulunduğu alanların genellikle, infundibulumun anterior yüzeyi ile sağ ventrikülün inferior duvarında olduğu belirtilmektedir. Bu olguların mikroskopik incelemelerinde myositlerin adipö doku ile yer değiştirdiği, kalan myositlerin ise hipertrofik olduğu, arada değişen oranlarda myokarda ait fibröz dokunun bulunabildiği ileri sürülmektedir (58).

Thiene yedi yıllık postmortem çalışmaları sırasında 35 yaşın altında ve ölümü aniden olan 60 olgunun değerlendirmelerinin araştırıldığı serisinde, olguların 12'sinde saptanan morfolojik bulguların ARVD için patognomonik olarak değerlendirilenlere benzer özellikler gösterdiğini belirtmektedir. Bu olgularda da, histolojik olarak iki farklı tutulum türünden söz edilmektedir. Bunlar; lipomatöz ve fibrolipomatöz tutulumlar olup, araştırmacılarca fibrozisin derecesi ile değişkenlik göstermektedirler. Aynı seride sağ ventrikülde tutulumun olduğu alanlarda, sıkılıkla dejeneratif veya nekrotik myositleri çevreleyen mononükleer yangışal yanıt izlenmesi nedeniyle bu bulgunun myokardit ayırcı tanısı yönünden de belirli kriterlerin varlığı açısından araştırılması gereği vurgulanmaktadır (92).

Klinik bulgular, elektrokardiyografik, angiografik ve ekokardiyografik değerlendirmeleri ile ARVD'den şüphelenilen hastalarda, özellikle diskinezi alanlarından elde edilen biopsi örneklerinin incelendiği çeşitli serilerde, olguların çoğunda ARVD için patognomonik olarak düşünülen myokardiyal dokunun adipö ve/veya fibroadipö doku ile yer değiştirdiğinin rutin histolojik incelemelerle gösterilebildiği ileri sürülmektedir (13).

Bazı araştırmacılar ise uygun alanlardan doku örneklerinin elde edilmesi halinde, endomyokardiyal biopsinin tanı koymak olabileceğini, hatta myositlerle yer değiştirmiş olan adipö ve/veya fibroadipö dokunun patognomonik olduğunu ileri sürmektedirler. ARVD ön tanısı ya da tanısı olan hastalarda, histopatolojik değerlendirme için gereken materyalin elde edilebilmesi amacıyla endomyokardiyal biopsi uygulandığı belirtilmektedir. Ancak bu hastalarda biopsi sırasında oluşabilecek komplikasyonları en aza indirmek ve kanama, rüptür gibi hasta açısından yaşamsal olabilecek risklere girmemek için septumdan örnek alındığı bildirilmektedir. Ancak bu şekilde örneklemeye yapıldığında, histopatolojik inceleme ile tanıya ulaşılmakta sorunlarla karşılaşıldığı belirtilmektedir. Bu araştırmacılara göre, ARVD ön tanısı ya da klinik şüphesi olan olgularda, uygun alanlardan elde edilen endomyokardiyal biopsi materyalinin değerlendirilmesinin, ARVD tanısı için yeterli olabileceği ileri sürülmektedir. Yukarıda sözü edilen septal örneklemelerdeki gibi, histopatolojik olarak değerlendirmenin negatif olduğu koşullarda, hastalığın dışlanamayacağı bildirilmektedir (89,90).

ARVD'nin myokard bulgularının, bir çok hastalık ya da metabolik bozukluğun myokardiyal yansımاسına benzeyebildiği belirtilmektedir. Çeşitli anemiler, musküler distrofiler, mycoplasma myokarditi gibi çeşitli viral enfeksiyonlar, Reye sendromu, toksik maddelere maruz kalımlar (alkol, mantar ve fosfor entoksikasyonu gibi.) ve hatta myokardiyal iskeminin, sağ ventrikül myokardında ARVD benzeri değişiklikler oluşturduğu bildirilmektedir (47,89).

Strain 18 hastanın endomyokardiyal biopsilerinden elde ettiği materyallerdeki çalışmasında yalnızca üç örnekte ARVD için patognomonik olduğu ileri sürülen bulguları izleyebildiğini bildirmektedir (89).

ARVD olduğu düşünülen olguların myokard örneklerinde yapılan elektron mikroskopik çalışmalarda pek yüz güldürücü sonuç alınamadığı, bu nedenle tanı amaçlı olarak şu an için çok yararlı olabileceğinin düşünülmemiği bazı araştırmacılarca vurgulanmaktadır. Oysa bir başka grup araştırmacı, myokardiyositlerin kasılmayı sağlayan bölgelerinde morfolojik bozukluk saptamadıklarını, ancak myokardiyal intersitisyumunda fibrozisi düşündürecek bulguları izlediklerini bildirmektedirler. Ayrıca kalp hücrelerinin aksiyon potansiyelini sağlayan yapılarında farklılıklar izlediklerini, bu bulguyu kalp hücrelerinde olduğu kadar bu hücreler arasındaki bileşke sisteminde de izlediklerini vurgulamaktadırlar. Araştırmacılar intersitisyal adiposit ve hücre içi yağ damlacıklarının sayısını arttığını belirtmektedirler. Elde ettikleri bu bulgulara dayanarak ultrastrüktürel değerlendirmelerin ARVD'nin morfolojik tanısında çok yararlı olduğunu ileri sürmektedirler (31,54,61).

Geniş otropsi serilerinin incelenen kalp örneklerinde, sağ ventrikülde, belirli oranda myofibriller arasında yağlı infiltrasyon izlendiği belirtilmektedir. Şişman bireylerde, vücut ağırlığının artışı ile orantılı olarak izlenen bu yağ dokusu miktarının artabileceği bildirilmektedir. Yine kalpte izlenen bu yağlı infiltrasyonun, normal anatomik bir varyant olabileceği ancak bunların arasında da tanı konulmamış ARVD olgularının da bulunabileceği ileri sürülmektedir (83,89).

ARVD için patognomonik olduğu ileri sürülen morfolojik bulguların, bazı araştırmacılar tarafından normal dokunun varyant anatomi bulgusu olabileceğinin belirtilmesi ve tanının yalnızca elde edilecek morfolojik bulgulara göre saptanamayacağının bildirilmesi nedeni ile geniş serilerde araştırmalar yapılması gereği vurgulanmaktadır. Patognomonik olduğu ileri sürülen morfolojik bulguların kriterleri konusunda henüz bir

uzlaşmanın olmamasının, araştırcıların değişik seriler ve çalışmalara yönelikmesine yol açtığı yaynlarda izlenmektedir (13,14,15,82,83,89).

ARVD morfolojisinin tanımlandığı serilerde rutin Hematoksilen ve Eosin (H&E) boyası kullanılarak sağ ventrikül myokardındaki özellikler ve ARVD'nin patognomonik morfolojisi olarak benimsenen morfolojinin tanımlandığı izlenmektedir. Bazı morfolojik çalışmalarda ise, rutin H&E boyası yanısıra Van Gieson, Masson Trikrom, Elastik Van Gieson gibi histokimyasal boyalarının de kullanıldığı kaynaklarda izlenmektedir (7,13,15,26,89,90).

ARVD ön tanılı hastaların sağ ventrikül biyopsisi bulgularının, adipö ve/veya fibroadipö doku infiltrasyonunun yaygınlığı yönünden değerlendirildiği çalışmalarında; bu infiltrasyon miktarı kalitatif olarak ya da morfometrik yöntemlerle derecelendirilmiştir. Bu çalışmalarında endomyokardiyal biopsi örneklerinde kör yöntemle histolojik kriterlerin değeri tartışılmıştır. Araştırmacılar, myokardiyal lifler arasında saptanan adipö ve/veya fibröadipö komponentin myokarda oranının %1-5 arasında olan olguları Grade 0 olarak değerlendirmektedirler. Yine aynı şekilde, myokardiyal lifler arasında saptanan adipö ve/veya fibröadipö komponentin myokarda oranının %5-20 olduğu olguları Grade I olarak değerlendirmiştirlerdir. Buna karşın, myokardiyal lifler arasında saptanan adipö ve/veya fibröadipö komponentin myokarda oranının %20-50 arasında olanları Grade II olarak değerlendirmektedirler. Myokardiyal lifler arasında saptanan adipö ve/veya fibröadipö komponentin myokarda oranının %50'nin üzerinde olarak değerlendirdikleri olguları da Grade III olarak derecelendirmektedirler (7,13).

Bu derecelendirmeler sonrasında elde edilen sonuçlar klinik bugular ile karşılaştırıldığında, araştırmacılar, Grade 0 ve Grade I olarak değerlendirilen myokard morfolojisinin, normal popülasyonun morfolojisini

yansıtır nitelikte olduğu, Grade II ve III olarak değerlendirilen morfolojilerin ise, ARVD kliniğine uyumlu bulgulara sahip olgularda gözlemlendiğini, dolayısıyla bu derecelendirmeler arasında kalanların, klinik bulgularla desteklendiğinde, ARVD morfolojisini için patognomonik olarak kabul edilebileceğini vurgulamaktadır (13).

ARVD tanısı konan hastalarda, medikal ve cerrahi sağaltım uygulandığı, sağaltım endikasyona klinik kararla varıldığı belirtilmektedir. Medikal sağaltımında, temel yaklaşım olarak aritminin sağaltımı sağlanmaya çalışılmakta, bu amaçla değişik antiaritmik medikasyonların uygulandığı belirtilmektedir. Ancak çoğu olguda medikal sağaltımın yeterli olamaması nedeniyle, cerrahi sağaltıma başvurulduğu bilinmektedir. Cerrahi olarak, myokardla yer değiştirmiş olan adipö/fibroadipö dokunun yama şeklinde çıkarılmasının tam iyileşme sağladığı yaynlardan izlenmektedir. Medikal ve/veya cerrahi sağaltımı yapılmayan olguların, hastalığın belirtilen çeşitli komplikasyonları sonucu ölebileceği belirtilmektedir (8,9,12,104).

Avrupa Kardiyoloji Topluluğu, 1988 yılında İtalya'da "Aritmojenik Sağ Ventriküler Displazi" başlığında bilimsel bir sempozyum düzenlemiştir, sempozyum süresince tartışılanların, konferansların ve sempozyum sonunda katılımcıların uzlaştiği görüşlerin yer aldığı bilgileri kapsayan bir kitapçık halinde ek dergi sayısını yayımlamıştır (9).

Bu toplantıların sonunda tartışmacıların uzlaşarak vardıkları görüşlerin yer aldığı, sonuç bildirgesinde; bu hastalık tablosunun ayrı bir antite olarak varlığı kabul edilmekte, hastalığın daha çok Fransa ve İtalya'da tanımlanmış olmasının nedeninin ise, konunun buralardaki araştırmacıların daha fazla ilgisini çekmiş ve onların bu konu üzerine daha fazla eğilmiştir olması gösterilmektedir. Hastalığın rastlanma sıklığı hakkında henüz yorum yapılamamasının nedeni olarak şu anda hastalığın tanısının yeterli özgüllükte ve özellikle konulabileceği bir tanısal ayıracın bulunmaması

belirtilmektedir. ARVD'de etiyopatogenezin bilinmediği, ancak ailesel bir geçişin olduğunu düşünüldüğü, bu geçişin otozomal dominant bir özellik gösterebileceğinin olası olduğu belirtilmektedir. Ancak ailesinde böyle bir hastalık öyküsü bulunmayanlarda da, hasarlanan myokardiyal liflerin yerini adipö dokununmasına yol açan genetik predispozan bir etmenin bulunabileceği belirtilmektedir. Hastalığın klinik tablosundan sorumlu tutulan displazinin, aritmilere yol açtığı ve aritmilerin ventriküler fibrilasyona kadar değişen özellikler gösteren, devamlı ventriküler taşikardiler şeklinde olabileceği bildirilmektedir. Bazı olgularda da ventriküler taşikardilerin devamlı olmadığı basit ventriküler ekstra sistoller halinde ortaya çıkabildiği ve sol dal bloğu morfolojisini gösterdiği, bunun da genellikle atletlerin egzersizleri sırasında geliştiği vurgulanmaktadır. Egzersizlerin ventriküler taşiaritmilere neden olması ise, beraberinde özellikle yarışlar sırasında ani genç atlet ölümlerinin ortaya çıkması sorununa yol açtığı belirtilmektedir. Tanı amaçlı olarak; elektrokardiyografi, iki düzlemli ekokardiyografi, radyoizotoplara incelemeler, anjiyografi, magnetik rezonans görüntüleme tekniği ve şüpheli alanlardan elde edilecek endomyokardiyal biopsi örneğinin histopatolojik değerlendirilmesi gibi tekniklerin kullanılabileceği vurgulanmaktadır. Ancak myokard dokusu içinde adipö ve/veya fibröadipö dokunun yer olması hastalığın en karakteristik özelliği olmakla birlikte sağ ventrikül örneğinde ne kadar adipö dokunun bulunması halinde kesin bir tanıya varılacağı konusu kesinlik kazanmamıştır. ARVD ile ilgili tüm araştırmalara, sürdürülen çalışmalara ve bu konuda emek harcayan bireylerin toplu değerlendirme çabalarına karşın, iki ucu açık soruların hala sürdürüldüğü bildirilmektedir. Bu nedenle daha çok çaba harcanması, geniş serilerin çalışılarak henüz yorumlanamayan bazı bulguların açıklığa kavuşturulması gereği, bu sempozyumun sonuç bildirgesinin bağlayıcı noktası olarak belirtilmektedir (9).

ARVD'nin ani ölümlerden, özellikle ani genç ve ani genç atlet ölümlerinden sorumlu tutulmasının benimsendiği yayınlar çok yakın zamanlarda olup, ancak çok yenilerde klasik kitaplarda konunun yer almaya başladığı izlenmektedir (61,63,68,84,104).

1988 yılında düzenlenen sempozyumun ardından, ARVD için patognomonik olduğu düşünülen morfolojik kriterlerle uyumlu bulgulara rutin çalışmalar sırasında sıkılıkla rastlanması ve bu kriterlerin İrdelenmesi amacıyla Anabilim Dalımız, iki ayrı çalışma serisini planlayarak sonuçlandırmıştır. Belirgin kalp patolojisi olmayan, doğal ve doğal olmayan nedenlerle öldüğü saptanan ve rastgele seçilen olgulardan oluşan serilerden ilkinde değişik yaş gruplarından olgular değerlendirilmiştir, ikincisinde ise 30 yaş altındaki olgular cinsiyet ayırimı yapılmaksızın seçilmiştir. Olgulardan standart yöntemle alınan kalp dokusu, yine standart yöntemle dört ayrı örnek halinde rutin H&E boyası kullanılarak sağ ventrikül myokardında adipö doku infiltrasyonu derecelendirilerek incelenmiştir. Olguların %20'sinde, ARVD için patognomonik olduğu ileri sürülen morfolojik bulgulara benzer histomorfolojik özellikler gözlenmiştir. Bu bulguların elde edilmesi, patognomonik olarak değerlendirilen morfolojik tanımlamaların daha geniş serilerde ve mutlaka klinik bulgularla beraber değerlendirilmesi gerektiği yorumuna yol açmıştır. Adipö dokunun özellikleri, yapısal elemanların varlığı, nedenleri bu serilerde sorgulanmaya çalışılmış, bu özellik ve gerekçelerin ayrı bir çalışmada araştırılması gerektiği belirtilerek saptanan bulgular uluslararası kongrelerde sunularak tartışılmıştır (82,83).

Bilindiği gibi çeşitli hastalıkların mikroskopik morfolojik özelliklerinin tanımlanabilmesi ve bunların aydınlatılması amacı ile bir çok yöntem uygulanmaktadır. Bu yöntemler arasında özel histokimyasal,

immunoenzimatik teknikler ve elektron mikroskopik yöntemler kullanıldığı belirtilmektedir (4,6,61,77,84,85).

Histolojik incelemelerde uygulanan tüm tekniklerin başarısının öncelikle doku tazeliği ve bu dokunun saklanma koşullarının (dondurulmuş, tesbit çözeltisinde bekletilmiş ya da parafine gömülü), niteliğine bağlı olduğu bilinmektedir (4,16,103).

En iyi veya ideale yakın sonuçların, taze dondurulmuş ya da iyi bir tespit çözeltisi kullanılarak parafin blok haline getirilen dokulardan elde edildiği de bilinmektedir (74).

Çoğu immunohistokimyasal teknik taze dommuş doku ile başarılı sonuçlanırken, histokimyasal tekniklerin bir kısmında parafine gömülü dokular daha iyi sonuç verebilmektedirler. Amaca göre hazırlanan tespit çözeltisinde farklı kimyasallar ve bunların bileşimleri ya da karışımıları kullanılmaktadır. Bilindiği gibi ideal tespit çözeltisi dokunun moleküller biyokimyasında değişiklik olmasına engel olacak tüm özellikleri taşımalı, dokunun tesbit anındaki özelliklerini koruduğu gibi, kendisi de bu özelliklerde değişikliğe yol açmamalıdır. Tespit çözeltileri arasında evrensel olarak değerlendirilen ve halen bir çok laboratuvarın temel tespit çözeltisi olarak benimsediği ‘Formaldehit’in, bir miktar çekirdek şişmesine neden olmasından dolayı idealden sapma gösterdiği bildirilmektedir. Ancak, ucuz oluşunun yanı sıra, elektron mikroskopik ve bazı özel histokimyasal veya immunoenzimatik yöntemler dışında, çoğu histolojik tekniklerde kullanılabilmesinin ve henüz daha iyi, daha ucuz ve uygulama kolaylığı olan bir başka tespit çözeltisinin bulunamamasının, formaldehitin ön planda tuttuğu bilinmektedir. Formaldehitin en iyi kullanım şeklinin, tamponlanmış ve ideal olarak da fosfat tampon çözeltileri hali olduğu belirtilmektedir. Sodyum fosfat monobazik veya sodyum fosfat dibazik

kullanılarak, nötral formalin çözeltisinin elde edilebileceği bilinmektedir (74,103).

Tespit edilen dokuların üç-dört, 14-16 ya da 24 saatlik doku takip işlemlerinden geçirilerek uygun parafine gömülmesi ve blok haline getirilmesi sonrasında, dokuların 5 μ kalınlığı geçmeyecek şekilde kesilerek boyama işlemine hazır hale getirileceği bilinmektedir. Histomorfoloji ile ilgili ilk bilgi, rutinde uygulanan H&E ile sağlanabilmektedir. Klasik olarak kullanılan H&E'in, Harris'in tanımladığı teknikle çalışılan olduğu bilinmektedir. Bu yöntemde çekirdeğin mavi, sitoplazma ve diğer hücre elemanlarının pembe kırmızı renk boyanma özelliğinde olduğu bilinmektedir (1,56,73,74,75).

Kas ve bağ dokusunun yapısal özelliklerini ortaya koyabilmek için yapılan özel boyalar yöntemlerinden biri Van Gieson pikrik asit ve fuksin boyasıdır. Van Gieson özel boyası ile işlenen dokularda kollajen doku kırmızı, kas dokusu sarı, hücre çekirdeği siyah, kornifiye epitel hücrelerinin sarı renkte gözlemlendiği bilinmektedir (4,60).

Dokulardaki kollajeni gösterebilmek için bir başka yöntem de Masson'un Trichrome boyasıdır. Bu yöntemde Weigert'in demir hemotoksilen çalışma solüsyonu, Biebrich Scarlet-Acid Fuchsin solüsyonu, Fosfomolibdik-Fosfotungistik asit solüsyonu, Anilin mavisi solüsyonu veya açık yeşil solüsyonu ile %1'lik asit solüsyonu kullanılır. Bu yöntemde hücre çekirdeği siyah, kas dokusu, hücre sitoplazması, keratin kırmızı, kollajen dokunun mavi veya yeşil renkte boyanma özelliği gösterdiği bilinmektedir (4,60).

