



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**MALİGN MEZOTELYOMA VE AKCİĞER  
ADENOKARSİNOMLARINDA CLAUDİN 3 VE 4  
İMMÜNREAKTİVİTESİNİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Şule EKİZ**

**PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yrd.Doç.Dr. Ediz TUTAR**

**Haziran-2007**

**T.C.  
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**MALİGN MEZOTELYOMA VE AKCİĞER  
ADENOKARSİNOMLARINDA CLAUDİN 3 VE 4  
İMMÜNREAKTİVİTESİNİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Şule EKİZ  
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Ediz TUTAR**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocalarıma, özellikle tez çalışmam sırasındaki desteklerinden dolayı tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ediz Tutar'a, çalışma arkadaşlarıma, evdeki yardımlarından dolayı aileme teşekkür ederim.

Dr. Şule Ekiz  
Gaziantep 2007

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	v
KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
RESİM LİSTESİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.CLAUDİNLER.....	3
2.2. AKCİĞERLERİN EMBRİYOLOJİSİ.....	4
2.3. AKCİĞERLERİN ANATOMİSİ.....	5
2.4.AKCİĞERLERİN HİSTOLOJİSİ.....	8
2.5. AKCİĞERLERİN FİZYOLOJİSİ.....	10
2.6. AKCİĞER TÜMÖRLERİ.....	13
2.6.1. KLASİFİKASYON.....	13
2.6.2. EPİDEMİYOLOJİ VE KLİNİK.....	16
2.6.3. ADENOKARSİNOM.....	17
2.7.PLEVRA TÜMÖRLERİ.....	20
2.7.1.MEZOTELYOMA.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. MATERYALLERİN ELDE EDİLMESİ.....	26
3.2. UYGUN PARAFİN BLOK SEÇİMİ.....	26
3.3. BOYASIZ KESİTLER VE DEPARAFİNİZASYON.....	27
3.4. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYAMA.....	27
3.5.SKORLAMA.....	28
3.6.İSTATİSTİK.....	28

4.BULGULAR.....	29
4.1.GENEL BULGULAR.....	29
4.2.İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR.....	33
4.2.1.CLAUDİN 3.....	33
4.2.2. CLAUDİN 4.....	36
4.2.3.RESİMLER.....	39
5.TARTIŞMA.....	45
6.SONUÇLAR.....	49
7. KAYNAKLAR.....	50

**ÖZET**  
**MALİGN MEZOTELYOMA VE AKCİĞER ADENOKARSİNOMLARINDA**  
**CLAUDİN 3 VE 4 İMMÜNREAKTİVİTESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

EKİZ, Şule  
Uzmanlık tezi, Patoloji Anabilim Dalı  
Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Ediz Tutar  
Haziran 2007, 52 sayfa

Claudinler hücre ve dokulara spesifik en az 20 alt grubu tanımlanmış proteinlerdir. Bu nedenle farklı tümörlerin tanımlanmasında farklı alt tipler kullanılır. Literatürde malign mezotelyoma olgularında claudin alt grupları ile ilgili tek bir çalışma vardır. Bu çalışmada malign mezotelyoma olgularında claudin 3 ve 4 immünreaktivitesini araştırarak bu sonuçları akciğer adenokarsinomları ile karşılaştırdık. Böylece malign mezotelyoma ayırıcı tanısına katkıda bulunmayı amaçladık.

Çalışmada kullanılan malign mezotelyoma tanısı almış 32 olgunun 25'i epitelyal, 7'si bifazik tiptedir. 2. bir grup olarak adenokarsinom tanısı almış 14 olgu kullanılmıştır.

Claudin 3 ile malign mezotelyoma olgularından 3'ünde pozitif immünreaksiyon saptanmış olup pozitif reaksiyon saptanan olguların hepsi epitelyal tiptedir. Claudin 3 ile alt gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Adenokarsinom olgularında ise 11 vakada pozitif reaksiyon saptanmıştır. Malign mezotelyoma ve adenokarsinom olguları karşılaştırıldığında claudin 3 immünreaktivitesi açısından aralarında anlamlı bir fark bulunmuştur.

Claudin 4 ile malign mezotelyoma olgularından hiçbirinde immünreaksiyon saptanmamıştır. Buna karşın claudin 4 ile akciğer adenokarsinomlarının hepsinde pozitif immünreaksiyon tespit edilmiştir. Bu iki grup claudin 4 immünreaktivitesi açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Bu anlamlı farklılıklar claudin 3 ve 4 tümör belirleyicilerinin malign mezotelyoma ayırıcı tanısında kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Malign mezotelyoma, Akciğer adenokarsinomu, Claudin 3 ve 4

**ABSTRACT**  
**COMPARISON OF CLAUDIN 3 AND 4 IMMUNOREACTIVITY IN MALIGNANT MESOTHELIOMA AND LUNG ADENOCARCINOMA**

EKIZ, Sule  
Residency Thesis, Department of Pathology  
Supervisor: Asst. Prof. Ediz TUTAR  
June 2007, 52 pages

Claudins are proteins and 20 subtypes which are specified to cells and tissues. Different subtypes are used to define different tumours. There is only one study about subgroups of claudins in mesothelioma in the literature. In this study the immunoreactivity of claudin 3 and 4 in malignant mesothelioma cases and compared the results with the lung adenocarcinomas. Thus, we intended to contribute to distinctive defining of malignant mesothelioma.