Dokulardaki glikojeni gösterebilmek için rutinde kullanılan özel histokimyasal bir yöntem de Periodik Asit Schiff (PAS) boyasıdır. Bunun için periodik asit solüsyonu, hidroklorik asit solüsyonu ve Coleman'ın Schiff belirteci ile Mayer veya Harris hemotoksilen solüsyonu kullanılır. Bu

boya ile glikojen, müsin, bazal membranlar kırmızı-mor, mantar kırmızı-mor ve hücre çekirdeklerinin mavi renkte boyanma özelliği gösterdiği bilinmektedir (4,27).

Doku karbonhidratlarının özelliğini, ya da amiloidi göstermek için rutinde Lieb'in Kristal Violet yöntemi kullanılmaktadır. Dokulardaki amiloid mor-menekşe, diğer doku elemanları ise mavi renkte gözlemlenir. Eğer bu rutin tarama işlemi sırasında pozitiflik saptanırsa ayrıca amiloid tip tayinine özgü histokimyasal ve enzimatik yöntemlere başvurulabilmektedir (4,27).

Histokimyasal çalışmalar ilk kez 19. yüzyıl ortalarında uygulanmaya başladığında, bu durum patologlar tarafından "Fizyolojinin mikroskoba uygulanması" olarak karşılanmıştır. Aynı dönemde histokimyanın ya da doku kesitlerinin özel yöntemlerle boyanmasının amacının çeşitli dokuları, hücre içerikleri ve elemanları ile hücre dışı elemanların daha belirgin gösterilmesi olarak nitelendirilmiştir. Bu amacın günümüzde de özelliklerini koruduğu bilinmektedir. İmmunhistokimyasal çalışmaların amacının ise, antikor kullanarak抗原 (antijen) belirlemek, dolayısıyla özgü doku elemanlarını görünür hale getirmek olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle immunohistokimyanın, antikorların özgüllük değerleri sonucu histokimyaya oranla daha üstün olduğu vurgulanmaktadır (4,16).

Dokulardaki antijenik yapı özelliğinin ortaya konulabilmesi amacıyla son yıllarda immunoenzimatik yöntemlerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Bu yöntemlerin temelinin, dokularda mevcut olan özgün kimyasal materyallerin(antijen), bu materyallere karşı elde edilmiş olan antikorlar ile ortaya konulması olduğu bilinmektedir (6,16,21,34,64,77).

İmmun sistemin, spesifik reseptör molekülleri ve amino asitlerin herhangi bir kombinasyonunu, lipidler yolu ile tanımlayabilme ya da fark edilebilme yeteneklerinin varlığı açıklanmıştır. Bu özelliğin tanınması, çeşitli hücre ve dokularda bulunan antijenik yapıların yerleşimlerinin

mikroanatomik olarak saptanması gerektiği görüşünün doğmasına yol açtığı izlenmektedir. Böylece, antijenik yapıları tanımlayan antikorlar saptanarak geliştirilmesi ve geliştirilen bu antikorların kullanılarak özgün doku özelliklerinin ortaya konulmasının histopatoloji çalışmalarında yeni bir araç olduğu bilinmektedir (16,21,34,64,77).

İmmunohistokimyasal teknoloji özel bir materyali ve onun yerleşimini görülebilir hale getirebilmektedir. Böylece immunohistokimya uygun antikorlar kullanarak hücreler arasındaki antijenik farkı açığa çıkarabilmektedir (16,21).

İmmunohistokimyanın kullanımı giderek artan bir ilgi ile yaygınlaşmaktadır. Örneğin 1974-1975 yıllarında uluslararası tıp yayınlarının yer aldığı katologlarda, immunohistokimyasal yöntemlerin uygulandığı sadece altı tane yayına rastlanırken, bu sayı 1992 yılında 15.000 civarına ulaşmıştır (16).

Yaklaşık 50 yıl önce Coons ilk kez tavşanda geliştirilmiş antikoru fluoresein ile işaretleyerek özgül antijeni doku kesitlerinde fluoresan mikroskopik inceleme ile ortaya koyması sonucu immunohistokimyanın günlük yaşama girdiği bilinmektedir. Fluoresin işaretleme yönteminde taze doku ve özel mikroskop gerekmekte ve yöntem bu nedenle uygulamada zorluklara neden olmaktadır. Bazı antijenik yapılarının daha iyi ortaya konulmasını sağladığından günümüzde kendisine hala kullanım alanı bulmaktadır (6,16,21,64).

1969 yılında Avrameas'ın, fluoresin işaretlemenin yerine enzimatik işaretleme yöntemini geliştirmesi sonrasında, enzimatik olarak işaretlenen antikorların ışık mikroskopik olarak gösterilmesi sağlanmıştır. Başlangıçta, antijenik yapının doku takibi sırasında bozulacağı ya da kaybolacağı düşüncesi ile, sadece dondurulmuş doku kesitlerinde çalışılan yöntem,

daha sonra soğuk alkollü doku takiplerine neden olduğu izlenmektedir (16).

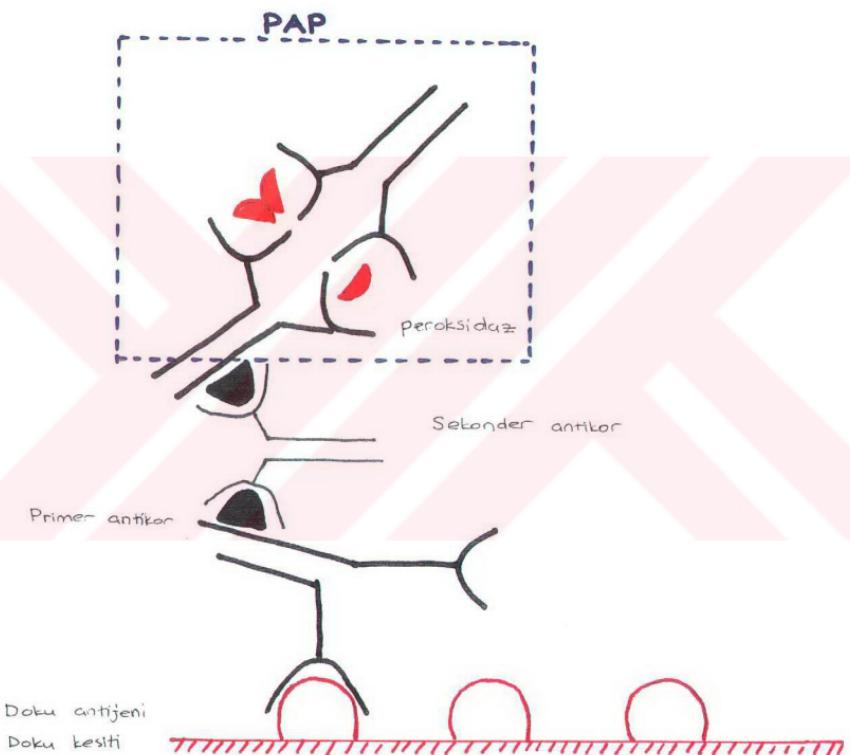
1974 yılında, Burns ve Taylor'un çalışmaları sonucu geliştirilen immunoperoksidaz tekniği ile daha önceki tekniklerde karşılaşılan taze doku güçlüğü aşılarak, parafin bloklara gömülü dokularda da immunoenzimatik incelemeler yapılabildiği, yine aynı yıllarda anti-immunglobulin antikorların ortaya konmasının da tekniğin hızla gelişmesine katkıda bulunduğu görülmektedir (6,16,21,64).

Formalin tesbitli, parafin blok kesitlerinde kullanılabilir ve uygulaması daha kolay ve daha güvenilir olarak nitelendirilen yöntemin, 1975 ve sonraki yıllarda çeşitli araştırcılarca geliştirilen peroksidaz-antiperoksidaz immunkompleks yöntemi olduğu izlenmektedir. Bu yöntem, günümüzde bazı laboratuvarlarda kullanılmaktadır. Tekniğin temeli peroksidaz-antiperoksidaz kompleks belirtecinin, bir sekonder antikor ile primer antikora bağlanmasına dayanmaktadır (16). (Şekil 1)

1981 yılında Hsu tarafından geliştirilen, halen en yaygın kullanımı olan ve henüz yerini alabilecek bir yöntem geliştirilemediği için son immunohistokimyasal yöntemin, Avidin-Biotin Kompleks (ABC) veya Avidin-Biotin Konjuge immunoenzimatik tekniği olduğu bilinmektedir. Bu yöntemde, primer antikor biotinle işaretlenmiş bir sekonder antikora bağlanmakta, bu yapı da daha geniş bir kompleks halindeki avidin, biotin ve peroksidaz kompleksi ile bütünleşmektedir. Avidin-Biotin immunoenzimatik ya da immunohistokimyasal işaretleme tekniğinde, monoklonal antikorların çift işaretlenmesi ile endojen doku immunglobülinlerinin neden olduğu zemin boyanması olayın önüne geçildiği ve az miktarda antikor ile daha net görüntü sağlandığından peroksidaz-antiperoksidaz yönteminden üstün kabul edilmektedir. Yöntemin, diğer tüm yöntemlerden daha ucuz, daha kolay uygulanan ve

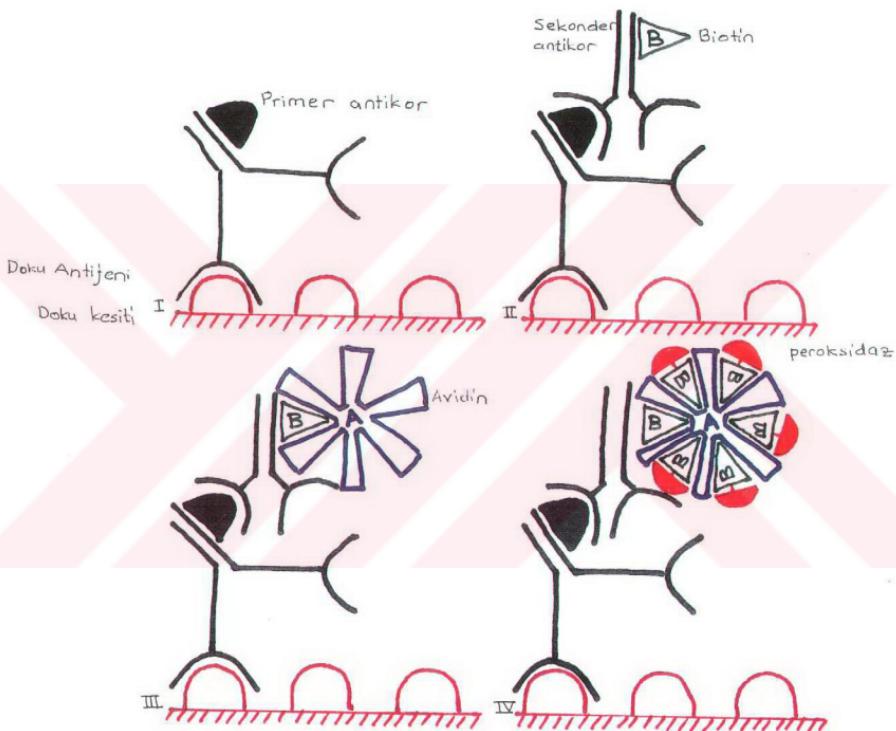
daha sağlıklı değerlendirme sağlamasının, günümüzde en sık kullanılan teknik olmasına yol açtığı görülmektedir(şekil 2) (41).

Peroksidaz-Antiperoksidaz İmmunoenzimatik Tekniği



Şekil 1. Peroksidaz-Antiperoksidaz immunoenzimatik yönteminin teknik şema ve özelliği

Avidin-Biotin Kompleks İmmunoenzimatik Tekniği



Şekil 2. Avidin-Biotin Kompleks immunoenzimatik yöntemin teknik şema özelliği.

Herhangi bir immunoenzimatik tekniğin uygulanıp uygulanmaması bu yönteme gereksinim duyulup duyulmaması ile bağıntılıdır. Bunun da, klinik bilgiler, H&E ve diğer özel histokimyasal yöntemlerle saptanan morfolojide, bir antijenik özelliğin gösterilebilmesi ile farklı bir tanı elde edilip edilemeyeceği sorusuna bulunan olumlu yanıt olduğu belirtilmektedir (6,16,21,34,64,77,103).

Doku düzeyinde doğal olarak bulunabilen ya da bir hastalığın etmeni olan ya da hastalık sonucu ortaya çıkabilen çeşitli antijenler ve bunlara özgü antikorlar bulunduğu bilinmektedir (16,21,34,77).

Bunlar arasında, bu çalışmaya konu olan, kas ve bağ dokularında izlenebilenlerin ve birarada değerlendirilmeleri daha yararlı olanların özelliklerini incelersek;

S-100 Protein (S-100): Asidik bir protein olup en fazla santral ve periferik sinir sisteminde bulunduğu bilinmektedir. İşlevi tam olarak bilinmemekle birlikte beyinin iyonik düzenlemesinde rol oynadığı hipotezi ağırlıklı görürstür. Başlangıçta sadece beyine özgü bir protein olduğu düşünülen S-100 proteini, daha sonraları periferik sinirlerde, kıkırdak dokusunda, yağ dokusunda, myoepitelyal hücreler ve çeşitli histiyositler gibi bir çok nonnöronal hücrede de saptandığı bildirilmektedir (16,19,21,22,34,51,64,77,86,103).

Düz Kas Aktini (Smooth Muscle Actin (SMA): Bu kontraktıl proteinin çoğu hücrenin hareketinden sorumlu olduğu bilinmektedir. Düz kas hücrelerinin tanınmasında olağanüstü kullanışlı bir belirleyici olduğu bildirilmektedir. Özellikle damar duvarlarını, sindirim kanalı duvarını, myometrium ve derinin erekktör pililerinin işaretlenmesinde önemli olduğu ileri sürülmektedir (16,20,21,64,77).

Desmin (DES): Özellikle düz ve çizgili kas hücrelerinde yer aldığı bilinmektedir. Bazı araştırmacılar, kalp sitoskeletal kas hücrelerinde ve

myofibroblastlar içinde de yer aldığı belirtmekte dirler. Ancak bu konunun henüz tam olarak aydınlatılamadığı, tartışmalı olduğu da izlenmektedir. Özellikle, vasküler düz kasın aksine yoğun olarak parankimal düz kaslarda yer aldığı, bu nedenle özellikle düz ve çizgili kas kaynaklı dokuların varlığının tanılarında kullanıldığı bilinmektedir (16,21,28,38,64,77,86).

Myosin: Kas hücrelerinde yer alan bir protein olup, biyokimyasal olarak iki kontraktıl protein formunun bulunduğu bilinmektedir. Bunlar; düz kas (non-sarkomerik) ile iskelet kası (sarkomerik) tipleridir. Sarkomerik tip de kendi içinde yavaş, hızlı ve fetal olmak üzere gruptara ayrılmaktadır. Sarkomerik tiplerin iskelet kasını işaretlediği ileri sürülmektedir (16,21,64,77,86).

S-100 protein, Desmin, Sarkomerik Myosin, Düz kas Aktin ve diğer bazı belirleyicilerin (sitokeratinler, vimentin, nörofilamanlarla) birlikte panel olarak kullanıllarının daha değerli olduğu ve dokuların özgün elemanlarının ayırcı tanısında daha iyi sonuç verdiği belirtilmektedir (16,21,77).

Çeşitli antikorların bu şekilde panel olarak kullanıllarının, özellikle son yıllarda yöntemin ucuzlaması ve monoklonal antikor üretimindeki gelişmeler ile arttığı, panel değerlendirmelerinin hata payını azalttığı belirtilmektedir (16,21,77).

3- GEREÇ - YÖNTEM

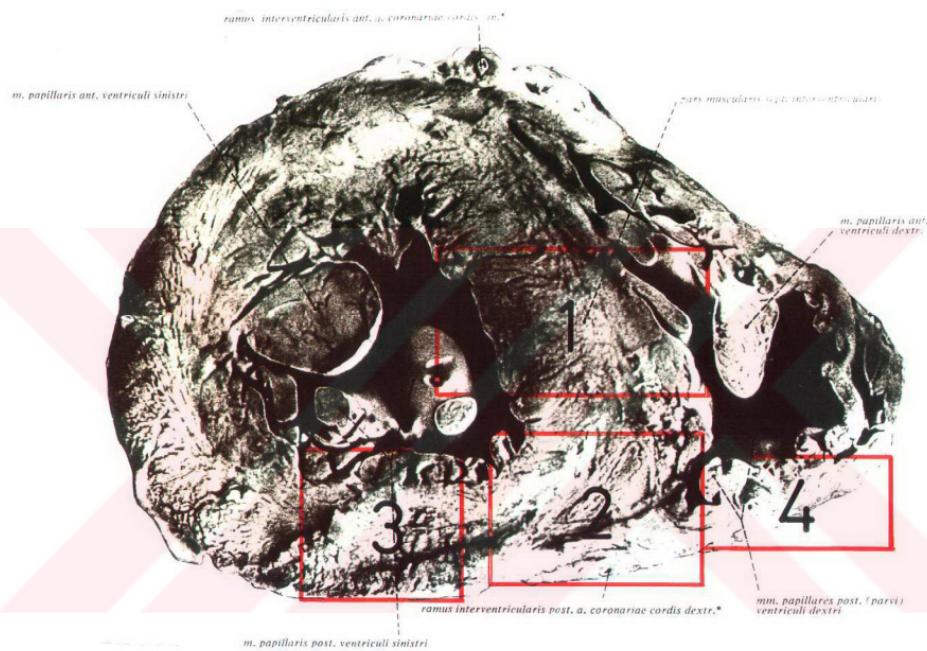
Adli Tıp Kurumu Adana Grup Başkanlığı Morg İhtisas Dairesinde son altı yılda otopsileri yapılan, histopatolojik ve toksikolojik incelemeler için doku ve organ örnekleri alınan olguların kayıtları incelendi. 30 yaşın altında, kısa süre içinde ölmüş ve ölümünü etkileyebilecek makroskopik ve mikroskopik bir kalp patolojisinin saptanmadığı 68 olgu çalışma için seçildi. Olguların bir kısmının yaralanmaları nedeniyle bir-üç gün süreyle hastane tedavisi gördükleri, diğerlerinin ise olay yerinde ya da hastaneye ulaştırılamadan öldükleri anlaşıldı.

Adli Tıp Kurumu Adana Grup Başkanlığı Morg İhtisas Dairesince standart otopsi tekniğinin uygulandığı ve rutin histopatolojik - toksikolojik incelemelerinin yapıldığı kayıtlardan öğrenildi. Olgularda toksikolojik çalışmaların negatif sonuçlandığı, histopatolojik inceleme için tüm organların yanısıra kalpten de standart örneklemelerin yapıldığı, bu örnekleme sırasında; interventriküler septum, posterior septal köşe, sol ventrikül duvarı ve sağ ventrikül duvarının bulunduğu alanların rutin histopatolojik inceleme için alındığı olgulara ait kayıtlardan öğrenildi. Kalpten histopatolojik incelemeler için belirtilen alanlardan alınan örneklerin hepsinde şekil 3'de belirtilen örnekleme tekniğinin uygulandığı öğrenildi.

Alınan örneklerin uygun doku takipleri sonrasında parafin bloklar haline getirildiği evrak kayıtlarından anlaşıldı.

Sağ ventrikül myokardının örneklendiği parafin bloklar alınarak, bu blokların herbiri, Reichart-Jung rotary mikrotomda beş mikron kalınlığında kesitler elde edilecek şekilde kesildi. Bir bloktan uygun boyaların yapılabilmesi amacıyla, aynı alanı temsil eden 13 kesit elde edildi. Kesitler uygun deparafinizasyon işlemi sonrasında önce Harris H&E (Merck) ile boyandı (1).