This study; 32 cases which had the diagnosis of malignant mesothelioma were used. 32 cases were 25 epithelial and 7 of them were biphasic. 14 cases which had the diagnosis of adenocarcinoma were used as a second group.

Positive immunoreactivity was fixed in 3 of the malignant mesothelioma cases which were all epithelial typed. With claudin 3, a significant differential was not observed between subgroups. In 11 of the adenocarcinoma cases, positive reaction was fixed.

With claudin 4, immunoreaction was not fixed in any of the malignant mesothelioma cases. On the other hand positive immunoreaction was fixed in all of the lung adenocarcinomas with claudin 4. A significant relation was found by comparing these in terms of claudin 4 immunoreactivity.

This significant differential in claudin 3 and 4 immunoreactivity urges on thinking these tumour designators able to be used in distinctive definition of malignant mesothelioma.

Key words: malignant mesothelioma, lung adenocarcinoma, claudin 3 ve 4

**KISALTMALAR**

a	: Arter
v	: Ven
m	: Kas
Vv	: Venül
Aa	: Arteriol
n	: Sinir
TTF-1	: Tiroid transkripsiyon faktör
CK-7	: Sitokeratin 7
EMA	: Epitelyal membran antijeni
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
CK-20	: Sitokeratin 20
CK-18	: Sitokeratin 18
CK-5	: Sitokeratin 5
WT-1	: Wilm's tümör 1
PBS	: Phosphate buffered solution



**TABLO LİSTESİ**

Tablo 1. Mezotelyoma ve adenokarsinom intrasellüler müsin değerlendirilmesi.	24
Tablo 2. Mezotelyoma ve adenokarsinom ayırıcı tanısı (İmmünohistokimyasal).....	25
Tablo 3. Mezotelyoma olgularının cinsiyetlere göre sayı ve yüzdeleri.....	29
Tablo 4. Mezotelyoma olgularının yaş gruplarına göre sayı ve yüzdeleri.....	30
Tablo 5. Mezotelyoma alt gruplarının sayı ve yüzdeleri.....	31
Tablo 6. Pulmoner adenokarsinom olgularının cinsiyete göre sayı ve yüzdeleri.....	31
Tablo 7. Pulmoner adenokarsinom olgularının yaş gruplarına göre sayı ve yüzdeleri.....	32
Tablo 8. Malign mezotelyoma alt gruplarında claudin 3 değerlendirilmesi.....	33
Tablo 9. Malign mezotelyomalarda claudin 3 immünreaktivitesinin değerlendirilmesi.....	34
Tablo 10. Akciğer adenokarsinomunda claudin 3 immünreaktivitesinin değerlendirilmesi.....	35
Tablo 11. Mezotelyoma ve adenokarsinom olgularında claudin 3 immünreaktivitesinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 12. Claudin 4 immünreaktivitesinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 13. Claudin 4 immünreaktivitesi karşılaştırılması.....	37

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Mezotelyoma olgularının cinsiyetlere göre dağılımının şematik görünümü.....	29
Şekil 2. Mezotelyoma olgularının yaş gruplarına göre dağılımının şematik görünümü.....	30
Şekil 3. Mezotelyoma vakalarını alt gruplara göre dağılımının şematik görünümü.....	31
Şekil 4. Pulmoner adenokarsinom olgularının cinsiyetlere göre dağılımının şematik görünümü.....	32
Şekil 5. Akciğer adenokarsinom olgularının yaş gruplarına göre şematik gösterimi.....	33
Şekil 6. Malign mezotelyoma alt gruplarında claudin 3 değerlendirmesinin şematik gösterimi.....	34
Şekil 7. Malign mezotelyomada claudin 3 immünreaktivitesinin şematik gösterimi.....	34
Şekil 8. Akciğer adenokarsinomlarında claudin 3 immünreaktivitesinin şematik gösterimi.....	35
Şekil 9. Mezotelyoma ve adenokarsinom olgularında claudin 3 immünreaktivitesinin karşılaştırmalı şematik gösterimi.....	36
Şekil 10. Claudin 4 immünreaktivitesinin karşılaştırmalı şematik gösterimi.....	37
Şekil 11. Claudin 4 immünreaktivitesi şematik gösterimi.....	38