H&E boyalı preparatlar değerlendirildiğinde, olguların bazlarının parafin bloklarında kalan dokuların yetersiz olduğu,bazlarının ise doku tespiti yetersizlikleri ve dokuların sertleşerek uygun kesit elde edilememesi nedeni ile toplam 36 olgu çalışma dışı bırakıldı.



Şekil 3. Myokard örneklerme tekniği.

1. İnterventriküler septum,
2. Posterior septal köşe,
3. Sol ventrikül duvarı,
4. Sağ ventrikül duvarı.

Kalan 32 olguya ait sağ ventrikül myokardından elde edilen kesitlerde, H&E boyalı preparatların incelenmesi sonucu saptanan adipöz doku miktarı, daha önceki çalışmalarla önerilen semikantitatif derecelendirme ile “Grade 0, I, II, III” olmak üzere değerlendirildi. Perivasküler alanlarda izlenen minimal adipöz doku miktarı “Grade 0” olarak derecelendirildi. Myofibrillerde herhangi bir morfolojik değişiklik oluşturmadan, dar yağ bantları şeklinde izlenen, orta derecedeki adipöz doku varlığı “Grade I” olarak değerlendirildi. Sağ ventrikül myokardının, fibröz doku eşliğinde olsun ya da olmasın, %50’ye kadar adipöz doku varlığının saptandığı olgular “Grade II” olarak derecelendirildi. Sağ ventrikül myokardında, %50’den fazla adipöz doku varlığının saptandığı olgular ise “Grade III” olarak kabul edildi (13).

Olguların genel vücut yapıları ve kalp ağırlıkları ile bu derecelendirmeler arasındaki ilişki karşılaştırılarak araştırıldı. Olgularda ceset ağırlığı ve myokard ventrikül kalınlığı, olgulara ait bu bilgiler evrak kayıtlarında bulunmadığı için değerlendirilemedi.

Olguların tamamı H&E boyalı kesitlerinde değerlendirildikten sonra, her olgunun aynı alanından elde edilen kesitlerinden birine; sağ ventrikül myokardındaki kas ve bağ dokusunun yapısal elemanlarının ortaya konabilmesi amacıyla Van Gieson pikrik asit ve fuksin boyası uygulandı. Bu yöntemde kullanılan kimyasal maddelerin tümü Merck ürünü idi (60).

Her olgunun aynı alanından elde edilen kesitlerinden birine; dokudaki kollajenin gösterilebilmesi için Masson'un Trichrome boyası uygulandı. Bu yöntemde Weigert'in demir hemotoksilen çalışma solüsyonu(Merck), Biebrich Scarlet-Acid Fuchsin solüsyonu(Sigma), Fosfomolibdik-Fosfotungistik asit solüsyonu(Merck), Anilin mavisi solüsyonu(Merck) veya açık yeşil solüsyonu(Merck) ile %1'lik asit solüsyonu kullanıldı(60).

Her olgunun aynı alanından elde edilen kesitlerinden birine; dokularda glikojenin varlığının araştırılması amacıyla Periodik Asit Schiff (PAS) boyası uygulandı. Bunun için periodik asit solüsyonu(Sigma), hidroklorik asit solüsyonu(Merck) ve Coleman'ın Schiff belirteci(Sigma) ile Mayer veya Harris hemotoksilen solüsyonu kullanıldı (27).

Her olgunun aynı alanından elde edilen kesitlerden birine; doku düzeyinde karbonhidratların araştırılması ya da amiloid varlığının saptanabilmesi için Lieb'in Kristal Violet (Merck) yöntemi kullanıldı (27).

Sağ ventrikül myokardının immunoenzimatik yönden değerlendirilebilmesi için, her bir blokta aynı alanı temsil eden iki ayrı kesit, bir lam üzerine alınarak, çalışma sırasında aynı işlemde hem negatif hem de pozitif antikor boyanması gerçekleştirildi. Negatif kontrol örneklerine, boyama aşamaları sırasında, primer antikor uygulanmamış, negatif kontrol antikor damlatılmıştır. Diğer tüm aşamalar usulüne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Burada negatif kontrol antikor veya non-immun serum uygulamasının nedeni, özgül olmayan boyanışların fark edilmesini sağlamaktır (6,34,41,64,103).

Çalışmada kullanılan Anti Myosin antikor (Zymed, 08-0105), kullanıma hazır dilüsyonda altı mililitrelık ambalajda idi. Pozitif kontrol için iskelet kası örneği seçildi. Antikor orjinal dilüsyonunda pozitif kontrol örneğinde çalıştı (6,16,64,77).

Diğer antikorlar ise sulandırılması gereken kuru toz halinde idiler.

Anti S-100 Antikor (Novo Castra, NCL-S100): Doku kültüründe 15mM sodyum azid bulunan bu antikorun pozitif kontrolü için sinir dokusu seçildi. Önerilen şekilde antikor ilk olarak 1/40 oranında distile su ile dilüe edildi. Kontrol çalışmasında pozitif boyanma elde edilmemesi üzerine, antikor 1/30 oranında dilüe edildi. Kontrol çalışmasında yine pozitif boyanma elde

edilmemesi üzerine, antikor önerilen en alt dilüsyon olan 1/20 oranında dilüe edildi ve pozitif kontrolörneğinde çalışıldı (6,16,21,34,64,77,103).

Anti Desmin Antikor (Novo Castra, NCL-DES-DERII): Doku kültüründe 15mM sodyum azid bulunan bu antikorun pozitif kontrolü için myometriyal kas dokusu seçildi. Antikor önerilen şekilde, ilk olarak 1/100 oranında distile su ile dilüe edildi. Kontrol çalışmada pozitif boyanma elde edilmemesi üzerine antikor 1/80 oranında dilüe edildi. Kontrol çalışmada yine pozitif boyanma elde edilmemesi üzerine, antikor önce 1/60 ve son olarak ise önerilen en alt dilüsyon olan 1/50 oranında dilüe edildi ve pozitif kontrolörneğinde çalışıldı (6,16,64,77).

Anti Aktin Antikor (Novo Castra, NCL-SMA): Doku kültüründe 15mM sodyum azid bulunan bu antikorun pozitif kontrolü için damarörneği seçildi. Antikor önerilen şekilde, 1/50 oranında dilüe edildi ve pozitif kontrolörneğinde çalışıldı (6,16,64,77).

Tüm antikor uygulamalarında, her bir antikor için ve her bir olguda negatif kontrollerde boyanma gözlenmemesine özen gösterilmiştir. Bu nedenle S-100 (Novo Castra, NCL-S100), Desmin (Novo Castra, NCL-DES-DERII), Düz Kas Aktin (Novo Castra, NCL-SMA) ve Myosin (Zymed, 08-0105) monoklonal fare antikorları kullanıldı. İmmunoenzimatik inceleme için Avidin-Biotin Kompleks yöntemi seçildi. Yöntemde, Universal kit olarak, OmniTags Universal Streptavidin/Biotin immunoenzimatik boyasistemi (Lipshaw/Shandon, Immunon 405000) seçildi.

Strept Avidin-Biotin Boyama, yöntemde önerildiği şekilde uygulandı (41);

Her olgunun aynı alanından, her bir lam üzerine 5 μ kalınlığında pozitif ve negatif kontrol için iki ayrı kesit alındı. Kesitler deparafinize edilip alkollerden geçirildikten sonra fosfat tamponlu salinle (Phosphate Buffered Saline "PBS", 0.01molar, pH.7.2) yıkandı. Kesitlerin çevresi dikkatlice

kurutuldu. Kesitler nemli ortama konuldu ve çalışma yöntem gereği bu aşamadan itibaren nemli ortamda sürdürdü. Bu evreden başlayarak her basamakta kurutma işlemi tekrarlandı.

Boyama evrelerinde;

1- Her kesitin üzerini tamamen kaplayacak şekilde iki-üç damla "Peroksidaz Blocking Reagent" (%3 Hidrojen Peroksidaz Solüsyonu) damlatılarak oda sıcaklığında ve nemli ortamda beş dakika süresince bekletildi. Burada amaç ortamda bulunan endojen peroksitleri yok ederek zemin boyanmasını azaltmaktı.

2- Präparatlar üzerindeki fazla solüsyon dökülecek kesitler önceden hazırlanmış PBS ile beş dakika süre ile yıkandı.

3- Kesitlerin tüm yüzeyini kaplayacak şekilde iki-üç damla normal fare serumu (Nonspesifik Blocking Reagent) damlatıldı. 20 dakika nemli ortamda bekletildi. Burada amaç, antikorların kollajen veya retikülin liflerindeki protein moleküllerine nonspesifik bağlanmasıından kaynaklanabilecek zemin boyanması sonucunu azaltmaktı. Daha sonra lam üzerindeki fazla serum dikkatlice döküldü.

4- Her olgunun sağ ventrikül myokardörneğinde aynı alanı içeren dört ayrı kesiti panel olarak çalışıldı. Bu dört ayrı kesitin birine primer antikor olarak; -Anti S-100 protein antikor (Novo Castra, NCL-S100), diğerine, -Anti Desmin antikor (Novo Castra, NCL-DES-DERII), bir başkasına -Anti Düz Kas Aktin antikor (Novo Castra, NCL-SMA), ve sonuncusuna -Anti Myosin antikor (Zymed, 08-0105), damlatıldı.

Benzer şekilde her bir antikorun çalışılması sırasında aynı lam üzerinde bulunan diğer doku kesitine ise "negatif kontrol belirteci" damlatıldı. Kesitler bir saat oda sıcaklığında ve nemli ortamda bekletildi.

5- Kesitler PBS solüsyonunda beş dakika süre ile yıkandı.

6- Kesitlere anti S-100, anti Desmin, anti Düz Kas Aktin ve anti Myosin için monoklonal iki-üç damla “bağlayıcı belirteç” (bağlayıcı anti-fare immünglobulini)(Lipshaw/Shandon, Immunon 405000) damlatıldı. Oda sıcaklığında ve nemli ortamda 30 dakika bekletildi.

7- Kesitler PBS solüsyonunda beş dakika süre ile yıkandı.

8- Her kesitin yüzeyini tamamen kaplayacak şekilde iki-üç damla Horseradish peroksidaz ile konjuge streptavidin damlatıldı. Oda sıcaklığında ve nemli ortamda 30 dakika bekletildi.

9- Kesitler PBS solüsyonunda beş dakika süre ile yıkandı.

10- Kesitlere, tarife göre hazırlanan dimethyl formamide içinde 3-amino-9-ethyl carbazole (AEC Working Color Reagent) bol miktarda damlatıldı. 15 dakika süre ile oda sıcaklığında ve nemli ortamda bekletildi.

11-Kesitler musluk suyunda yıkandı.

12- Mayer Hematoksilen ile 30-60 saniye zemin boyaması yapıldı, musluk suyu ile yıkanarak, %0.3'lük amonyaklı su ile mavileştirildi ve yıkandı.

Kesitler gliserin jel ile kapatılarak mikroskopik incelemeye hazır hale getirildi.

Antikor uygulamalarında renklendirici (Color Reagent) olarak, Üç,3'-Diaminobenzidin tetrahidroklorid (DAB) veya Üç-amino-9-etilkarbazol (AEC) kullanılmaktadır. AEC oksidasyon reaksiyonu ile renklendirme özelliğinde olup, genellikle gül kırmızısı-kahverengi veya turuncu-kahverengi boyanış gösterir. Ekonomik ve boyanmanın değerlendirilmesi sırasında daha belirgin boyanış özelliği gösterdiğinden çalışmamızda tercih edildi.

Çalışmaya alınan olgulara ait kesitlerin H&E, daha sonra özel histokimyasal boyaları ve en son immunoenzimatik yöntemlerin uygulandığı preparatlar ışık mikroskopik olarak değerlendirildi.

4- BULGULAR

Bu çalışma kapsamına alınan 32 otopsi olgusunun dosyaları gözden geçirilmiştir. Olguların 18'i (%56) kadın, 14'ü (%44) erkek olup, olguların yaşları 2-30 arasındadır.

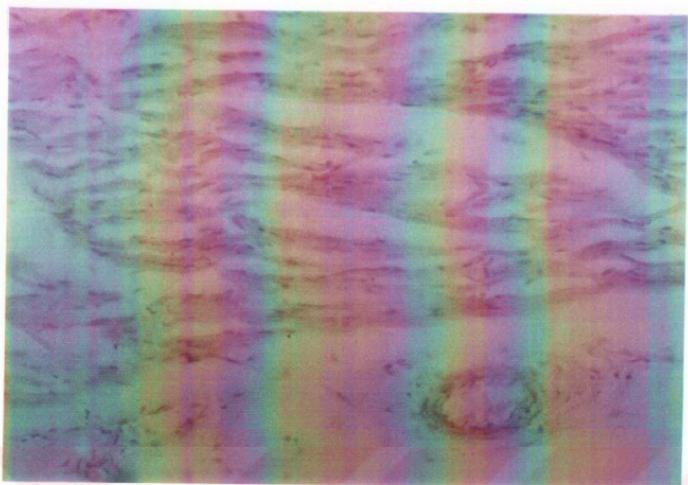
Olguların sekizi doğal nedenlerle, 19'u doğal olmayan nedenlerle ölmüştür. Beş olguda ise ölüm nedeninin saptanamadığı kayıtlardan öğrenildi. Olguların yaş, cins, ölüm nedeni ve ölüm yeri tablo I'de sunulmuştur.

Tablo I. Olguların yaş, cins, ölüm nedeni ve ölüm yeri özellikleri.

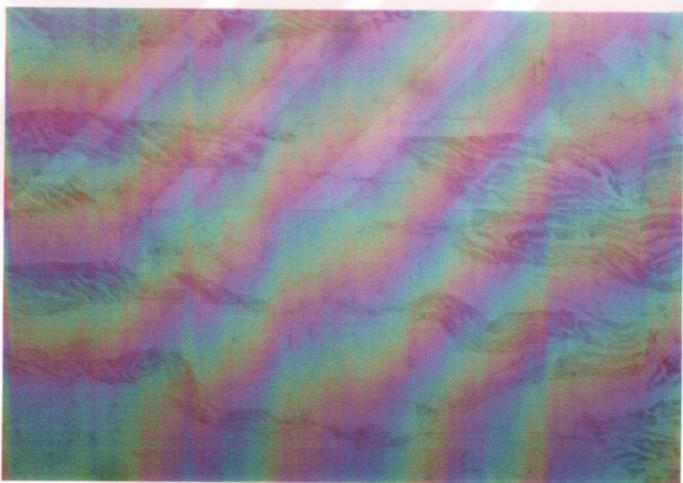
Olgı No	Yaş / Cins	Ölüm nedeni	Ölüm Yeri
1	25 / K	Aşı	Olay yeri
2	17 / K	Suda boğulma	Olay yeri
3	15 / E	Astma ve komplikasyonları	Acil servise başvuruda eksitus
4	27 / K	ATN ve Karaciğer santral nekrozu	Üç gün hastane tedavisi
5	28 / K	Kist hidatik	Acil servise başvuruda eksitus
6	24 / K	Suda boğulma	Olay yeri
7	15 / K	Entoksikasyon	Üç gün hastane tedavisi
8	20 / E	Ensefalit	Olay yeri
9	11 / K	Anevrizma rüptürü (beyin)	Olay yeri
10	30 / K	Saptanamadı	Olay yeri
11	24 / E	Saptanamadı	Olay yeri
12	20 / E	Saptanamadı	Olay yeri
13	15 / K	Entoksikasyon	Üç gün hastane tedavisi
14	28 / E	Künt genel vücut travması	Dört gün hastane tedavisi
15	16 / K	Entoksikasyon	Üç gün hastane tedavisi
16	26 / E	Künt genel vücut travması	Olay yeri

Olgı No	Yaş / Cins	Ölüm nedeni	Ölüm Yeri
17	18 / K	Ası	Olay yeri
18	23 / K	Entoksikasyon	İki gün hastane tedavisi
19	28 / E	Saptanamadı	Olay yeri
20	15 / E	Saptanamadı	Bir gün hastane tedavisi
21	16 / E	Kesici-Delici alet yaralanması	Hastane tedavisi, evinde eksit
22	27 / K	Künt genel vücut travması	Olay yeri
23	2 / K	Bronşit ve komplikasyonları	Evinde eksitus
24	3 / K	Entoksikasyon	Olay yeri
25	20 / E	Ası	Olay yeri
26	9 / E	Künt travma	Olay yeri
27	15 / E	Suda boğulma	Olay yeri
28	15 / E	Künt travma	Bir gün hastane tedavisi
29	23 / E	Entoksikasyon	Bir gün hastane tedavisi
30	3 / K	Akrep sokması	Bir gün hastane tedavisi
31	15 / K	Suda boğulma	Olay yeri
32	12 / K	Pnomoni	İki gün hastane tedavisi

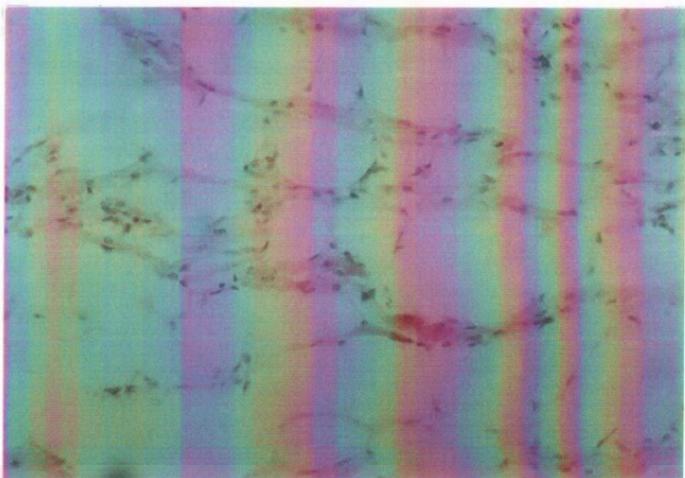
Olguların otopsi raporları incelendiğinde makroskopik ve mikroskopik olarak kalp patolojilerinin olmadığı öğrenildi. Gereç ve yöntemde belirtildiği gibi sağ ventrikül myokardının adipö ve/veya fibro-adipö doku ile yer değişimi H&E boyalı preparatlarda derecelendirildiğinde, seçilen olguların 11'inin Grade 0, dokuzunun Grade I, yedisinin Grade II, beşinin de Grade III ile uyumlu histomorfolojik özellikler gösterdiği izlendi. Olguların histolojik görünümleri sırasıyla şekil 4, 5, 6 ve 7'de gösterilmeye çalışılmıştır.



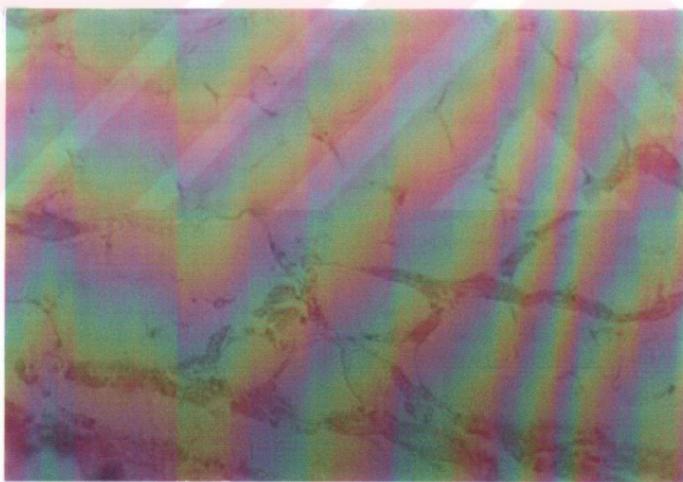
Şekil 4. Grade 0 olarak değerlendirilen 23 nolu olguda histomorfoloji. X350 H&E



Şekil 5. Grade I olarak değerlendirilen 14 nolu olguda histomorfoloji. X350 H&E



Şekil 6. Grade II olarak değerlendirilen 9 nolu olguda histomorfoloji.
X350 H&E



Şekil 7. Grade III olarak değerlendirilen 4 nolu olguda histomorfoloji. X350
H&E

Olguların sağ ventrikül myokardında izlenen yağ dokusu infiltrasyonu oranına göre derecelendirilmesinin dağılımı tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II. Olguların sağ ventrikül myokardında izlenen yağ dokusu infiltrasyonu oranına göre derecelendirilmesinin dağılımı.

Grade	Olgı sayısı K / E	Toplam
Grade 0	6 / 5	11
Grade I	4 / 5	9
Grade II	4 / 3	7
Grade III	4 / 1	5
Toplam	18 /14	32

Sağ ventrikül myokardında adipö ve/veya fibroadipö yer değişimi Grade 0, Grade I, Grade II ve Grade III olarak değerlendirilen olguların bu özellikleri ile yaş, cins, vücut yapısı ve kalp ağırlığı ilişkileri tablo III, IV, V ve VI'da, sunulmuştur. Olgularda vücut yapısı ve kalp ağırlığı ile sağ ventrikül myokard özellikleri arasında ilişki bulunamadı.

Tablo III. Grade 0 olarak değerlendirilen olguların özellikleri.

Olgı No	Yaş / Cins	Vücut yapısı	Kalp ağırlığı
22	27 / K	Şişman	380 gram
23	2 / K	Normal	90 gram
24	3 / K	Normal	110 gram
25	20 / E	Atletik	350 gram
26	9 / E	Normal	170 gram
27	15 / E	Normal	380 gram
28	15 / E	Normal	350 gram
29	23 / E	Şişman	420 gram
30	3 / K	Normal	100 gram
31	15 / K	Normal	290 gram
32	12 / K	Zayıf	230 gram

Tablo IV. Grade I olarak değerlendirilen olguların özellikleri.

Olgı No	Yaş / Cins	Vücut yapısı	Kalp ağırlığı
13	15 / K	Normal	250 gram
14	28 / E	Normal	320 gram
15	16 / K	Normal	280 gram
16	26 / E	Şişman	380 gram
17	18 / K	Zayıf	260 gram
18	23 / K	Normal	250 gram
19	28 / E	Normal	370 gram
20	15 / E	Atletik	350 gram
21	16 / E	Normal	320 gram

Tablo V. Grade II olarak değerlendirilen olguların özellikleri.

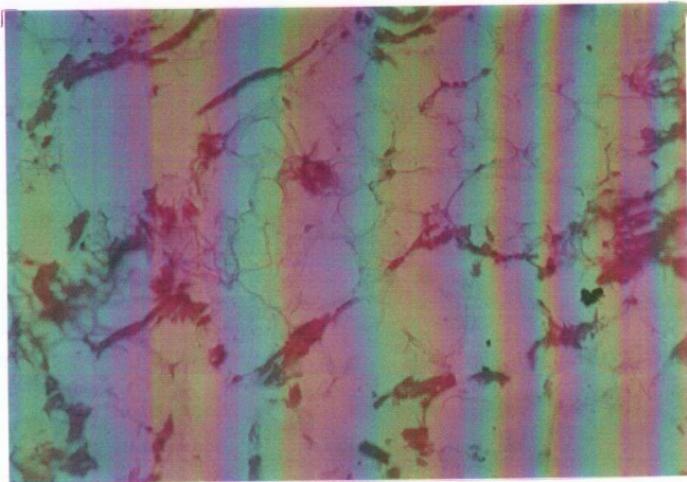
Olgı No	Yaş / Cins	Vücut yapısı	Kalp ağırlığı
6	24 / K	Zayıf	250 gram
7	15 / K	Normal	250 gram
8	20 / E	Normal	300 gram
9	11 / K	Zayıf	250 gram
10	30 / K	Normal	280 gram
11	24 / E	Normal	350 gram
12	20 / E	Normal	380 gram

Tablo VI. Grade III olarak değerlendirilen olguların özellikleri.

Olgı No	Yaş / Cins	Vücut yapısı	Kalp ağırlığı
1	25 / K	Normal	300 gram
2	17 / K	Normal	260 gram
3	15 / E	Atletik	500 gram
4	27 / K	Şişman	420 gram
5	28 / K	Şişman	300 gram

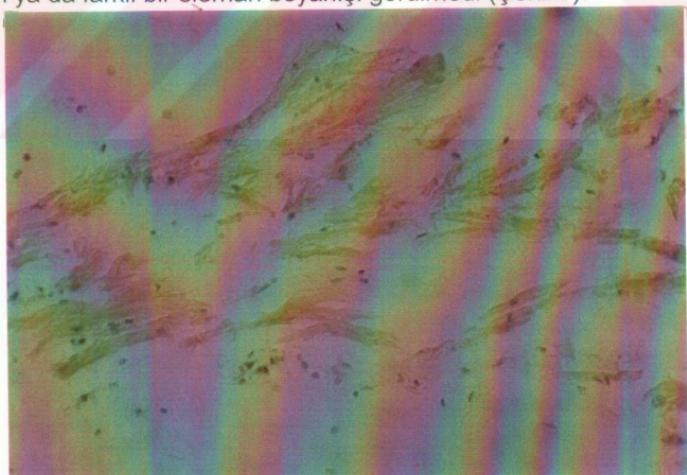
H&E ile sağ ventrikül myokardı ile yer değiştiren yağ dokusu oranına göre derecelendirilen olguların kesitlerine uygulanan özel histokimyasal boyalı preparatlar değerlendirildiğinde;

PAS boyası ile tüm olgularda kas dokusunun, glikojen içeren myofibrilleri koyu kırmızı, bu hücre çekirdeklerinin ise koyu mavi renkte boyandığı izlendi. Myofibriller arasında farklı eleman boyanışı görülmedi (Şekil 8).



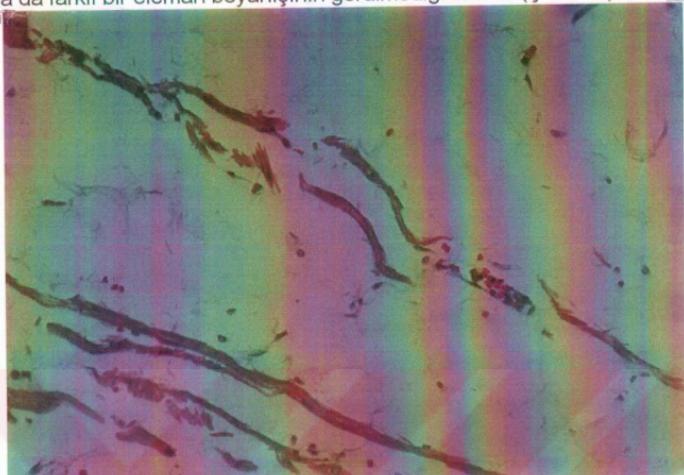
Şekil 8. Grade III olarak derecelendirilen 4 nolu olguda PAS ile boyanma özelliği. X350 PAS

Tüm olgulara uygulanan Van Gieson özel histokimyası değerlendirildiğinde; Olguların tamamında kas dokusu sarı renkte, hücre çekirdeklerinin ise siyah renkte boyanma özelliği gösterdiği izlendi. Kollajen ya da farklı bir eleman boyanışı görülmedi (Şekil 9).



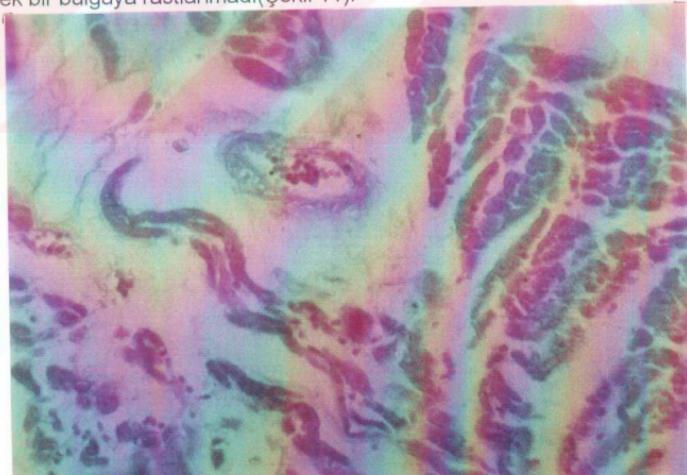
Şekil 9. Grade III olarak derecelendirilen 4 nolu olguda Van Gieson ile boyanma özelliği. X350 Van Gieson

Masson'un Trikrom boyasının uygulanması sonrasında, tüm olgularda kas dokusunun koyu kırmızı renkte, hücre çekirdeklerinin koyu siyah renkte boyandığı, kollajen ya da farklı bir eleman boyanışının görülmemiği izlendi (Şekil 10).



Şekil 10. Grade III olarak derecelendirilen 4 nolu olguda Masson'un Trikrom boyası ile boyanma özelliği. X350 Masson Trikrom

Lieb'in kristal violet boyası yöntemi ile sağ ventrikül kesitlerinde amiloid varlığını göstererek bir bulguya rastlanmadı (Şekil 11).



Şekil 11. Grade II olarak derecelendirilen 11 nolu olguda Lieb'in kristal violet boyası ile negatif boyanış özelliği X350 Lieb kristal violet

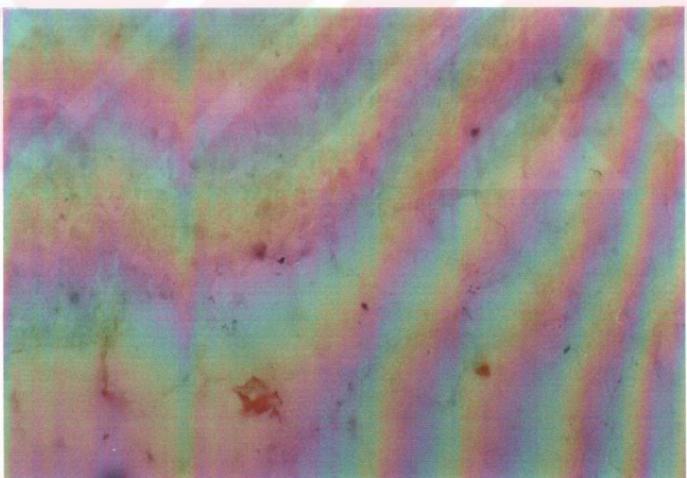
PAS, Van Gieson, Masson Trikrom ve Lieb'in kristal violet boyalarının uygulandığı sağ ventrikül örneklerine ait kesitlerin değerlendirilmesinde H&E boyası ile ayırsanan doku elemanlarından farklı bir eleman ayrd edilemedi.

Sağ ventrikül örneklerine, uygulanan immunohistokimyasal boyalar değerlendirildiğinde;

Olguların tamamında, hangi antikor ile çalışılmış olursa olsun negatif kontrollerde yalancı boyanma izlenmedi.

İmmunoenzimatik teknikle çalışılan antikorlar değerlendirildiğinde;

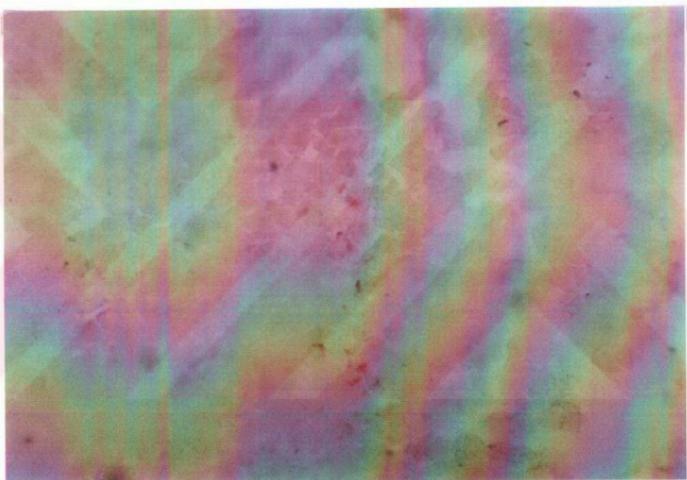
Grade III olarak derecelendirilen 3 ve 5 nolu olgularda ve Grade II olarak derecelendirilen 6, 7 ve 9 nolu olgularda Anti S-100 antikor ile, yağ dokusu membranında yer yer, belli belirsiz hafif pozitif boyanma özelliği izlendi. Myokardda boyanma görülmeli. Şekil 12'de Grade III olarak derecelendirilen 3 nolu olgudaki boyanma özelliği görülmektedir.



Şekil 12. Grade III olarak derecelendirilen 3 nolu olguda Anti S-100 antikor ile boyanma özelliği. X350 Anti S-100 antikor, ABC yöntemi.

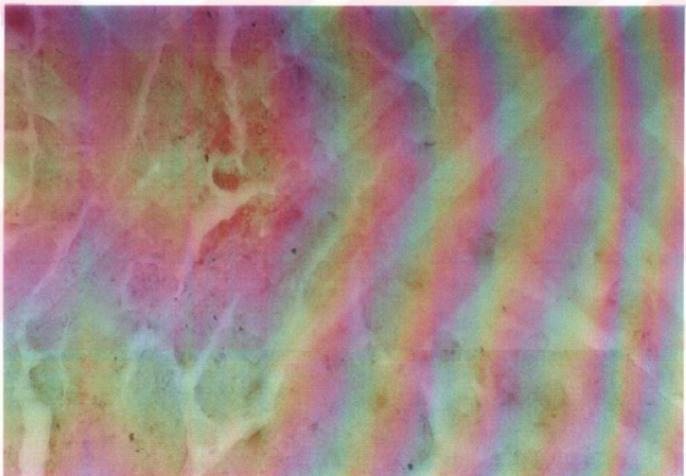
Bu olgular dışında diğer olguların tamamında Anti S-100 antikor ile negatif boyanma saptandı.

Anti Desmin antikor ile, olguların tümünde negatif boyanma izlendi. Grade I olarak derecelendirilen 16 nolu olguda mikro ayarla soluk, hafif boyanma seçilebildi. Bu özellik şekil 13'de gösterilmeye çalışılmıştır.



Şekil 13. Grade I olarak derecelendirilen 16 nolu olguda Anti Desmin antikor ile seçilen hafif boyanma özelliği. X350 Anti Desmin antikor, ABC yöntemi.

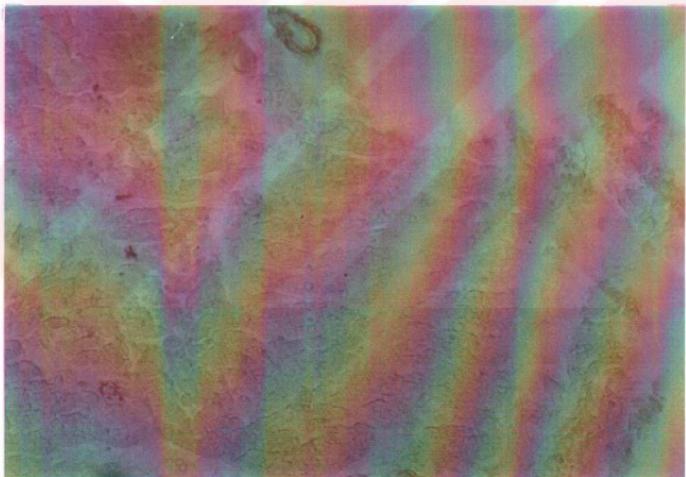
Grade 0 ve Grade I olarak derecelendirilen olguların tamamında Anti myosin antikor ile negatif boyanma izlenmiştir. Grade II olarak derecelendirilen 8 nolu olguda, yağ dokusunda hücre çeperinde şüpheli pozitif boyanış özelliği gözlendi. Grade III olarak derecelendirilen 2 nolu olguda kas dokusunda hafif, soluk görünümde boyanma görülmüştür. Boyanma özelliği şekil 14'de izlenmektedir. 3 ve 4 nolu olgularda ise şüpheli boyanma özelliği görüldü.



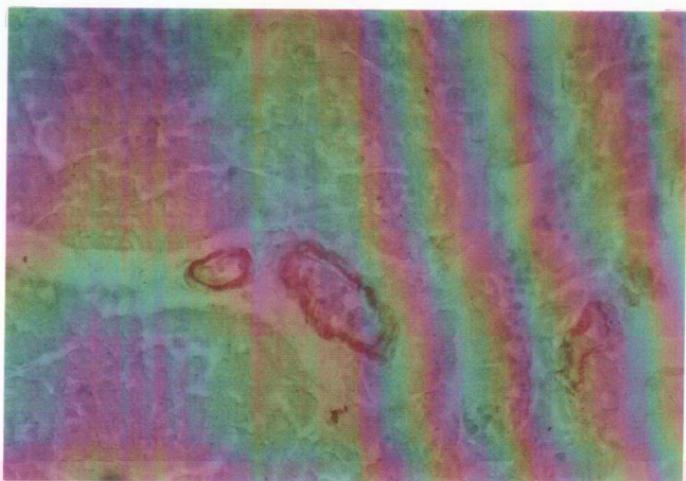
Şekil 14. Grade III olarak derecelendirilen 2 nolu olguda Anti Myosin antikor ile hafif boyanma özelliği. X350 Anti Myosin antikor, ABC yöntemi.

Anti Aktin antikor ile olguların değerlendirilmesinde, olguların tamamında, gerek myokard, gerekse adipö doku içinde yer alan damar yapılarında pozitif boyanma özellikleri görüldü. Dokulardaki damarlanması dağılımı, H&E ve özel histokimyasal boyalarla ayırd edilemeyen özellikleri ayrıntılı olarak gözleねbildi.

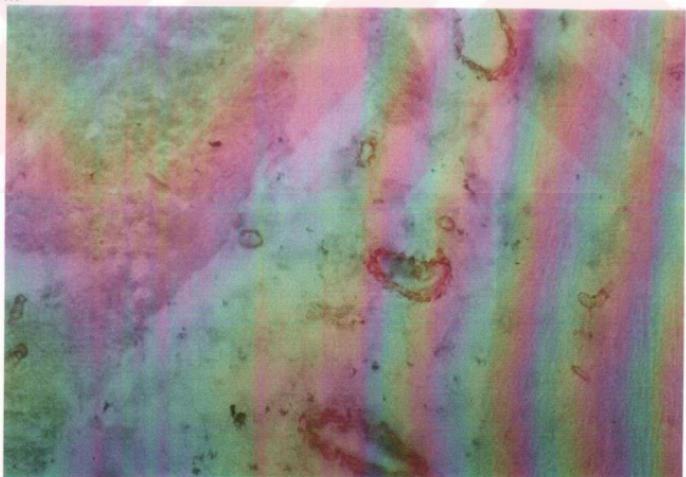
Grade 0 ve I olarak değerlendirilen olgularda Anti Aktin antikor ile boyanma gösteren vasküler yapılarda, kalibrasyonun küçük, damarlanması normal olarak değerlendirilebilecek sınırlar içinde kaldığı izlendi. Bu özellik şekil 15, 16, 17, 18'de gösterilmiştir.



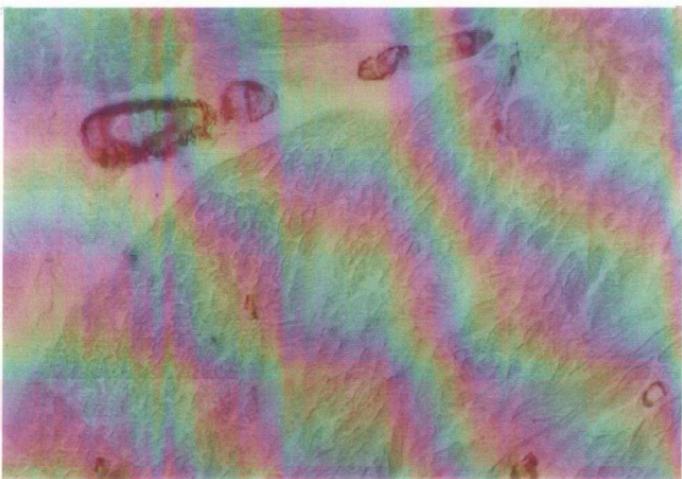
Şekil 15. Grade 0 olarak derecelendirilen 24 nolu olguda, Anti Aktin antikor ile normal damarlanması boyanma özelliği. X 150 Anti Aktin antikor, ABC yöntemi.