**RESİM LİSTESİ**

Resim 1. Malign mezotelyoma (HEx200).....	39
Resim 1. Malign mezotelyoma (HEx400).....	39
Resim 2. Akciğer adenokarsinomu (HEx200).....	40
Resim 3. Akciğer adenokarsinomu (HEx400).....	40
Resim 4. Malign mezotelyoma olgusunda Claudin 3 ile üç pozitif boyanma (x200).....	41
Resim 5: Malign mezotelyoma olgusunda Claudin 3 ile membranöz boyanmanın yakından görünümü(x400).....	41
Resim 6. Adenokarsinom olgusunda Claudin 3 ile bir pozitif boyanma.....	42
Resim 7. Adenokarsinom olgusunda Claudin 3 ile iki pozitif boyanma.....	42
Resim 8. Adenokarsinom olgusunda Claudin 3 ile üç pozitif boyanma.....	43
Resim 9. Adonokarsinom olgusunda Claudin 4 ile iki pozitif boyanma.....	43
Resim 10. Adenokarsinom olgusunda Claudin 4 ile üç pozitif boyanma.....	44

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Malign mezotelyoma serozal yüzeylerdeki mezotelyal hücrelerden gelişen bir tümördür. En sık görüldüğü yer plevra olup bunu periton ve daha az sıklıkta perikard ve tunika vajinalis testis takip etmektedir. Plevral tutulumun peritoneal tutulumdan 5 kat fazla olduğu bilinmektedir. Etyolojide asbest ile temas önemli bir faktördür. Mezotelyoma hastalarında asbest öyküsü % 20 ile 99 arasında değişmektedir. Asbest temasının başlangıcı ile hastalığın oluşması arasında 20 ile 40 yıl kadar bir latent dönem vardır. Erkeklerdeki görülme sıklığı kadınlardan biraz daha fazladır. A.B.D.'de yetişkin erkekler arasında görülme sıklığı milyonda 7-13 arasında değişmektedir. Literatürde endotelyoma, papillomatozis ve karsinosarkom gibi değişik isimlerle de anılmaktadır.

Mezotelyoma yeni bir hastalık olmayıp 19. yüzyılın ikinci yarısından beri bilinmektedir. Newhouse ve Thompson 1950'den önce 10, 1951 ile 1964 yılları arasında 40 vaka, Whitwell ve Rawcliffe ise 1955 ve 1963 yılları arasında 12, 1964 ile 1970 yılları arasında ise 38 vaka tanımlamışlardır. Görülme sıklığı, 20 yüzyılın başlarında endüstride asbest kullanımının artması ile doğru orantılı olarak artış göstermiştir. Son yıllarda endüstride asbest kullanımının azalmasına bağlı olarak 21. yüzyılda hastalığın görülme sıklığının düşmesi beklenmektedir (1).

Dünyada A.B.D. ve Britanya'nın gemcilik endüstrisine sahip sahil bölgeleri ile Kanada ve Güney Afrika'nın maden bölgelerinde karşılaşılan mezotelyoma vakalarında asbest ilişkisi % 90'ın üzerindedir (2).

Akciğer adenokarsinomları genellikle akciğerin periferinde görülür. İyi diferansiye adenokarsinomlar plevraya penetre olurken kötü diferansiye adenokarsinomlar göğüs duvarını direkt invaze ederler. Akciğer adenokarsinomlarının plevraya invazyonları makroskopik ve mikroskopik olarak epitelyal mezotelyoma ile benzerlik gösterir. Bu iki tümörün ayırıcı tanısı

oldukça zor olup klinik ve immünohistokimyasal yöntemlerin yanı sıra elektron mikroskobu ile yapılır (3).

Patoloji laboratuvarlarında tanı, temel olarak hematoksilen-eozin boyalı preparatların ışık mikroskobunda incelenmesiyle konur. Ancak tanının kesinleşmesi için zaman zaman ilave metodlara ihtiyaç duyulur. Bu metodlar arasında immünohistokimyasal yöntemler patoloğlara oldukça yardımcı olmaktadır. İmmünohistokimyasal çalışmalarda antijenik yapıların in vitro şartlarda antikolar ile immünreaktivitesi histopatolojik olarak araştırılır.

Claudinler integral membran proteinleri olup, en az 20 alt tipi tanımlanmıştır. Tümörlerde claudin ekspresyonları farklılık gösterir. Tümör tipine bağlı olarak artma, azalma yada bulunmaması söz konusudur. Claudin 3 ve 4 ekspresyonu meme, over, pankreas ve prostat kanserlerinde artmaktadır (4). Ancak, claudin 3 ve 4'ün mezotelyomalardaki ekspresyonu ile ilgili yeterli bilgi birikimi henüz oluşmamıştır.

Bilindiği gibi plevral mezotelyoma ve metastatik akciğer adenokarsinomu ayırımında immünohistokimyasal panel kullanılmaktadır. Bu çalışmada claudin 3 ve 4 malign mezotelyoma ve akciğer adenokarsinomlarında çalışılarak, immünreaktivitesi karşılaştırılmış ve bu iki tümörün ayırıcı tanısına katkıda bulunabileceği düşünülmüştür.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. CLAUDİNLER

Hücrelerde bulunan sıkı bağlantı (tight junction) proteinleri, sıvı ve iyonların parasellüler transportunda barrier formasyonu oluşturarak parasellüler geçirgenlik ve iyonik seçiciliği düzenlerler (5,6,7). Tight junction proteinleri çeşitli alt ünitelerin oluşturduğu yapılardır. Bu yapılar sitoplazmik proteinler, hücre iskeleti elementleri ve transmembran proteinleridir. Bu proteinler okludinler, ZO-1,2,3, singulin, sinplekin ve claudinlerdir (5). ZO-1 ilk kez 1986 yılında tanımlanmış olup 220 kDa ağırlığındadır. Bunu takiben periferel membran proteinleri olan ZO-2, ZO-3, singulin, 7H6 ve sinplekin bulunmuştur. Ardından integral membran proteinleri olan claudin 1 ve claudin 2 tanımlanmıştır (8).

Claudinler ağırlıkları 20-24 kDa arasında değişen küçük proteinlerdir. Sitoplazmik amino ve karboksi uçları vardır (6). Claudin ailesinin en son 24 üyesi tanımlanmıştır (9,10). Bu proteinler genellikle epitelyal ve endotelyal hücreler tarafından eksprese edilir (5). Ekspresyonları diğer tight junction proteinlerinden farklı olarak doku ve hücre tipine göre çeşitlilik gösterir (5,9,10). Böbrekte claudin 2 proksimal tübülde bulunurken claudin 4 Henle'nin çıkan kolunda ve toplayıcı kanallarda, claudin 16 ise distal kıvrımlı tübüllerde bulunmaktadır (10). Claudin 11 beyinde myelin kılıfta mevcutken claudin 1 ve 5 kan beyin bariyerinde, claudin 1, 2 ve 11 koroid pleksus epitelinde saptanmıştır (11). Claudin genlerindeki mutasyonlar hastalıklara yol açmaktadır. Örneğin; claudin 14 mutasyonu Corti organında artmış tight junction permeabilitesine yol açarak kalıtsal sağırılığa neden olmaktadır. Yine claudin 16 mutasyonu renal

magnezyum eksikliği ve çocukluk çağı hiperkalsiürisi ile birliktelik göstermektedir (12).

Kolorektal kanserlerde claudin 1 ve 12 aşırı ekspresyonu söz konusu iken claudin 8'de azalma mevcuttur. Meme ve prostat kanserlerinde claudin 2, hepatosellüler ve renal kanserlerde claudin 4 ve 5 seviyesi düşmektedir (13). Johnson ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada fare ve insan midelerini incelemişler, normal gastrik glandlardan farklı olarak displastik glandlarda claudin 7 pozitifliği tespit etmişlerdir. Bu pozitiflik metaplazide %30, displazide %80, karsinomlarda %70 oranındadır. Diffüz tip karsinomlarda boyanma saptanmaması, mide kanserinin erken dönemlerinde claudin 7 ekspresyonunun tanıda önemli olduğunu göstermektedir (14). Servikal invaziv karsinomlarda ve servikal intraepitelyal neoplazide (CIN) claudin 1, 2, 4, ve 7 ekspresyonu artış göstermektedir. Claudin 1 ekspresyonu özellikle premalign dönemde artış gösterir. Bu artış CIN lezyonlarının tanınmasında önemlidir (15).

Claudin 1 kolon kanserinde artış gösterirken aksine Barret özefagus ve glioblastoma multiformede azalmış ekspresyon söz konusudur. Claudin 6 ve 7 meme kanseri ve skuamöz hücreli baş-boyun kanserlerinde azalma gösterir. Claudin 3 ve 4 proteinleri meme (4,16), over, pankreas ve prostat kanserlerinde artış göstermektedir. Claudin 4 proteini invaziv kolloidal ve tübüler pankreatik kanserlerde, adenom ve karsinoma in situ ile kıyaslandığında dikkate değer bir artış göstermektedir (4).