Şekil 16. Grade 0 olarak derecelendirilen 24 nolu olguda, Anti Aktin antikor ile normal damarlanmanın boyanma özelliği. $\times 350$ Anti Aktin antikor, ABC yöntemi.

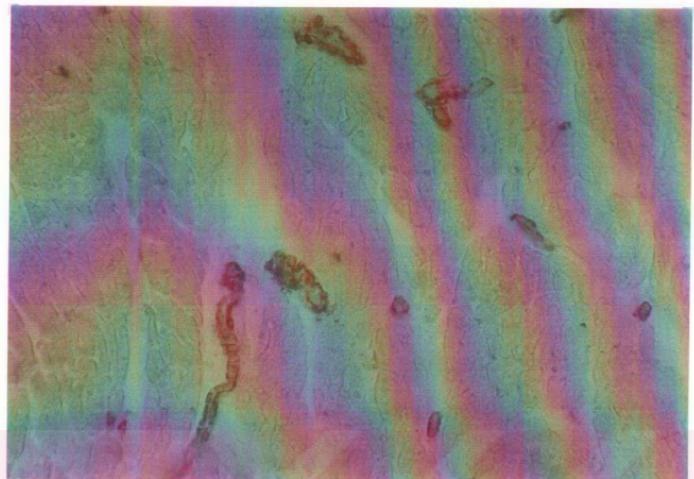


Şekil 17. Grade I olarak derecelendirilen 15 nolu olguda, Anti Aktin antikor ile normal damarlanmanın boyanma özelliği. $\times 350$ Anti Aktin antikor, ABC yöntemi.

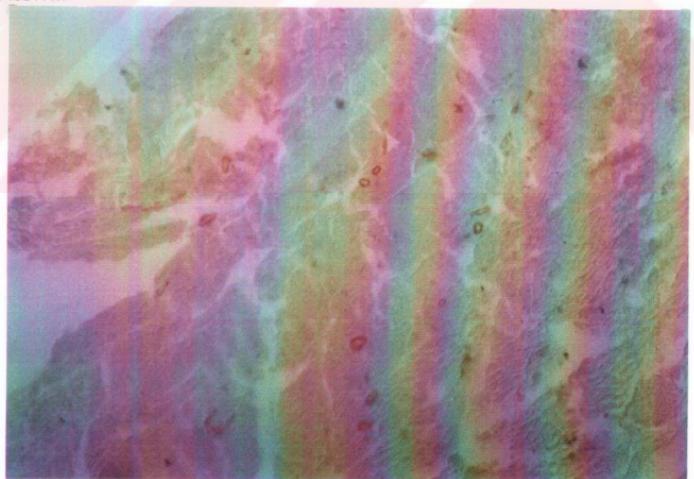


Şekil 18. Grade I olarak derecelendirilen 16 nolu olguda, Anti Aktin antikor ile normal damarlanmanın boyanma özelliği. $\times 350$ Anti Aktin antikor, ABC yöntemi.

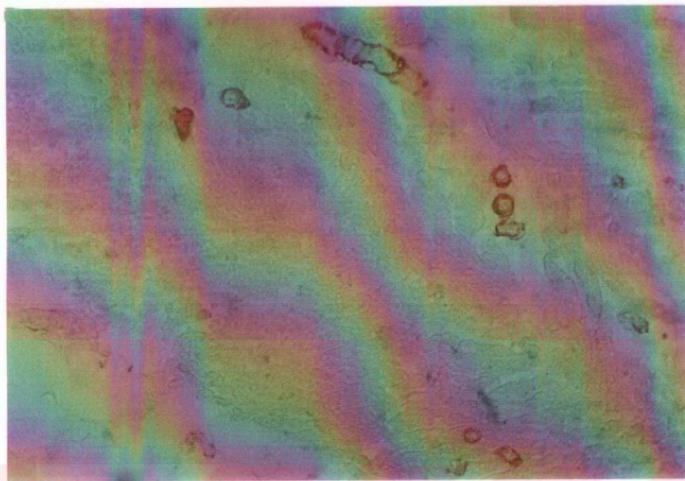
Grade II ve III olarak değerlendirilen olgularda, Anti Aktin antikor ile vasküler yapılar çok belirgin olarak ortaya konmuştur. İmmunoenzimatik yöntemle uygulanan Anti Aktin antikorun, myokardiyal alanlardaki vasküler kargasayı ve düzensiz, değişik çaplardaki vasküler dağılımı görünür hale getirdiği dikkati çekmiştir. Bu özellik şekil 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ve 26'da izlenmektedir.



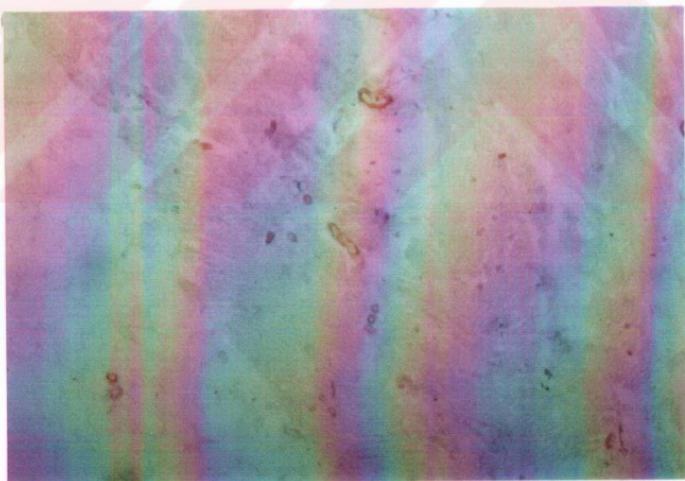
Şekil 19. Grade II olarak derecelendirilen 8 nolu olguda Anti Aktin antikor ile düzensiz damarlanma özelliğinin boyanması. $\times 350$ Anti Aktin antikor, ABC yöntemi.



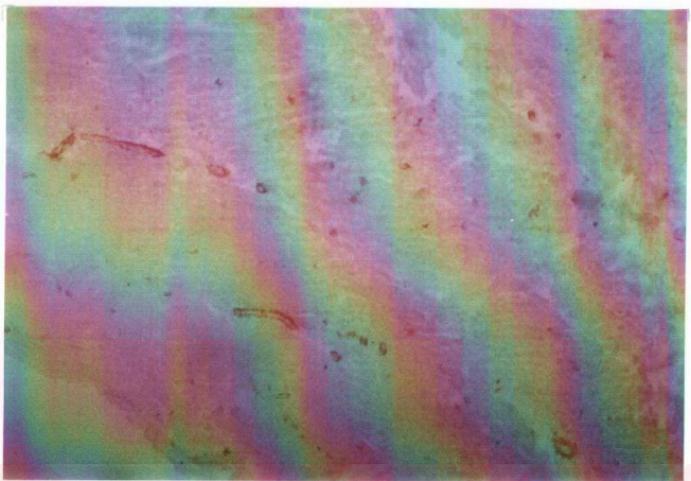
Şekil 20. Grade II olarak derecelendirilen 9 nolu olguda Anti Aktin antikor ile düzensiz damarlanma özelliğinin boyanması. $\times 150$ Anti Aktin antikor, ABC yöntemi.



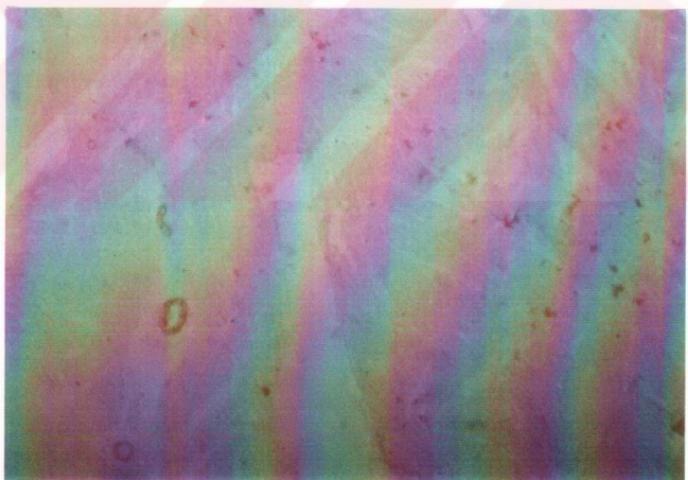
Şekil 21. Grade II olarak derecelendirilen 9 nolu olguda Anti Aktin antikor ile düzensiz damarlanma özelliğinin boyanması. X 350 Anti Aktin antikor, ABC yöntemi.



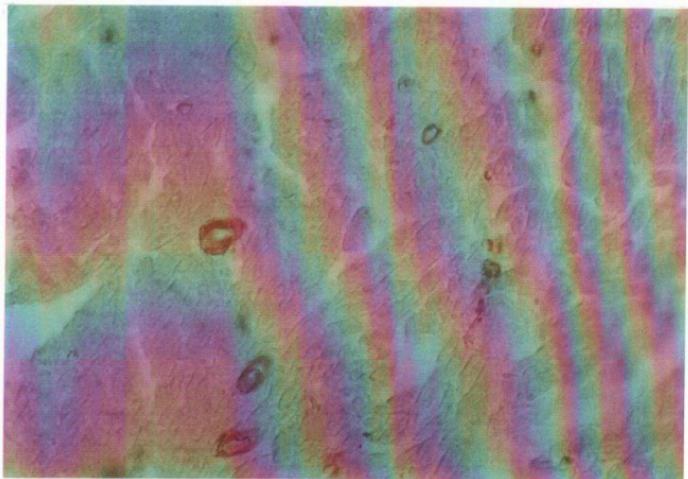
Şekil 22. Grade II olarak derecelendirilen 6 nolu olguda Anti Aktin antikor ile düzensiz damarlanma özelliğinin boyanması. X 150 Anti Aktin antikor, ABC yöntemi.



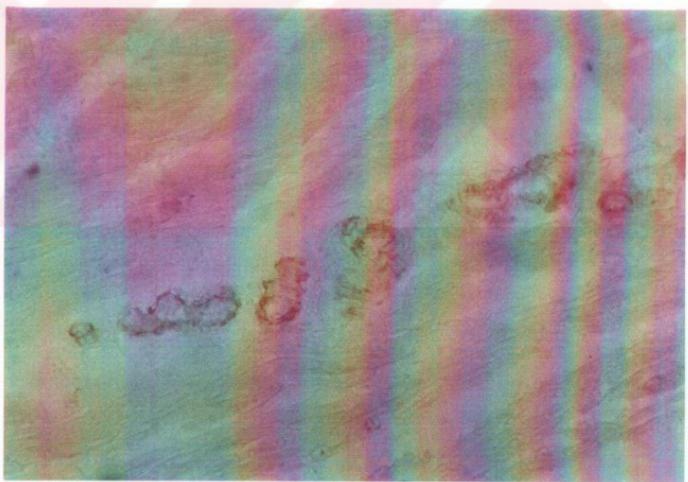
Şekil 23. Grade II olarak derecelendirilen 8 nolu olguda Anti Aktin antikor ile düzensiz damarlanma özelliğinin boyanması. X 150 Anti Aktin antikor, ABC yöntemi.



Şekil 24. Grade III olarak derecelendirilen 3 nolu olguda Anti Aktin antikor ile düzensiz damarlanma özelliğinin boyanması. X 150 Anti Aktin antikor, ABC yöntemi.

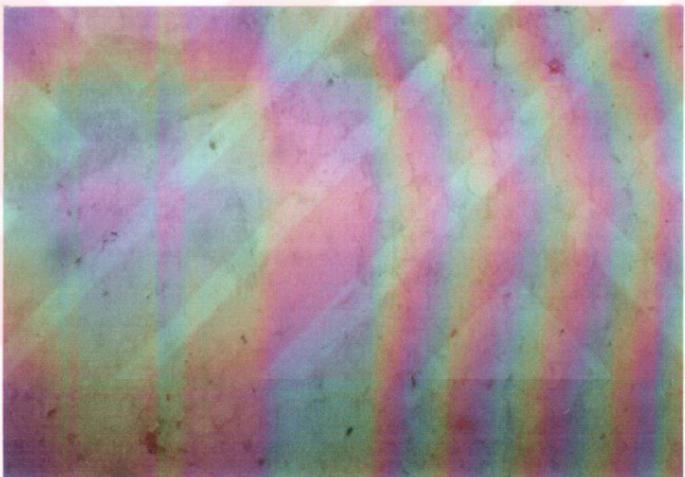


Şekil 25. Grade III olarak derecelendirilen 4 nolu olguda Anti Aktin antikor ile düzensiz damarlanma özelliğinin boyanması. X 350 Anti Aktin antikor, ABC yöntemi.



Şekil 26. Grade III olarak derecelendirilen 4 nolu olguda Anti Aktin antikor ile düzensiz damarlanma özelliğinin boyanması. X 350 Anti Aktin antikor, ABC yöntemi.

Grade II olarak derecelendirilen 8, 9, 10, 11 ve 12 nolu olgularda, adipö doku membranlarında minimal hafif boyanma özelliği gözlendi. Bu boyanma şekil 27'de gösterilmeye çalışılmıştır.



Şekil 27. Grade II olarak derecelendirilen 8 nolu olguda Anti Aktin antikor ile, adipö doku membranında gözlenen minimal hafif boyanma. X150 Anti Aktin antikor, ABC yöntemi.

5- TARTIŞMA

Bilindiği gibi sağ ventrikül myokard dokusunun, sol ventrikül myokardına göre daha ince ve bir miktar epikardiyal yağ dokusu içermesi normal morfoloji olarak değerlendirilmekte, ancak epikardiyal yağ dokusunun hangi oranda bulunmasının normal sınırlar olarak değerlendirilebileceği tartışmalıdır (5,10,23,35,47,61,84,85).

Sağ ventrikül myokardında izlenen yağlı infiltrasyonun (fatty infiltration), sağ kalp patolojileri arasında uzun yıllardır izlendiği, bu konunun çalışanlarla bilinmektektir. Sağ ventrikül myokardında izlenen yağ dokusunun oranında, bireyin vücut ağırlığının, yaşıının ve cinsiyetinin rol oynayabileceği ileri sürülmekte, özellikle şişman bireylerde ya da bir başka nedenle epikardiyal yağ dokusunun arttığı hallerde sağ ventrikülde yağlı infiltrasyon izlenebildiği belirtilmektedir. Ancak bizim çalışmamızda da izlendiği gibi zayıf, atletik ve hatta yarışmalı spor yapanlarda da bu bulgular saptanabilmekte ve bu konuda çalışanlarca da açıklanmasında güçlüklerle karşılaşıldığı bildirilmektedir (13,23,35,47,61,84,85,91).

Sağ ventrikül myokardının adipö ve/veya fibroadipö doku ile yer değiştirmesi ve buna bağlı klinik bulguları belirlenen, ARVD'nin özellikleri bilinmektektir. ARVD'nin patognomonik morfolojisi olarak kabul edilen bulguların, günlük histopatolojik incelemeler sırasında ayırmışsan sağ ventrikül myokard bulguları ile benzerlikler göstermesinin tartışıldığı izlenmektedir. Anabilim Dalımız, bu tartışmalardan yola çıkarak, rastgele seçilen adli otopsi olgularında iki ayrı seri çalışma gerçekleştirdi. Bu iki ayrı seri çalışmada saptanan sağ ventrikül myokardı bulgularının bir bölümü, yaynlarda ARVD için patognomonik olarak tanımlanan morfolojik bulgularla benzerlikler gösteriyordu. Rastgele seçilen adli otopsi olgularında bu bulguların saptanması, ARVD için patognomonik sayılan morfolojide

Şüphelerimizin doğmasına ve konunun farklı boyutlarda araştırılması gerektiği düşüncelerine yol açtı (82,83).

Bu çalışmada, rastgele seçilen, 30 yaşın altındaki otropsi olgularında kalbin sağ ventrikül myokard doku örneği kesitleri, önceki serilerden farklı olarak özel histokimyasal ve immunoenzimatik tekniklerin kullanımı ile değerlendirilmeye çalışıldı. Seçilen olgular, H&E boyası ile sağ ventrikül myokardının adipö ve/veya fibroadipö doku ile yer değiştirme oranına göre derecelendirildiğinde, bu dereceler ile olguların yaş ve cinsiyet ilişkilerinin olmadığı, her derecede değişik yaş ve cinsiyette bireylerin olduğu görüldü. Bu bulgunun, sağ ventrikül myokardının normal sınırlarının araştırıldığı anatomo morfolojik çalışmalar ve ARVD klinik tanıları histopatolojik açıdan da değerlendirildiği araştırmalarda izlenen bulgularla uyumlu olmasının anlamlı olduğu kanisındayız (13,54,82,83).

Bu çalışmada, rastgele seçilen olgular arasında zayıf, normal, atletik, şişman vücut yapılarında bireyler vardı. Olguların bu özellikleri ile sağ ventrikülerindeki myokard dokusunun adipö ve/veya fibroadipö doku ile yer değiştirme oranı arasında belirgin bir ilişki gösterilemedi. Grade II ve III olarak derecelendirilen olgular arasında farklı yapılarda ve cinsiyetlerdeki bireylerin varlığı, şişmanlarda sağ ventrikül myokardında yağlı infiltrasyonun daha sıkılıkla izlendiği görüşü ile çelişmekte, ancak son yıllarda sağ ventrikül myokardının değerlendirildiği araştırmalarla uyumludur (9,13,14,15,85,89, 91,92,94).

Bu çalışmada, rastgele seçilen adli otropsi olgularının, adli tahkikatlarında şüphe uyandıracak bilginin bulunmadığı, ölüm nedenlerinin kalbe ait bir patolojiden kaynaklanmadığı, haftalar ya da aylar gibi uzun sürelerce hastane tedavisi görmemiş bireyler arasından seçilmesine ve otopside kalbin incelenmesinde makroskopik ve mikroskopik patoloji bulunmamasına özen gösterildi. Olguların kalp ağırlığı ile vücut yapısı ve sağ

ventrikül myokardında izlenen infiltrasyon oranı arasında bir ilişki izlenmemesinin, bu morfolojinin değerlendirilmesi açısından anlamlı olduğu kanısındayız.

H&E ile değerlendirilmeleri sonunda çalışmaya alınan olguların 11'inin(%34.3) Grade 0, 9'unun(%28.1) Grade I, 7'sinin(%21.9) Grade II, 5'inin(%15.7) Grade III olarak derecelendirilmiş olmasının, serimizdeki olgu sayısının azlığına karşın, sağ ventrikül myokardında adipö ve/veya fibroadipö doku infiltrasyonu oranlarının dağılımını göstermesi bakımından dikkat çekici olduğu kanısındayız.

Klinik bulguları, elektrofizyolojik değerlendirmeleri, girişimsel ve konvansiyonel radyoloji bulguları ile diğer invaziv ve noninvaziv teknikler yanısıra elde edilen sağ ventrikül doku örneklerinin H&E ile değerlendirilmesi sonucu varılan ARVD tanılarının değerli olduğu benimsendiği bilinmektedir (9).

Çoğu kez sadece sağ ventrikül myokardının elde edilebildiği, klinik ve laboratuvar bulgularının bilinemediği adli otopsi olgularında, yalnızca morfolojiye dayalı tanıların güçlüğü bu ve daha önceki serilerimiz ile benzeri çalışmalarında izlenmektedir (13,18,82,83).