## **2.2. AKCİĞERLERİN EMBRİYOLOJİSİ**

Alt solunum sistemi, dördüncü haftanın ortalarında primordial farinksin zeminindeki laringotrakeal oluktan gelişmeye başlar. Oluk derinleşerek bir laringotrakeal divertikül oluşturur ve bu divertikül de, trakeözefageal katlantılar ile ön barsaktan ayrılarak trakeözefageal septum oluşturur. Bu bölme özefagus ve laringotrakeal tübün oluşumu ile sonuçlanır. Laringotrakeal tübün endodermi alt solunum organlarının epitelini ve trakebronkiyal salgı bezlerini oluşturur. Tübü çevreleyen splanknik mezenkim, bu organların bağ dokusunu, kıkırdak, kas, kan ve lenf damarlarını oluşturur.

Laringotrakeal tbn distal ucunda, dördüncü haftada bir akciğer tomurcuğu gelişerek beşinci haftanın başlarında iki bronşial tomurcuğa bölünür. Bronşial tomurcuklar büyüyerek birer "primer" veya "ana bronş" oluşturur. Her bir primer bronştan da sekonder bronşları oluşturmak üzere iki yeni bronş tomurcuğu meydana gelir. Sağ alt sekonder bronş iki bronşa ayrılır. Sekonder bronşlar, gelişmekte olan akciğerlerin loblarını desteklerler. Bronşlar dallanmaya devam ederek "segmental bronşları" oluşturur. Her bir segmental bronş, kendisini çevreleyen mezenkimle birlikte bronkopulmoner segmentin başlangıç halini oluşturur. 17 sıra boyunca dallanma işlemi devam ederek, doğumdan sonra dallanma 24 sıra oluncaya dek ek hava yolları oluşur.

Akciğer gelişimi dört evreye bölünür. Psödoglandüler evre (5-17. haftalar arası) bronşlar ve terminal bronşiollerin oluşumunu kapsar. İkinci evre Kanaliküler evre (16-25. haftalar arası) olup, bronşların ve terminal bronşiollerin lümenleri büyür, respiratuvar bronşioller ve alveoler kanallar gelişerek akciğer dokusu yüksek oranda damarlı hale gelir. Terminal kese evresi (24. haftadan doğuma kadar) alveolar kanallardan terminal keselerin (primordial alveoller) oluşumunu içerir. Başlangıçta kübik epitel ile kaplı olan terminal keseler yirmialtncı hafta civarında epitelin incelmesi ile yassı epitele dönüşür. Geç fetal dönemden akciğerlerin olgunlaştığı sekizinci yaşa kadar süren "alveolar evre" ise akciğer gelişiminin son evresidir. Bu evrede respiratuvar bronşiollerin ve ilkel alveollerin sayısı artar (17).

### **2.3. AKCIĞERLERİN ANATOMİSİ**

Akciğerler toraks boşluğu içinde yerleşmiş, inspirasyon havası ile kan arasındaki gaz değişiminin yapıldığı asıl solunum organlarıdır. Mediastinum ile birbirinden ayrılmış iki akciğer vardır. Sağ akciğer 625 gr, sol akciğer 565 gr. ağırlıktadır.

Akciğerler hilus pulmonalis dışında tamamen visseral plevra ile sarılmışlardır ve her bir akciğer hareket edebildiği bir plevra boşluğu içine yerleşmiştir.

Akciğerler koni şeklinindedir. Apeks, basis, üç kenar ve iki yüz içerirler.



**Apeks pulmonalis:** 1. kostal kıkırdaktan 3-4 cm yukarı, boyun köküne doğru yükselir ve bu bölümünü plevra servikalis örter. Apeksin komşulukları plevra aracılığı ile dir. Ön yüzü; a. subklavia, arka yüzü; ganglion servikalis inferior, 1. torakal sinirin ventral ramusu ve a. İnterkostalis superior, dış yüzü; m.skalenius medius, iç yüzü; sağda trunkus brakiosefhalikus, sağda v. brakhiosefhalika ve trakea, solda a. subklavia sinistra ve sol v. brakhiosefhalika ile komşudur.

**Basis pulmonalis:** Akciğerlerin alt yüzleri karaciğerden dolayı sağda daha fazla olmak üzere konkavdır ve diyafragmanın üstüne otururlar.

**Kostal yüz:** Toraks boşluğu duvarlarının iç yüzüne uyan bir konveksitesi vardır.

**İç yüz:** Arkada vertebral ve önde mediastinal olmak üzere iki kısımdan oluşur. Mediastinal yüzün ortasında, içinde kalbin yer aldığı impressio kardiaka denilen çukur bulunur. Bunun üst arka kısmında ise, radiks pulmonalisin yer aldığı hilus vardır. Mediastinal plevranın radiks pulmonalisi sardıktan sonra, iki akciğer arasında enine olarak diyafragmaya doğru sarkan bu uzantılarına ligamentum pulmonale denir. Bu oluşumlar dışında, mediastinal yüzde her iki akciğerde farklı olmak üzere bazı çukur ve izler vardır.

**Alt kenar:** Tabanı kostal yüzden ayıran keskin bir kenardır. Alt kenarlar recessus kostodiafragmatikus içine girerler. Resessusun kostal kenarından 10 cm. yukardadır.

**Ön kenar:** En keskin kenarlardır. Solda, kalbin ön yüzünde geniş bir çentik bırakır. Kalbin matite alanının bulunduğu bu çentiğe insisura kardiaka denir.

**Fissur ve loblar:** Akciğerler radiks pulmonalise kadar giden derin fissurlarla loblara ayrılmıştır. Visseral plevra fissurların dibine kadar uzanarak, lobları birbirinden ayırır.

**Sağ akciğer:** İki fissurla üç loba ayrılmıştır. Fissura obliqua, orta ve alt lobları ayırır. Akciğer arka kenarını 4. torakal vertebra düzeyinde keser, mediastinal yüzü çaprazlayıp, hilusun altında sonlanır. Fissura horizontalis, üst ve orta lobları birbirinden ayırır, mid-aksiller hatta fissura oblikadan başlar, 4. kostal kıkırdağın sternal uç noktasında sonlanır.

**Sol akciğer:** Fissura oblika ile alt ve üst olmak üzere iki loba ayrılır. Fissur hilusun üst ve arka kısmından başlar, mediastinal yüzü önden arkaya çaprazlayarak hilusun altında sonlanır. Üst lob fissurun üst ve önünde, alt lob alt ve arkasında bulunur. Üst lobun insisura kardiakanın altında kalan ön bölümüne “lingula” denir.

**Radiks pulmonis:** Hilustan akciğere giren ve çıkan yapıların tamamına verilen addır. Bu oluşumların heriki akciğerdeki dizilimleri farklıdır.

Sağ akciğer; bronkus lobaris superior, a. pulmonalis, bronkus lobaris medius, Vv. Pulmonales.

Sol akciğer; a.pulmonalis, bronchus prinsipalis sinister, Vv. Pulmonalis.

**Akciğerin damarları:** Akciğere hem akciğeri beslemek için (vasa privata), hem de vücuttaki kirli kanı temizlemek için (vasa publica) kan gelir.

A .pulmonalis: Venöz kanı akciğerlere getirir, segmental bronkuslarla birlikte dağılır ve akciğeri besler. Bunların kapillerleri ile alveol havası arasında oksijen-karbondioksit değişimi gerçekleşir.

Aa. bronchiales: trakeobronkial ağaç, akciğerin kendi dokusu, plevra ve pulmoner damarların duvarlarını beslerler.

Sağda bir, solda iki tane bronkial arter vardır. Sağdaki çoğunlukla interkostal arterden çıkar, soldakiler aorta desendensden doğarlar.

Vv. pulmonales: oksijenli kanı akciğerden sol atriuma taşırlar. Her bronkopulmoner segment içinde bir ven oluşur. Bu ven bronkusun önündedir. Akciğerlerden sağda ve solda ikişer Vv. Pulmonales çıkar. Pulmoner venler intersegmental karakterdedir.

Vv. bronchiales: Bronkusların büyük dallarından başlarlar. Sağ bronkial ven v. azigosa, sol bronkial ven v. hemiazigos aksesoryusa dökülür.

Akciğerlerin innervasyonu: akciğer ve visseral plevranın duyu lifleri n. vagus içinde giderler. Ağrı duyusu yoktur. Solunumun refleks kontrolü, öksürük refleksi ve kan basıncı ayarlanmasında rol oynarlar. Parasempatikler n. vagusdan, sempatikler ise torakal 1-5. segmentlerden gelir.

Akciğerin lenf yolları yüzeysel ve derin iki pleksusdan dökülür. Akciğer içinde küçük pulmoner nodlardan geçerek hilusa doğru yönelir. Bronkusların çevresindeki nodi lenfatiki bronkopulmonaleyi geçerek trakeabronkial nodlara ulaşır. Alveollerin duvarında lenf kanalcıkları yoktur.

**PLEVRA:** Her bir akciğeri ayrı ayrı saran seröz bir zardır. Toraks duvarı, mediasten ve diyafragmanın üst yüzünü örten kısmına parietal plevra, akciğerlerin dış yüzünü saran kısmına visseral plevra denir. İkisi arasındaki boşluğa kavum plevralis denir.

Parietal plevranın değişik kısımları vardır. Kostal plevra, mediastinal plevra, servikal plevra, diyafragmatik plevra gibi isimler alırlar.

**Plevranın arter ve venleri:** Parietal plevrayı, a.interkostalis, a.torasika interna, ve a.frenika superiordan çıkan dallar besler. Venleri aynı isimli venlere dökülür.

Visseral plevrayı a.bronkialis dalları besler. Venleri pulmoner venlere dökülür.