Bu çalışmada, rastgele seçilen adli otopsi olgularında, H&E ile Grade II ve III olarak değerlendirilen olgularda izlenen histomorfoloji, ARVD için patognomonik olarak değerlendirilenlerle aynı özelliklerde olup, bu bulgu nedeni ile ARVD'nin patognomonik sayılan morfolojik özelliklerinin yeniden değerlendirilmesi gerektiğini bildiren araştırmacılarla aynı görüşü paylaşıyoruz (13,82,83,89,93).

Bilindiği gibi, özel histokimya bir çok hastalık ya da doku değişikliklerinin gösterilmesinde, doku elemanlarının belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. H&E boyalı yöntemi ile saptanamayan ya da ayırsanamayan sağ ventrikülde, myokard dokusu ile yer değiştiren adipö

ve/veya fibroadipö dokunun elemanları özel histokimyasal boyalar ile araştırıldı.

Araştırma sırasında, izlemeyi umduğumuz bir bulgu ve buna yönelik ön yargımız yoktu. Elde edilen bulgular bu yaklaşımıla değerlendirildi.

Bilindiği gibi, PAS boyası glikojen varlığının gösterilmesinde yararlı olan bir boyaya yöntemidir. Sağ ventrikül myokard kesitlerinin hiç birisinde, myokardiyal fibriller arasında izlenen adipö ve/veya fibroadipö dokuda ve bu dokunun elemanlarında boyanma saptanmadı. Bu bulgu doğumsal ya da edinsel bir nedenle glikojen yığılımı olmadığını belirtiyordu. Myokardiyal fibriller içerdikleri glikojen nedeni ile PAS ile pozitif boyanma gösterdi. Bu bulgu da myokard fibrillerinde glikojen kaybı ile seyreden bir hasarlanmanın olmadığını işaretledi. Böylece PAS boyası ile sağ ventrikül myokardında izlenen infiltrasyonun, glikojen metabolizmasında bozukluk oluşturabilen bir hastalıkla ilişkili olmadığı ya da sistemik bir hastlığın glikojen kaybı veya depo şeklindeki kalp yansımاسının bulunmadığı izlendi. Bu bulgu özellikle çeşitli glikojen depo hastlıklarında izlenen kalp tutulumunun ayırımı açısından ve yağ dokusu yayılımına ek veya bu yayılımın bir elemanı olarak glikojenin bulunmaması açısından anlamlı bulundu. Ayrıca sağ ventrikülün doğal elemanı olan myofibrillerde de pozitif boyanma özelliğinin izlenmesinin, bu fibrillerde infiltrasyon nedeni ile glikojen kaybının oluşmadığını göstermesi yönünden anlamlı olduğu kanısındayız.

Masson Trikrom boyaya yönteminin, Van Gieson boyaya yöntemi ile her zaman izlenmeyecek ya da gözden kaçırılabilecek kollajen dokuyu daha belirgin olarak ortaya koyması açısından üstünlükler sahip olduğu bilinmektedir. Özellikle damar yapılarının kas ve dokularının tanımlanmasında Van Gieson boyasına üstünlük sağladığı ve kas dokusunun elemanlarını daha belirgin olarak ortaya koyarak, kastaki dejeneratif ve rejeneratif değişikliklerin araştırılmasında önemli bir ayırcı tanı aracı olduğu

kabul edilmektedir. Bilindiği gibi Van Gieson boyası doku çatısı hakkında ilk değerlendirmelerin yapılabilmesi için gerekli ve önemlidir (4,20,60).

Sağ ventrikül kesitlerine uygulanan Van Gieson boyası ile elde edilen bulgular değerlendirildiğinde; myokard fibrilleri arasında izlenen adipö ve/veya fibroadipö dokuda veya elemanlarında, kollajen, belirgin fibröz doku ve epitelyal doku artıklarının bulunmadığının gösterilmesi ve myofibrillerin sarı renkte boyanarak, sağ kalpteki dokulardaki yer değişikliklerinin belirginleşmesinin sağlanması anlamlı bulunmuştur.

Masson Trikrom boyası ile de sağ ventrikül myokardında görülen infiltrasyonun elemanları arasında kollajenin izlenmemesi ve yalnız myofibriler boyanmanın fark edilmesinin değerli olduğu kanışındayız. Sağ ventriküldeki myokard morfolojisinin değerlendirildiği benzeri bir kaç çalışmada ve ARVD morfolojisinin değerlendirildiği araştırmalarda benzeri özellikler tanımlanmaktadır. Van Gieson ve Masson Trikrom boyalarının bu özellikleri ile değerlendirmelerde tercih edildiği izlenmektedir. Bu çalışmada izlenen infiltrasyon içinde, kollajen, fibröz doku ve epitelyal elemanın bulunmamasının, doğumsal ya da edinsel olarak ortaya çıkabilen, primer olarak kalbi tutan, ya da bir sistemik hastalığın kalpteki yansımıası olarak karşılaşılan, fibröz doku, kollajen veya epitelyal elemanlardan oluşan tutulumlarını ayırd etmek açısından değerli olduğu kanışındayız. Ayrıca myofibrillerde izlenen boyanma özelliğinin, bu fibrillerin yapısı ile uyumlu olmasının, başkaca eleman izlenmemesinin, fibrillerde dejeneratif ve rejeneratif değişikliklerin ortaya çıkarılabilmesi yönünden benzeri çalışmalarında olduğu gibi anlamlı olduğu kanışındayız (13,20,26,53,60,61).

Bilindiği gibi, amiloid dokularda hücre dışı aralıkta fibriler bir protein yığılımı olarak, değişik klinik bulgularla ortaya çıkabilemektedir. Amiloidozdan 20 ayrı tipte proteinin sorumlu olduğu ve her bir proteinle ayrı klinik tablonun ortaya çıktığı bilinmektedir. Amiloidozun sanılanların aksine özellikle batılı

toplumlarda önemli bir ölüm nedeni olduğu, özellikle kardiyak amiloidozun eğer semptomatik ise konjestif kalp yetmezliğine veya aritmilere bağlı ani ölümlere yol açtığı yayılarda izlenmektedir. Bazı olgularda ise klinik bulgu vermeden sessiz seyredebildiği ve ancak rastlantısal olarak saptanıldığı iyi bilinmektedir. Dokularda oluşan mutasyonların ve temel yapı değişikliklerinin amiloid oluşumunu artttırduğu, beklenmedik dokularda birikimler izlenebildiği bildirilmektedir (46).

Sağ ventrikül myokardında, myokardiyal fibriller ile yer değiştirdiği belirtilen adipö ve/veya fibroadipö doku içinde ya da vasküler yapılar çevresinde amiloid birikiminin olup olmadığından yukarıda belirtilen bilgiler ışığında araştırılmasının gerekligine karar verilmesi üzerine, yaygın olarak öntarama amaçlı uygulanan Lieb'in kristal violet boyası ile tüm sağ ventrikül kesitleri boyandı. Elde edilen bulgular değerlendirildiğinde; olguların hiç birisinde boyanma izlenmemesi, sağ ventrikül myokardında ve yağlı infiltrasyon alanlarında amiloid birikimi olmadığı şeklinde değerlendirildi. Çalışmamızdaki olguların hiç birinde myokardiyal elemanlarda ve sağ ventrikül myokardı ile yer değiştiren adipö ve/veya fibroadipö doku elemanlarında amiloid birikiminin saptanmamış olmasının, infiltrasyonun bir özelliğini daha ortaya koyması açısından önemli olduğu kanısındayız (27,46,99).

H&E, özel histokimyada PAS, Van Gieson, Masson Trikrom, Lieb'in kristal violet boyaları ile sağ ventrikül myokardında izlenebilen adipö ve/veya fibroadipö dokunun özellikleri açısından önemli bilgiler edinildi. Özellikle sağ ventrikülde izlenen infiltrasyonun, glikojen içermediği dolayısı ile bu infiltrasyonun glikojen metabolizmasındaki bir bozuklukla seyretmediği, aynı şekilde myokard fibrillerinin glikojen kaybının olmadığı izlendi. Ayrıca kollajen ve fibröz dokunun bu infiltrasyonun bir elemanı olmadığı, yine bu alanlarda epitelyal doku veya hücre topluluğu bulunmadığı izlendi. Son

olarak da bu infiltrasyon ya da bu infiltrasyon nedeni ile oluşan doku değişikliklerinin amiloid oluşumunu artırcı bir işlev görmediği ve dokularda amiloid biriminin izlenmediği görüldü. Ancak elde edilen bu verilerin, H&E ile sağlananlardan farklı ve yağlı infiltrasyonun elemanlarının özelliklerinin ayırsanmasında yeterli olmadığı görüldü.

Sağ ventrikül myokardının bazı özgün antijenik yapıların ortaya çıkışını ve adipö ve/veya fibroadipö doku infiltrasyonunun elemanlarının antijenik özelliklerinin araştırılmasının, H&E ve özel histokimya ile sağlanan bulguların daha iyi anlaşılabilmesi ve eğer antijenik ortaya çıkışta artış ya da kayıp varsa bunların nedenlerinin sorgulanarak yanıtlarının bulunması gerekmekte idi. Bu nedenlerle immunohistokimyasal tekniklere başvuruldu. Sağ ventrikül myokardından elde edilen kesitlerde immunoenzimatik teknik ile antijen varlığı araştırıldığında;

Anti S-100 antikor ile sağ ventrikül myokard kesitlerinden elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; yağ dokusu membranında izlenen hafif pozitif boyanma özelliğinin, adipöz dokunun yoğun olduğu alanlarda seçilebilen adiposit boyanışı ile uyumlu olduğu görülmektedir. Lipom ya da liposarkom olarak tanımlanan lezyonlarda Anti S-100 antikor boyanışının daha şiddetli olduğu bilinmektedir. Bu bulgunun infiltrasyon alanında izlenen dokunun adipö doku oluşunun desteklenmesi nedeni ile anlamlı sayılabileceği kanisındayız. Bu alanlarda zayıf boyanma özelliği göstermesi ise, yaynlarda tanımlanan adiposit boyanış özelliği ile uyumludur (21,34,51,77,86).

Yapılan çalışmalarda, S-100 proteinin çeşitli histiyositlerde, Langerhans hücrelerinde, makrofajlarda pozitif boyanma özelliğinden söz edilmektedir. Bu çalışmada olgularda histiosit veya makrofaj boyanması izlenmemesinin, myokard ile yer değiştiren adipö ve/veya fibroadipö doku içinde ya da beraberinde kronik yanışsal bir yanıtın ve onun elemanlarının

olmadığını da göstermesi bakımından önemli olduğu kanıṣındayız (19,22,34,77).

Anti Desmin antikor ile sağ ventrikül myokard kesitlerinden elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; Grade I olarak derecelendirilen 16 nolu olguda mikro ayarla seçilebilen hafif, soluk boyanmanın yayılarda sözü edilen kalp kasının sitoskletal içeriğinin boyanışı olarak yorumlanabilecegi kanıṣındayız (21).

16 nolu olgu dışında, diğer tüm olgularda negatif boyanma özelliğinin görülmesinin ise, özellikle daha önce Grade II ve III olarak derecelendirilen olgularda, sağ ventrikül myokardı ile yer değiştiren adipö ve/veya fibroadipö doku içinde ya da arada yer yer bantlar halinde izlenen myofibrillerin kalbin doğal elemanı olan kardiyak kas grubunu temsil eder nitelikte olduğunu göstermesi açısından oldukça anlamlı olarak değerlendirilmesi gereki̇ti̇ kanıṣındayız. Sağ ventrikülde infiltrasyon alanındaki myofibrillerin elektron mikroskopik olarak değerlendirildiği bir çalışmada, bu myofibrillerde dejeneratif veya rejeneratif bir bulgunun saptanmadığı, myofibrillerin normal histomorfolojilerini koruduğu bildirilmektedir (21,25,31,77)

Bilindiği gibi desmin özellikle iskelet ve düz kas artışı ile seyreden lezyonların saptanmasında oldukça güvelinir bir belirteç olup, kalp kasındaki antijenik ortaya çıkış özelliği güçtür. Nekroz alanlarında bu antijenik özellik kaybolmakta, ancak arada izlenen kas fibrilleri ile rejenerere kas dokularında artmaktadır. Olgularımızda böyle bir antijenik özellik görülmmedi. Bunu, incelenen sağ ventrikül örneklerinde, myofibriler ve adipositlerde dejeneratif ve rejeneratif değişiklikleri düşündürecek bir bulgunun olmaması, özellikle iskelet kasının rejenerasyonu ile karekterize bir sürecin izlenmemesi olarak yorumladık. Yağlı infiltrasyon alanlarında desmin boyanma özelliğinin, nekroz veya iskelet kasının rejenerasyonu ile seyreden bir süreç olmadığını göstermesi bakımından anlamlı olduğu kanıṣındayız.

Anti Myosin antikor ile sağ ventrikül myokard kesitlerinden elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; Grade II olarak derecelendirilen 8'nolu olguda izlenen yağ dokusu hücre çeperindeki şüpheli pozitif boyanma özelliğinin, yaynlarda tanımlanan myosinin antijenik özelliği ile uyumlu olmadığı görüldü. Bu bulgu tarafımızdan yorumlanamamıştır(21,77).

Grade III olarak derecelendirilen 2'nolu olguda kas dokusunda hafif, 3 ve 4'nolu olgularda yine kas dokusunda şüpheli pozitif ve Grade I olarak derecelendirilen 16 nolu olguda kas dokusunda hafif pozitif boyanışın izlenmesinin, yaynlarda sözü edilen, bir miktar düz kas myosinin ayırmaması olarak değerlendirileceği kanışındayız (21,77).

Anti Aktin antikor ile sağ ventrikül myokard kesitlerinden elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde; olguların tamamında, myokard ve adipö doku içinde yer alan damar yapılarının H&E ve diğer özel histokimyasal boyalarla ayırd edilemeyen özelliklerinin daha ayrıntılı olarak izlenmesinin ilginç olduğu kanışındayız.

Grade II olarak derecelendirilen 8,9,10,11,12'nolu olgularda adipö doku membranlarında, minimal hafif boyanma özelliği izlenmiştir. Bu bulgu, adipositlerde aktin antijenik yapısının varlığı ile ilgili bir aktarıma rastlanamaması ve bu alanlarda, diğer yöntemlerle düz kas varlığı gösterilememiş olması nedeni ile tarafımızdan yorumlanamamıştır (20,21).

Grade 0 ve I olarak derecelendirilen olgular, Anti Aktin antikor ile değerlendirildiğinde; bu olguların sağ ventrikül myokardının vasküler yapılarında kalibrasyonun küçük, damarlanma dağılımının normal kabul edilebilecek sınırlar içinde olduğu, düzenli vasküler çatıya sahip oldukları dikkati çekti. Rutin H&E ve özel histokimyasal boyalama yöntemleri ile bu özellik ayırmamamıştır. Aktinin antijenik özelliklerinden yararlanılarak damar yapılarındaki bu özellik gösterilebilmiştir. Sağ ventrikül myokardiyal damar özelliklerinin ortaya konulmasının, hem normal morfolojinin

tanımlanmasında, hem de çeşitli hastalıklarda oluşan damar anomalilerinin gösterilmesinde yararlı olabileceği kanışındayız.

Grade II ve III olarak derecelendirilen olgularda Anti Aktin antikor ile myokardiyal vasküler yapılarda ve çatıda kargaşa, düzensizlik, damarların değişik çap özelliklerinin gösterilmesi ile damar dağılımının belirgin bir şekilde ortaya konmasının önemli ve anlamlı olduğu kanışındayız. Sağ ventrikül myokardında, myofibrillerin içinde yer alan damarlarda özellikle bu proliferasyonun saptanması ve myofibrillerin diğer yöntemlerle doğal morfolojik özelliklerde olduğunun izlenmesinin anlamlı olduğu kanışındayız. Grade II ve III olarak değerlendirilen myokard ve myokard ile yer değiştiren adipö ve/veya fibroadipö doku içinde ve çevresinde vasküler yapılardaki kargasanın, myokard ve bu bölgedeki aşırı bir vasküler proliferasyonun göstergesi olarak değerlendirileceği ve bununda sorgulanması gerektiği kanışındayız.

Özellikle dokularda oluşan hasarlanmalarda, doku tamir yanıtının bir uzantısı olarak, hasarlanan bölgelerde damarlanması arlığı bilinmektedir. Değişik dokuların hasarlanmalarında, dokuda yanıt olarak ortaya çıkan damarlanma artışlarının oranları tartışılmaktadır (17,20,61).

Son yıllarda izlenen yaynlarda, fetal ve emzirilme dönemlerinde D vitamininden yoksun beslenen kobayların kalp kaslarında, özellikle kardiyak myosin başta olmak üzere, kontraktıl ve metabolik proteinlerinin gelişiminde ciddi gelişme geriliklerine ve buna bağlı fonksiyonel bozukluklara yol açabildiği bildirilmektedir (65).

Bir başka çalışmada ise periferik kan örneklerinde, stabil lenfoplasmositoid seride yer alan lenfositlerden elde edilen Epstein-Barr virus somatik hibridlerinin, İmmunglobulin M tipi monoklonal bir antikor salgıladığı ve bu antikorun immunohistokimyasal teknikle myosit

myosinlerini işaretlediği, özellikle myokard infarktüsü sonrası myokardiyal nekrozu ve myokarditi belirlemede çok yararlı olabileceği ileri sürülmektedir (52).

Yapılan çalışmalarda, hipoksinin, myokardın programlanmış hücre ölümünü, reperfüzyon hasarlanmasına benzer şekilde hızlandırdığı belirtilmekte, bunun anti myosin antikor ile ortaya konulabileceği bildirilmektedir (37,44).

Genetik çalışmalarda, desmin geninin, kalp, iskelet ve düz kas myogenezisinde oynadığı rol araştırılmış, desmin geninin yokluğunda düz kas gelişiminin tamamen durduğu izlenmiştir. Desminin antijenik özelliğinin ortaya çıkışının azaldığı koşullarda kalp kası oluşumunda kısmi inhibisyon yol açtığı ileri sürülmekte, yine desminin antijenik özelliklerindeki kayıp ya da azalmalarda tüm sistemleri tutan myopatilerin gelişebileceği bunun da desmin myopatisi olarak adlandırılabileceği ileri sürülmektedir (3,100).

Sağ ventrikülde izlenen ve myokardla yer değiştirdiği gözlenen adipö ve/veya fibroadipö dokunun H&E, PAS, Van Gieson, Masson Trikrom, Lieb'in Amiloid boyaları ile özel histokimyasal, Anti S-100 antikor, Anti Desmin antikor, Anti Myosin antikor ve Anti Aktin antikor ile immunoenzimatik olarak panel şeklinde yapılan değerlendirmelerde, elde edilen sonuçların, belirli konulara açıklık getirdiği tartışılmıştı. Ancak tüm elde edilen bulgulara karşın, bizim çalışmamızda, immunoenzimatik yöntemlerle saptadığımız antijenik özelliğin daha geniş serilerde, farklı tekniklerle uygulanması ve buradan elde edilecek sonuçlarla sağ ventrikül myokardının temel morfolojik yapısının ortaya konulabileceği kanısındayız.

Sağ ventrikül myokardında izlenen adipö ve/veya fibroadipö infiltrasyonun niteliğinin belirlenebilmesi amacı ile yalnız morfolojik değil pek

çok yönlü araştırmalar yapılması gerektiği kanışındayız. Bu araştırmalar arasında genetik çalışmaların anlamlı olabileceğini düşünüyoruz. Yayınlarda ARVD tanısı alan klinik ve morfolojik bulguların sıkılıkla İtalya, Fransa ve İspanya gibi ülkelerde görülmesi, her ne kadar bu ülkelerdeki araştırcıların konuya daha fazla ilgi duymuş olmalarına bağlanmakta ise de, bizim bu çalışma ve önceki çalışmalarımızda izlediğimiz bulgular nedeni ile, sağ ventrikül myokardındaki bu infiltrasyonun, Akdeniz bölgesinde yaşayan insanlarda belki de bir genetik bozukluğun sonucu olabileceğini düşünmemize ve çalışmaların bu yönde sürdürülmesi gerektiği kanısına varmamıza yol açmıştır.