**Plevranın sinirleri:** N.interkostalisler, n.torakoabdominalis, n.subkostalis ve n.frenikus dalları parietal plevranın duyusunu taşırlar. Dokunma ve ısı uyarıları parietal plevrada ağrı oluşturur. Visseral plevranın sinirleri pleksus pulmonalisden gelir. Ağrı duyusu yoktur (18).

## 2.4.AKCIĞERLERİN HİSTOLOJİSİ

Akciğerler loblara bölünmüş intratorasik organlardır. Sağ akciğer, üst, orta ve alt olmak üzere 3 lobdan, sol akciğer, üst ve alt olmak üzere 2 lobdan oluşur. Loblar bronkopulmoner segmentlere bölünür. Sağ akciğer 10, sol akciğer ise 9 bronkopulmoner segmentten oluşur. Loblar fissurlarla ayrılır ve plevra bu fissurların içine doğru uzanım gösterir. Segmentler ise fissurlarla bölünmez.

Havayolları trakeadan respiratuar bronşiole kadar yaklaşık 20 kez dallanma gösterir. Havayolları, duvarında kas ve döşeyici epitel bulunan tübüler yapılar şeklindedir.

Bronşlar, çapı 1 mm'den büyük, duvarında kıkırdak bulunan hava yollarıdır. Kıkırdak, bronşların kollabe olmasını önler.

Bronşiyoller ise 1 mm'den küçük hava yollarıdır ve duvarında kıvrımlar bulunmaz. Terminal bronşiyoller, respiratuvar olmayan bronşiyollerdir, respiratuvar bronşiyollerin proksimalinde yer alırlar. Respiratuvar bronşiyoller alveol kesecikleri ile devam ederler.

Hava yollarını döşeyen hücreler şunlardır; bazal hücreler, Kulchitsky's hücreleri, silialı hücreler, seröz hücreler, Klara hücreleri, goblet hücreleri, intermediate hücreler ve fırçamsı hücreler. Terminal bronşiyole yaklaştıkça, goblet hücreleri ve silialı hücrelerin sayısı azalır, Klara hücreleri ise artar, mukoza daha az kolumnar, daha kuboidal bir görünüm kazanır. Klara hücrelerinin sekretuar fonksiyonları vardır, bronşiyoller hasardan sonra progenitör hücre gibi hareket ederler. Kulchitsky's hücreleri, nöroendokrin sistemin bir parçasıdır, daha çok dallanma alanlarında görülür.

Submukozal glandlar, seröz ve muköz hücrelerden oluşup, geniş bronşiyollarda bulunurlar. Geniş hava yollarının duvarlarında, ganglia, sinir ve bronşiyal arterler bulunur. Lambert's kanalları, bronşiyoller ve komşu alveoler parankim arasında ilişki sağlar, histolojik kesitlerde nadiren görülür.

**Lobül ve asinus:** Akciğer lobülleri makroskopik olarak gözle görülebilir ve akciğerin küçük anatomik subünitleridir. Bağ dokusundan oluşan interlobüller septalarla ayrılır. Lobüllerin çapı yaklaşık 2 cm kadardır. Bir akciğer lobülü 3-5 asinusdan oluşur.

Terminal bronşiyollerin distali asinus olarak adlandırılır. Asinuslar; respiratuvar bronşiyol, alveoler kanal ve alveoler keseciklerden oluşur. Akciğerin fonksiyonel subünitleri olan asinuslar, gaz alışverişinin yapıldığı yerlerdir.

Alveoller, skuamöz (tip 1 pnömosit) ve kuboidal (tip 2 veya granüler pnömosit) epitelyal hücreler ile döşeli olup, gaz alışverişi tip 1 hücrelerin sitoplazmasında gerçekleşir. Tip 2 hücreler, tip 1 hücreler için progenitördür, sürfaktan üretir ve travmadan sonra sayıları artar. Makrofajlar alveol yüzeyinde sıklıkla görülür.

Alveoler duvar (septa); kapiller damar endoteli, bazal membran ve çevre interstisyel alan ile alveoler epitel ve alveoler makrofajlardan oluşur. Alveoler duvarda çok sayıda Kohn porları bulunur. İnterstisyel alan, kollajen, elastik lifler, mezenkimal hücreler ve birkaç inflamatuvar hücre içerir. Yetişkinlerde bu alan normalde belirgin değildir. Çocuklarda interstisyel genişleme ve artmış sellülarite normal histolojik bulgudur.

**Plevra:** Parietal plevra kollajen ve az sayıda elastik liflerden oluşur. İç yüzünü mezotel hücreleri döşer.

Visseral plevranın dış yüzünü mezotel hücreleri döşer. Kollajen ve elastik lifleri boldur (2,18,19).