Gerek klasik ders kitaplarında, gerekse sağ ventrikül myokardı üzerine yapılmış çalışmaların yer aldığı çeşitli yayılarda, sağ ventrikül myokardının belirli oranda adipö doku ve özellikle vasküler yapılar çevresinde izlenen fibröz doku içeriği, bu oranların sınırlarının ise bireyler arasındaki farklılıklar, yaşam biçimini, beslenme alışkanlıkları, çevresel etmenler, geçirilen enfeksiyon hastalıkları, toksik ajanlara kronik maruz kalımlar ve diğer bir çok etki nedeni ile bilinemediği belirtilmektedir (61,82,83,84,85,101).

Değişen çevre koşullarının doku düzeyinde ne gibi etkiler oluşturduğunun ancak genetik, morfolojik ve çevre patolojisi işbirliğinde disiplinler arası uzun süreli çalışmalarla aydınlatılabilceği kanışındayız.

Bunların ortaya konulabilmesi için çok geniş serilerde otropsi çalışmalarının yapılmasının yararlı olacağına inanıyoruz. Bu çalışmada olgu sayısı immunoenzimatik yöntemlerin maliyetinin yüksek olması nedeni ile arttırtılan kaynaklarda, Anabilim Dalımız dışında sağ ventrikül myokardının özelliklerinin araştırıldığı bir otropsi çalışmasına rastlamadık. Ülkemizin çeşitli bölgelerinde, çevre patolojisi bakış açısının katılımı ile geniş otropsi serilerinin yararlı olacağı kanışındayız. Böyle bir çalışmanın diğer

taraftan, ülkemiz insanların sağ ve sol kalp morfolojisini hakkında ayrıntılı bilgi sahibi olmamızı sağlayacağının kanısındayız.

Tüm bu nedenlerle, ARVD'nin histopatolojik tanı kriteri olarak ileri sürülen morfolojik değişikliklerin klinik bulgularla değerlendirildiğinde dahi kesin tanı için şüphe ile karşılanması gerektiği kanısındayız. Bu tanıda çeşitli klinik muayene ve laboratuvar bulgularına ilaveten morfolojinin bu tanı ya da ön tanıyi destekleyebileceği görüşündeyiz..

Ani genç ölümlerinde, ARVD'nin özellikle anımsanması ve mutlaka bir kez de bu yönden araştırma yapılması gerektigine inanıyoruz. Bazı olgularda sol ventiküler patolojinin sağ kalbin adipö doku infiltrasyonundan kaynağını alabildiği, ARVD'nin tek başına ölüm nedeni olabileceği bilinmektedir. Özellikle otopsilerde myokardin standart yöntemlerle incelenmesi ve örneklenmesi bu açıdan önem taşımaktadır. ARVD'nin ani ölümden sorumlu olabileceği şüphesi, bireyin aile yakınlarının bu yönden klinik kontrollere alınması ve gerekiyorsa tıbbi ve cerrahi tedavilerinin düzenlenebilmesi açısından çok değerlidir (9,32,61,82,83).

Adli otopsilerde, ölüm nedeninin aydınlatılabilmesinde olası tüm nedenlerin araştırılması önemlidir. Ancak adli otopsilerin bunun yanı sıra toplum sağlığına olan büyük katkılarını göstermesi açısından da elde edilen bulguların anlamlı olduğu kanısındayız (80,81,82).

6- SONUÇLAR

1. Bu çalışmaya 18'i (%56) kadın, 14'ü (%44) erkek, rastgele seçilen 32 adli otopsi olgusu alındı. Olgular 2-30 yaşları arasında idi. Olguların sekizi doğal nedenlerle, 19'u doğal olmayan nedenlerle ölmüştü. Beş olguda ise ölüm nedeninin saptanamadığı kayıtlardan öğrenildi. Olguların tamamı kısa süre içinde ölmüş ve ölümünü etkileyebilecek makroskopik ve mikroskopik bir kalp patolojileri olmayan adli otopsilerdi. Olguların tamamında standart otopsi tekniğinin uygulandığı ve rutin histopatolojik - toksikolojik incelemelerinin yapıldığı kayıtlardan öğrenildi. Olgularda toksikolojik çalışmaların negatif sonuçlandığı, histopatolojik inceleme için tüm organların yanısıra kalpten de standart örnekmenin yapıldığı kayıtlardan öğrenildi.
2. Tüm olguların sağ ventrikül myokardının adipö ve/veya fibro-adipö doku ile yer değişimi H&E boyalı preparatlarda derecelendirildi.
3. Olguların 11'inin (%34.3) Grade 0, dokuzunun (%28.1) Grade I, yedisinin (%21.9) Grade II, beşinin (%15.7) Grade III ile uyumlu histomorfolojik özellikler gösterdiği izlendi.
4. Olguların sağ ventrikül myokardının adipö ve/veya fibroadipö doku ile yer değiştirmeye oranına göre derecelendirilmesinde, bu dereceler ile olguların yaşı ve cinsiyet ilişkilerinin olmadığı izlendi.
5. Olguların vücut yapıları ve kalp ağırlıkları ile sağ ventriküllerindeki myokard dokusunun adipö ve/veya fibroadipö doku ile yer değiştirmeye oranı arasında belirgin bir ilişki gösterilemedi.
6. Olguların vücut yapıları ile kalp ağırlıkları arasında ilişki bulunamadı.

7. Olguların tamamına özel histokimyasal boyama yöntemleri uygulandı.
8. PAS boyası ile sağ ventrikülde izlenen infiltrasyonun, glikojen içermediği dolayısı ile bu infiltrasyonun glikojen metabolizmasındaki bir bozuklukla seyretmediği, aynı şekilde myokard fibrillerinin glikojen kaybının olmadığı anlaşıldı.
9. Van Gieson ve Masson Trikrom boyaları ile kollajen ve fibröz dokunun sağ ventriküldeki bu infiltrasyonun bir elemanı olmadığı, yine bu alanlarda epitelial doku veya hücre topluluğu bulunmadığı izlendi.
10. Lieb'in kristal violet boyası ile sağ ventriküldeki bu infiltrasyon ya da bu infiltrasyon nedeni ile oluşan doku değişikliklerinin amiloid oluşumunu artırıcı bir işlev görmediği ve dokularda amiloid birikmediği izlendi.
11. Bu özel histokimyasal yöntemlerle elde edilen bulguların, H&E ile sağlananlardan farklı ve yağlı infiltrasyonun elemanlarının özelliklerinin ayırmamasında yeterli olmadığı görüldü.
12. Olguların tamamında immunoenzimatik yöntemlerle dört ayrı antikor panel şeklinde çalışıldı.
13. Anti S-100 antikor ile sağ ventrikül myokardında, infiltrasyon alanlarında, kronik yanışal bir yanıtın ve onun elemanları olan histiosit veya makrofaj boyanması izlenmedi. Beş olguda izlenen adiposit boyanışı, adipöz dokunun yoğun olduğu alanlardaki S-100 boyanışı ile uyumlu olarak değerlendirildi.
14. Anti Desmin antikor ile sağ ventrikül myokard kesitlerinde bir olgu dışında tüm olgularda negatif boyanma özelliği görüldü. İnfiltasyon alanlarında izlenen myofibrillerin kalbin doğal elemanı olan kardiyak kas grubunu temsil eder nitelikte olduğunu göstermesi açısından anlamlı olarak değerlendirildi.
15. Anti Desmin antikor ile özellikle iskelet kası ve arada izlenen adipositlerin rejenerasyonu ile karakterize bir sürecin olmadığı izlendi.

16. Anti Myosin antikor ile bir olguda yağ dokusu hücre çeperinde izlenen hafif pozitif boyanma özelliği yorumlanamadı. Üç olguda kas dokusunda izlenen hafif pozitif boyanma özelliği, bir miktar düz kas myosinin ayırmaması olarak değerlendirildi.

17. Anti Aktin antikor ile olguların tamamında, myokard ve adipö doku içinde yer alan damar yapılarının H&E ve diğer özel histokimyasal boyalarla ayırd edilemeyen özellikleri daha ayrıntılı olarak izlendi.

18. Anti Aktin antikor ile beş olguda adipö doku membranlarında minimal hafif boyanma özelliği izlendi.

19. Grade 0 ve I olarak derecelendirilen olgularda, Anti Aktin antikor ile sağ ventrikül myokardının vasküler yapılarında kalibrasyonun küçük, damarlanma dağılıminin normal kabul edilebilecek sınırlar içinde olduğu, düzenli vasküler çatıya sahip oldukları görüldü. Rutin H&E ve özel histokimyasal boyama yöntemleri ile ayırmamanın bu özellik Aktinin antijenik özelliklerinden yararlanılarak gösterilebildi.

20. Grade II ve III olarak derecelendirilen olgularda Anti Aktin antikor ile myokardiyal vasküler yapılarında ve çatıda kargaşa, düzensizlik, damarların değişik çap özellikleri gösterilebildi.

21. Grade II ve III olarak derecelendirilen olgularımızda izlenen vasküler yapılarındaki kargasanın, myokard ve infiltrasyon alanlarında aşırı bir vasküler proliferasyonun göstergesi olarak değerlendirileceği ve bununda sorulanması gerekiği kanısındayız.

22. Sağ ventrikül myokardiyal damar özelliklerinin ortaya konulmasının, hem normal morfolojinin tanımlanmasında, hem de çeşitli hastalıklarda oluşan damar anomalilerinin gösterilmesinde yararlı olabileceği kanısına vardık.

23. Tüm bulgularımıza karşın, bizim çalışmamızda, histokimyasal ve immunoenzimatik yöntemlerle saptadığımız doku elemanları ve antijenik

özelliklerin daha geniş serilerde, farklı tekniklerle uygulanması ve buradan elde edilecek sonuçlarla sağ ventrikül myokardının temel morfolojik yapısının ortaya konulabileceği kanışındayız.

24. Bu çalışmada elde edilen bulgular nedeni ile ARVD'nin histopatolojik tanı kriteri olarak ileri sürülen morfolojik değişikliklerin klinik bulgularla değerlendirildiğinde dahi kesin tanı için şüphe ile karşılaşması gereği kanısına vardık. Çeşitli klinik muayene ve laboratuvar bulguları ile varılan ARVD tanısının ya da ön tanısının morfoloji ile destekleyebileceği görüşündeyiz.

25. Ani genç ölümlerinde, ARVD'nin özellikle anımsanması ve mutlaka bir kez de bu yönden araştırma yapılması, ARVD'nin tek başına ölüm nedeni olabileceğinin akılda tutulması gerektiğine inanıyoruz. Bu nedenle özellikle otopsilerde myokardın standart yöntemlerle incelenmesi ve örneklenmesi önemlidir.

26. Adli otopsilerin toplum sağlığına olan büyük katkılarını göstermesi açısından da elde edilen bulguların anlamlı olduğu kanışındayız.

7- KAYNAKLAR

- 1.** Allen T C: Hematoxylin and Eosin, in Laboratory Methods in Histotechnology (Eds Prophet E B, Mills B, Arrington J B, Sabin L H). American Registry of Pathology, Washington, D.C., 1993, p: 53-57.
- 2.** Atalay S, İmamoğlu A, Gümüş H, Güldal M, Özenci M, Öcal B, Erdem E: Çocukta sol ventrikül tutlumu gösteren aritmojenik sağ ventrikül displazisi. **MN Kardiyoloji** 1995 2: 53-55.
- 3.** Ariza A, Coll J, Fernández-Figueras M T, López M D, Mate J L, García O, Fernández-Vasalo A, Navas-Palacios J J: Desmin myopathy: a multisystem disorder involving skeletal, cardiac, and smooth muscle. **Hum Pathol** 1995 26: 1032-1037.
- 4.** Beckstead J H: Histochemistry. In Anderson's Pathology (Eds Damjanov I, Linder J). Mosby Company, Boston, Philadelphia, London, Tokyo, New York, 1996 p: 176-189.
- 5.** Billingham M E: Normal Heart, in Histology for Pathologists (Ed Sternberg S S). Raven Press, New York, 1992, p: 215-231.
- 6.** Boenisch T: Antibodies, Basic Immunochemistry, Basic Enzymology, Staining Methods, Controls, Background. In Handbook of Immunochemical Staining Methods (Ed Naish S J). Dako Corporation, California, 1989, p: 1-23.
- 7.** Bonacina E, Recalati F, Mangiavacchi M, Gronda E: Interstitial myocardial lipomatosis: a morphological study on endomyocardial biopsies and diseased hearts surgically removed for heart transplantation. **Eur Heart J** 1989 10(Supplement D): 100-102.
- 8.** Bouboulis N, Chan W K, Hilton C J, Campbell R W: Nonischemic ventricular tachycardia: surgical or medical treatment? **J Card Surg** 1995 10: 644-51

- 9.** Breithardt G, Rizzon P: Final remarks. **Eur Heart J** 1989 10:(Supplement D) 105-106.
- 10.** Brooks J J, Perosio P M: Adipose tissue, in **Histology for Pathologists** (Ed Sternberg S S). Raven Press, New York, 1992, p: 33-60.
- 11.** Burke A P, Farb A, Virmani R: Causes of sudden death in athletes. **Cardiology Clinics** 1992 10: 303-317.
- 12.** Calvo J R, Duran R M, de Prada J A V: Resolution of relapsing thrombus by heparin therapy in right ventricular dysplasia. **Int J Cardiology** 1990 26: 238-239.
- 13.** Caruso G, Frassanito F, Serio G, Pennella A: Is adipose tissue a normal component of the myocardium? **Eur Heart J** 1989 10(Supplement D): 89-91.
- 14.** Catellier M J, Waller B F, Clark M A, Pless J E, Hawley D A, Nyhuis A W: Cardiac pathology in 470 consecutive forensic autopsies. **JFSCA** 1990 35: 1042-1054.
- 15.** Corrado D, Thiene G, Nava A, Rossi L, Pennelli N: Sudden death in young competitive athletes: Clinicopathologic correlations in 22 Cases. **Am J Med** 1990 89: 588-596.
- 16.** Cote R J, Taylor C R: Immunohistochemistry and related marking techniques. In **Anderson's Pathology** (Eds Damjanov I, Linder J). Mosby Company, Boston, Philadelphia, London, Tokyo, New York, 1996 p: 136-175.
- 17.** Cotran R S, Kumar V, Robbins S L: Inflammation and Repair. In **Pathologic Basis of Disease** (Eds Cotran R S, Kumar V, Robbins S L). W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1994, p: 51-92.
- 18.** Di Maio D J, Di Maio V J M: **Forensic Pathology**. CRC Press, Boca Raton, Ann Arbor, London, Tokyo, 1993, p: 43-56.

- 19.** Drier J K, Swanson P E, Cherwitz D L, Wick M R: S100 protein immunoreactivity in poorly differentiated carcinomas. Immunohistochemical comparison with malignant melanoma. **Arch Pathol Lab Med** 1987 111: 447-452.
- 20.** Enzinger F M, Weiss S W: Benign Tumors and Tumorlike lesions of Blood Vessels. In *Soft Tissue Tumors* (Eds Enzinger F M, Weiss S W). The Mosby Company, St. Louis, Washington,D.C., Toronto, 1988, p: 489-532.
- 21.** Enzinger F M, Weiss S W: Immunohistochemistry of Soft Tissue Lesions. In *Soft Tissue Tumors* (Eds Enzinger F M, Weiss S W). The Mosby Company, St. Louis, Washington,D.C., Toronto, 1988, p: 83-101.
- 22.** Egan M J, Crocker J, Newman J, Collard M: Immunohistochemical localisation of S100 protein in skin tumors. **Arch Pathol Lab Med** 1986 110: 765-767.
- 23.** Farrer-Brown G: A Colour Atlas of Cardiac Pathology. Wolfe Medical Publications, London, 1982, p: 125-130.
- 24.** Fatkin D, Thorburn C, Hickie J, Kuchar D: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. **Aust NZ J Med** 1991 21: 451-453.
- 25.** Francalanci P, Gallo P, Bernucci P, Silver M D, d'Amati G: The pattern of desmin filaments in myocardial disarray. **Hum Pathol** 1995 26: 262-266.
- 26.** Frustaci A: Right ventricular dysplasia vs. idiopathic dilated cardiomyopathy. **Eur Heart J** 1989 10(Supplement D): 92-94.
- 27.** Gaffney E: Carbonhydrates in Laboratory Methods. In *Histotechnology* (Eds Prophet E B, Mills B, Arrington J B, Sabin L H). American Registry of Pathology, Washington, D.C., 1993, p: 149-174.
- 28.** Goebel H H: Desmin-related neuromuscular disorders. **Muscle Nerve** 1995 18: 1306-20.

- 29.** Goodin J C, Farb A, Smialek J E, Field F, Virmani R: Right ventricular dysplasia associated with sudden death in young adults. **Modern Pathol** 1991 4: 702-706.
- 30.** Gordon I, Shapiro H A, Berson S D: Forensic Medicine. A Guide to Principles. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York, 1988, p: 164-193.
- 31.** Guiraudon C M: Histological diagnosis of right ventricular dysplasia: a role for electron microscopy? **Eur Heart J** 1989 10: (Supplement D) 95-96.
- 32.** Guiraudon G M, Klein G J, Sharma A D, Yee R, Guiraudon C M: Surgical therapy for arrhythmogenic right ventricular adiposis. **Eur Heart J** 1989 10:(Supplement D) 82-83.
- 33.** Gök Ş: Adli Tıp. Filiz Kitapevi, İstanbul, 1980, p: 52-96.
- 34.** Gülmen M K: Tükrük Bezi Tümörlerinin Histokimya, Immunohistokimya ve Concanavalin A Yöntemleri ile Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana, 1990.
- 35.** Hackel D B, Reimer K A: Heart. In Anderson's Pathology (Ed Kissane J M). Mosby Company, St. Louis, Baltimore, Philadelphia, Toronto, 1990 p: 615-730.
- 36.** Hasumi M, Hiroe M, Fujita N, Hasumi S, Toyosaki T, Nagao H, Hosoda S, Kasajima T, Sekiguchi M: Significant myocardial pathology and increase of α_1 -adrenergic receptor number affecting the arrhythmogenic condition in cases with ventricular tachycardia. **Heart and Vessels** 1990 5(Supplement): 31-36.
- 37.** Hein S, Scheffold T, Schaper J: Ischemia induces early changes to cytoskeletal and contractile proteins in diseased human myocardium. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1995 110: 89-98.

- 38.** Helliwell T R, Günhan Ö, Edwards R H T: Lectin binding and desmin expression during necrosis, regeneration, and neurogenic atrophy of human skeletal muscle. **J Pathol** 1989 159: 43-51.
- 39.** Hoch D H, Rosenfeld L E: Tachycardias of right ventricular origin. **Cardiology Clinics** 1992 10: 151-164.
- 40.** Hougen H P, Valenzuela A, Lachica E, Villanueva E: Sudden cardiac death: A comparative study of morphological, histochemical and biochemical methods. **Forensic Sci Int** 1992 52: 161-169.
- 41.** Hsu S-M, Raine L, Fonger H: Use of Avidin-Biotin Peroxidase Complex (ABC) in immunoperoxidase techniques; A comparision between ABC and unlabelled antibody (PAP) procedures. **J Histochem Cytochem** 1981 29: 577-580.
- 42.** Imakita M, Yutani C, Ueda H I, Miyatake K: A case of overlap syndrome of systemic sclerosis and dermatomyositis with right ventricular dysplasia. **Hum Pathol** 1991 22: 504-506.
- 43.** Jaatinen P, Saukko P, Hervonen A: Chronic ethanol exposure increases lipopigment accumulation in human heart. **Alcohol & Alcoholism** 1993 28: 559-569.
- 44.** Kajstura J, Cheng W, Reiss K, Clark W A, Sonnenblick E H, Krajewski S, Reed J C, Olivetti G, Anversa P: Apoptotic and necrotic myocyte cell deaths are independent contributing variables of infarct size in rats. **Lab Invest** 1996 74: 86-107.
- 45.** Kircher T: Cause of Death. In Autopsy, Performance and Reporting (Ed Hutchins G M) College of American Pathologists ,Northfield, Illinois, 1990, p:166-172.

- 46.** Kisilevski R, Young I D: Amyloidosis. In Anderson's Pathology (Eds Damjanov I, Linder J). Mosby Company, Boston, Philadelphia, London, Tokyo, New York, 1996 p: 448-459.
- 47.** Kitzman D W, Scholz D G, Hagen P T, Ilstrup D M, Edwards W D: Age-related changes in normal human hearts during the first 10 decades of life. Part II (Maturity): A quantitative anatomic study of 765 specimens from subjects 20 to 99 years old. **Mayo Clin Proc** 1988 63: 137-146.
- 48.** Klersy C, Raisaro A, Salerno J A, Montemartini C, Campani R: Arrhythmogenic right and left ventricular disease: evaluation by computed tomography and nuclear magnetic resonance imaging. **Eur Heart J** 1989 10:(Supplement D) 33-36.
- 49.** Kusano I, Shiraishi T, Morimoto R, Haba K, Yatani R: Cardiac rupture due to severe fatty infiltration in the right ventricular wall. **JFSCA** 1991 36: 1246-1250.
- 50.** Landing B H, Recalde A L, Lawrence T Y K, Shankle W R: Cardiomyopathy in childhood and adult life, with emphasis on hypertrophic cardiomyopathy. **Path Res Pract** 1994 190: 737-749.
- 51.** Landon G, Ordonez N G, Garda L A: Cardiac myxomas. An immunohistochemical study using endothelial, histiocytic, and smooth-muscle cell markers. **Arch Pathol Lab Med** 1986 110: 116-120.
- 52.** Laroche-Traineau J, Clofent-Sanchez G, Daret D, Bonnaud E, Barat J L, Ducassou D, Nurden A T: A human monoclonal antibody obtained from EBV-transformed B cells with specificity for myosin. **Br J Haematol** 1995 91: 951-962.
- 53.** Lie J T: Diagnostic histology of myocardial disease in endomyocardial biopsies and at autopsy. In Pathology Annual (Eds Rosen P P, Fechner R E). 1989 2: 254-293.

- 54.** Lobo F V, Heggtveit H A, Butany J, Silver M D, Edwards J E: Right ventricular dysplasia: Morphological findings in 13 cases. **Can J Cardiol** 1992 8: 261-268.
- 55.** Lundberg G D, Voigt G E: Reliability of a presumptive diagnosis in sudden unexpected death in adults. The case for the autopsy. **JAMA** 1979 242: 2328-2330.
- 56.** Lynch M W: Laboratory Safety, in **Laboratory Methods in Histotechnology** (Eds Prophet E B, Mills B, Arrington J B, Sabin L H). American Registry of Pathology, Washington, D.C., 1993, p: 3-5.
- 57.** Manyari D E, Klein G J, Gulamhusein S, Boughner D, Guiraudon G M, Wyse G, Mitchell L B, Kostuk W J: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: A generalized cardiomyopathy? **Circulation** 1983 68: 251-257.
- 58.** Marcus F I, Fontaine G H, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau J L, Malergue C, Grosgogeat Y: Right ventricular dysplasia: A report of 24 adult cases. **Circulation** 1982 65: 384-398.
- 59.** Maron B J: Right ventricular cardiomyopathy: Another cause of sudden death in the young. Editorial. **N Engl J Med** 1988 : 178-180.
- 60.** Mc Elroy D A: Connective Tissue, in **Laboratory Methods in Histotechnology** (Eds Prophet E B, Mills B, Arrington J B, Sabin L H). American Registry of Pathology, Washington, D.C., 1993, p: 127-148.
- 61.** McManus B M, Dvies M J: Heart Disease in the Adult. In **Anderson's Pathology** (Eds Damjanov I, Linder J). Mosby Company, Boston, Philadelphia, London, Tokyo, New York, 1996 p: 1256-1338.
- 62.** Mehta D, Odawara H, Ward D E, McKenna W J, Davies M J, Camm A J: Echocardiographic and histologic evaluation of the right ventricle in ventricular tachycardias of left bundle branch block morphology without overt cardiac abnormality. **Am J Cardiol** S1989 63: 939-944.

- 63.** Miller J M, Josephson M E: Ventricular Arrhythmias. In **Cardiology Physiology, Pharmacology, Diagnosis** (Eds Parmley W W, Chatterjee K, Cheitlin M D, Karliner J S, Rapaport E, Scheinman M M). J.B.Lippincott Company, Philadelphia, Grand Rapids, London , New York, St.Louis, San Francisco, Sydney, Tokyo, 1992, p: 4.
- 64.** Mills B: Immunohistochemistry, in **Laboratory Methods in Histotechnology** (Eds Prophet E B, Mills B, Arrington J B, Sabin L H). American Registry of Pathology, Washington, D.C., 1993, p: 247-256.
- 65.** Morris G S, Zhou Q, Hegsted M, Keenan M J: Maternal consumption of a low vitamin D diet retards metabolic and contractile development in the neonatal rat heart. **J Mol Cell Cardiol** 1995 27: 1245-1250.
- 66.** Nakai K, Itoh C, Moriai N, Chiba N, Suzuki T, Hiramori K, Onishi S, Kasanuki H, Hosoda S: Spatial distribution of late potentials assessed by signal-averaged body surface mapping. **Jap Circ J** 1991 55: 384-392.
- 67.** Nava A, Scognamiglio R, Thiene G, Canciani B, Daliento L, Buja G, Stritoni P, Fasoli G, Volta S D: A polymorphic form of familial arrhythmogenic right ventricular dysplasia. **Am J Cardiol** 1987 59: 1405-1409.
- 68.** Olsen E G J: Non-ischaemic Myocardial Diseases. In **Oxford Textbook of Pathology** (Eds McGee J O'D, Isaacson P G, Wright N A). Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo, 1992, p: 878-886.
- 69.** Özenci M, Aslan S M, Erden E, Dağalp Z: Sağ ventrikül kardiyomyopatisi. **MN Kardiyoloji** 1995 2: 64-72.
- 70.** Özkan M, Öztek İ, Okay T, Basaran Y, Bayezid Ö, Özdemir M, Yakut C: A case of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. Associated with FANA positiveness.-A case report. **Angiology** 1991 42: 849-853.

- 71.** Pinamonti B, Salvi A, Silvestri F, Sinagra G, Camerini F: Left ventricular involvement in right ventricular cardiomyopathy. **Eur Heart J** 1989 10:(Supplement D) 20-21.
- 72.** Pinamonti B, Sinagra G, Salvi A, Lenarda A D, Morgera T, Silvestri F, Bussani R, Camerini F: Left ventricular involvement in right ventricular dysplasia. **Am Heart J** 1992 123: 711-724.
- 73.** Prophet E B, Arrington J B: Solution Preparation, in Laboratory Methods in Histotechnology (Eds Prophet E B, Mills B, Arrington J B, Sabin L H). American Registry of Pathology, Washington, D.C., 1993, p: 13-22.
- 74.** Prophet E B: Fixation, in Laboratory Methods in Histotechnology (Eds Prophet E B, Mills B, Arrington J B, Sabin L H). American Registry of Pathology, Washington, D.C., 1993, p: 25-28.
- 75.** Prophet E B: Tissue Processing: Dehydration, Clearing, and Infiltration, in Laboratory Methods in Histotechnology (Eds Prophet E B, Mills B, Arrington J B, Sabin L H). American Registry of Pathology, Washington, D.C., 1993, p: 29-32.
- 76.** Raymond J R, van den Berg E K, Knapp M J: Nontraumatic prehospital sudden death in young adults. **Arch Intern Med** 1988 148: 303-308.
- 77.** Rosai J: Ackerman's Surgical Pathology. The Mosby Company, St. Louis, Washington,D.C., Toronto, 1989, p: 31-51.
- 78.** Rossi P A: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia - clinical features. **Eur Heart J** 1989 10:(Supplement D) 7-9.
- 79.** Sabel K G, Lundqvist C B, Olsson B, Eneström S: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia in brother and sister: Is it related to myocarditis? **Pediatr Cardiol** 1990 11: 113-116.

- 80.** Salaçin S: An Analysis of the medicolegal autopsies performed in Adana, Turkey, in 1983-1988. **Am J Forensic Med Pathol** 1991 12: 191-193.
- 81.** Salaçin S, Çekin N, Gülmen M K, Şen F, Alper B: Changing Profile of the Manner of Deaths in Adana. **Acta Medicinae Legalis** 1994 44: 289-290.
- 82.** Salaçin S, Gülmen MK, Çekin N: A Morphological Study on the Fatty Infiltration Grades of Right Ventricle in Non-Cardiac Cases. In Advances in Forensic Sciences(Eds Jacob B, Bonte W). Verlag Dr.Köster, Berlin, 1995, p: 29-34.
- 83.** Salaçin S, Tuncer İ, Birand A: The intersitisial adipose tissue component of right ventricular myocardium: A histological study on forensic autopsy materials. 4th.Annual Meeting of Mediterranean Association of Cardiology and Cardiac Surgery, Antalya,Turkey. 23-27 Sept.1990
- 84.** Schoen F J: The Heart. In Pathologic Basis of Disease (Eds Cotran R S, Kumar V, Robbins S L). W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1994, p: 517-582.
- 85.** Scotti T M: Heart. In Pathology (Ed Anderson W A D). Mosby Company, St. Louis, 1971 p: 589-705.
- 86.** Scupham R, Gibert E F, Wilde J, Wiedrich T A: Immunohistochemical studies of rhabdomyosarcoma. **Arch Pathol Lab Med** 1986 110: 818-821.
- 87.** Shoji T, Kaneko M, Onedero K, Konnno A, Hasegawa T, Ikeda T, Minase T, Uchiyama S, Iwamoto M: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia with massive involvement of the left ventricle. **Can J Cardiol** 1991 7: 303-307.
- 88.** Smith W M: Mechanisms of Cardiac Arrhythmias and Conduction Disturbances. In The Heart Arteries and Veins (Eds Hurst J W, Schlant RC,

Rackley C E, Sonnenblick E H, Wenger N K). McGraw-Hill Company, New York, St. Louis, San Francisco, Colorado Springs, Oklahoma City, Auckland, Bogota, Guatemala, Hamburg, Lisbon, London, Madrid, Mexico, Montreal, New Delhi, Paris, San Juan, Sao Paulo, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto, 1992, p: 484.

89. Strain J: Adipose dysplasia of the right ventricle: is endomyocardial biopsy useful? **Eur Heart J** 1989 10:(Supplement D) 84-88.

90. Strain J E, Grose R M, Factor S M, Fisher J D: Results of endomyocardial biopsy in patients with spontaneous ventricular tachycardia but without apparent structural heart disease. **Circulation** 1983 68: 1171-1181.

91. Thiene G, Corrado D, Nava A: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young competitive athletes. XVth European Congress of Pathology, Copenhagen, Denmark, 09-15 October 1995.

92. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N: Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. **N Engl J Med** 1988 318:129-133.

93. Thomsen J L: Kişisel yazışma. Odense Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü, 25.09.1996.

94. Virmani M R, Robinowitz M, Clark C M A, McAllister C H A: Sudden death and partial absence of the right ventricular myocardium. **Arch Pathol Lab Med** 1982 106:163-167.

95. Virmani R, Robinowitz M, Mc Allister H A: Exercise and the Heart. A review of cardiac pathology associated with physical activity. In Pathology Annual (Eds Sommers S C, Rosen P P, Fechner R E). 1985 2: 431-461.

- 96.** Virmani R: Sudden death among young athletes with the emphasis on atherosclerotic heart disease. XVth. European Congress of Pathology, Copenhagen, Denmark, 09-15 October 1995.
- 97.** Voigt J, Agdal N: Lipomatous infiltration of the heart. An uncommon cause of sudden, unexpected death in a young man. **Arch Pathol Lab Med** 1982 106: 497-498.
- 98.** Volta D S: Arrhythmogenic cardiomyopathy of the right ventricle: Thoughts on aetiology. **Eur Heart J** 1989 10:(Supplement D) 2-6.
- 99.** Walley V M, Silver M M: Unusual Cardiovascular localization of nonamyloid immunoglobulin deposition disease causing sudden death. **Modern Pathol** 1992 5: 89-93.
- 100.** Weitzer G, Milner D J, Kim J U, Bradley A, Capetanaki Y: Cytoskeletal control of myogenesis: a desmin null mutation blocks the myogenic pathway during embryonic stem cell differentiation. **Dev Biol** 1995 172: 422-439
- 101.** Wissler R W: The value of the autopsy for understanding cardiovascular disease. Past, Present, and Future. **Arch Pathol Lab Med** 1984 108: 479-483.
- 102.** Wright RK: Sudden Unexpected Deaths. In *Handbook of Forensic Pathology* (Ed Froede R C). College of American Pathologists, Northfield, Illinois, 1990, p: 86-95.
- 103.** Zeren H, Kayaselçuk F, Coşar E, Tuncer İ: Doku tesbit solüsyonu ve süresinin immünhistokimya'ya yansımıası. **Ankara Patoloji Bülteni** 1996 13: 87-91.
- 104.** Zipes D P: Management of Cardiac Arrhythmias: Pharmacological, Electrical and Surgical Techniques. In *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine* (Ed Braunwald E). W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1993, p:559-661.

105. Zipes D P: Specific Arrhythmias: Diagnosis and Treatment. In Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine (Ed Braunwald E). W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1993, p: 697, 706-707.

8- ÖZGEÇMİŞ

1957 yılında Adana'da doğdum. İlkokulu Celalettin Sayhan İlkokulunda bitirdim. Adana Özel Çukurova Kolejinde başladığım orta öğrenimimi, 1975 yılında Amerika Birleşik Devletleri, California Eyaletinde Mission Viejo Lisesinde tamamladım. 1984 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun olarak Tıp Doktoru ünvanımı kazandım. 1984-1986 yılları arasında Sinop ili Ayancık ilçesinde Devlet Hizmeti Yükümlüğümü tamamladım. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalının açmış olduğu sınavı kazanarak, bu Anabilim Dalında çalışmaya başladım. 1990 yılında "Tükrük Bezi Tümörlerinin Histokimya, İmmunohistokimya ve Concanavalin A Yöntemleri ile Değerlendirilmesi" başlıklı tez konusu ile Patoloji uzmanı oldum. 18.01.1991 tarihinde Patoloji uzmanı olarak Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalında Yardımcı Doçentlige yükseltildim. Şubat 1991-Haziran 1992 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında öğretim üyesi Tabip Astteğmen olarak görev yaptım. Bu çalışmalarım sırasında, Kasım 1991 döneminde Doçentlik Sınav Yönetmeliği gereği açılan Merkezi Yabancı Dil Sınavında başarılı oldum.

01.06.1992 tarihinde Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalındaki asli görevime başladım. Bu tarihten itibaren Anabilim Dalında patoloji uzmanı olarak çalışmaktayım. 31.08-02.09.1994 tarihinde Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Adli Tıp Anabilim Dalı Doktora giriş sınavını başarılarak, Adli Tıp Doktora programına başladım. 17.07.1995-08.09.1995 tarihleri arasında Dundee Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalında bilgi ve görgümü artırmak üzere görevlendirildim. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Dundee Üniversitesinin desteği ile bu çalışmalarımı sürdürdüm. Doktora ders dönemimi başarı ile tamamlayarak, 15.09.1995 tarihinde yeterlilik sınavına alındım ve başarılı oldum.

Evli ve iki çocuk babasıyım.

İNGİLİZCE ABSTRACT (en fazla 250 sözcük) :

Sudden-Unexpected-Suspected deaths are one of the major interests of the Forensic Medicine and most of them are apparent natural caused deaths. Cardiac pathologies are mostly responsible of the deaths.

Arrhythmogenic Right Ventricular Displasia (ARVD) or Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy (ARVC) have been recently recognized as an important cause of arrhythmic sudden death in young people. Morphological diagnosis still remains obscure.

This study has been planned to understand the components of the adipose and/or fibre-adipose replacement which have been noticed in daily routine autopsies.

In this study 32 medicolegal autopsy cases below 30 years of ages were randomly selected. Right ventricle myocardial samples were stained with Hematoxylen&Eosin, PAS, Van Gieson, Masson's Trichrome and Lieb's amyloid histochemically, while S-100, Myosin, Desmin and Actin monoclonal antibodies were studied immunoenzymatically. The percentage relative to adipose and/or fibroadipose tissue expressed, scored as Grade 0 to III. Void deposit have been noticed. Actin showed endothelial staining of the vessels, while the others were negative.

The pathognomonic morphological findings for ARVD as described in previous studies, are noticed in this serial. However those were randomly selected autopsy cases. Therefore diagnosis for ARVD with the seldom morphology should be considered carefully. Autopsy serials may help to identify the components of the right ventricle and the ARVD morphology.

TÜRKÇE ABSTRAK: (en fazla 250 sözcük) :

(TÜBİTAK/TÜRDOK'un Abstrakt Hazırlama Kılavuzunu kullanınız.

Adli Tıpta, Ani-Beklenmedik-Şüpheli ölümler önemli bir yer tutmaktadır ve bu ölümlerin yaklaşık yarısı doğal nedenlerle oluşmaktadır. Kalp patolojileri bu tür ölümlerde ön sıralarda yer almaktadır.

Son yıllarda kalp hastalıkları arasında Aritmojenik Sağ Ventriküler Displazi veya Arimojenik Sağ Ventriküler Kardiyomyopati de yer almaktır ve ani genç ölümlerinden sorumlu tutulabilmektedir. Hastalığın morfolojik tanısı ile ilgili karşıt görüşler ileri sürülmektedir. Patognomonik olduğu ileri sürülen morfolojik bulgulara, günlük çalışmalar sırasında sıkça rastlanabilmesi ve sağ kalp morfolojisinin ortaya konulabilmesi amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Bu çalışmada rastgele seçilen 30 yaş altı, 32 adli otopsi olgusunda sağ kalp myokardından alınan örnekler, Hematoksilen&Eosin, PAS, Van Gieson, Trikrom ve Lieb'in kristal violet histokimyasal boyalar yöntemleri yanısıra, S-100, Desmin, Myosin ve Actin antikorlarının Avidin-Biotin immunoenzimatik teknigi ile ışık mikroskopik olarak değerlendirilmiştir. Bu örneklerde adipö doku miktarı, Grade0'dan III'e kadar derecelendirilmiştir. Hiç bir olguda myokardda özel madde birikimi saptanmamıştır. Hafif şiddette, normal dokunun içeriği olabilecek, fibröz doku bantları izlenmiş, Actin ile belirgin damar endotel boyanışı dışında, diğer immunoenzimatik yöntemler negatif boyanış özelliği göstermişlerdir.

Aritmojenik Sağ Ventriküler Displazi morfolojis, rastgele seçilen otopsi olgularında da izlenebilmektedir. Bu morfoloji anatomi varyant olabilir. Yalnızca morfolojiye dayanarak Aritmojenik Sağ Ventriküler Displazi tanısına ulaşılması güçtür. Morfolojinin geniş serilerde sağ kalp myokardının değerlendirilmesi ile tanımlanabileceği kanaatindeyiz.