## 2.5. AKCİĞERLERİN FİZYOLOJİSİ

Solunumun asıl amacı, dokulara oksijen sağlayıp, karbondioksiti dokulardan almaktır. Solunum 4 bölümde incelenebilir. 1) “Pulmoner ventilasyon”; atmosfer ve alveoller arasında hava alışverişidir. 2) Alveol ve kan arasında oksijen ve karbondioksit değişimi “difüzyon” olarak adlandırılır. 3) Oksijen ve karbondioksitin kan ve vücut sıvıları ile dokulara taşınması “transport”tur. 4) Solunumun düzenlenmesini içerir (20).

**Ventilasyon:** Ventilasyon kapasitesi akciğer volümlerine, akıma karşı havayolları direncine, göğüs duvarı ve akciğerlerin kompliyansına bağlıdır.

Akım olmadığı zaman, ağız basıncı ve alveolar basınç eşittir. İspirasyon sırasında, diyafragma aşağıya inerek, toraks genişler, böylece, göğüs kafesi volümü ve akciğerlerin volümü artar. Ekspirasyon ise pasif bir olay olup, göğüs duvarı ve akciğerlerin elastik geri dönüşüne bağlıdır. Plevral boşluk basıncı negatiftir ve inspirasyon sırasında akciğerlerin genişlemesine neden olur. İntraplevral basınç, apektten tabana doğru artar. Bu fark bölgesel ventilasyon ve perfüzyon üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Pulmoner perfüzyon ise, dik pozisyonda tabandan tepeye doğru artar.

Alveol epitelindeki tip 2 pnömositlerden salgılanan sürfaktan alveol yüzeyini örten sıvının yüzey gerilimini azaltır. Alveollerin çapları küçüldükçe yüzey geriliminin kollabe edici etkisi artar. Alveolar çap küçüldükçe, alveolü genişlemiş durumda tutmak için gereken basınç artar. Sürfaktan, alveolleri stabilize edici etkisi ile, alveoller küçüldükçe, yüzeydeki sürfaktan yoğunluğu artarak, yüzey gerilimini azaltır. Alveol genişledikçe yüzeyindeki sürfaktan tabakası incelererek, yüzey gerilimi büyür. Bu etki, akciğerlerin her yerinde alveol çapının hemen hemen aynı olmasını sağlar. Ayrıca sürfaktanın, alveollerde ödem sıvısı birikimini önleyici rolü vardır.

**Difüzyon:** Normal solunumda, inspire edilen hava solunum yollarını doldurarak, terminal bronşiolere kadar iner. Solunan havanın çok küçük bir bölümü alveollere ulaşabilir. Alınan hava terminal bronşiolere kadar difüzyon ile ulaşır. Difüzyon, moleküllerin kinetik hareketleri ile, gaz moleküllerinin hızlı yer değiştirmesinden doğar. Gaz moleküllerinin hareket hızları çok yüksek olduğundan, terminal bronşiolle alveoller arasındaki mesafeyi saniyenin çok kısa bir bölümü içinde alırlar.

Alveollere gelen hava içindeki oksijenin kana, karbondioksitin pulmoner kandan alveol içine geçişi de yine difüzyonla olmaktadır. Solunum fiziolojisinde oksijen, nitrojen ve karbondioksitten oluşan gaz karışımı söz konusudur. Bu gazların her birinin difüzyon hızı, parsiyel basınçları ile doğru orantılıdır.

Difüzyon için, solunum gazlarının alveollerdeki gaz fazından, pulmoner arterdeki erimiş faza geçmeleri gerekir. Her gazın parsiyel basıncı moleküllerini eriyik içine girmeye zorlar. Pulmoner sıvıdaki erimiş moleküller de, sıvı ile gaz fazı arasındaki yüzeye çarparak alveole geri döner. Oksijen alveollerden pulmoner kana geçerek bütün vücuda yayılır.

Karbondioksit difüzyonu ile oksijen difüzyonu arasında önemli bir fark vardır. Karbondioksitin difüzyon hızı oksijenden 20 kat daha fazladır. Bu yüzden, karbondioksitin difüzyonu için gerekli basınç farkı, oksijene göre daha azdır.

Difüzyon hızını etkileyen bazı parametreler vardır; 1) solunum membranının kalınlığı, 2) membranın yüzeyi, 3) membranın içinde yani, suda gazın difüzyon katsayısı, 4) membranın iki yanı arasındaki basınç farkıdır.

**Transport:** Alveollerden pulmoner kana difüzyon ile geçen oksijenin % 97'si eritrositlerde hemoglobin ile kimyasal bileşik halinde, % 3'ü ise plazmada erimiş halde taşınır. Oksijen molekülü gevşek ve reversibl olarak hemoglobinin hem kısmına bağlanır. Pulmoner kapillerde, yüksek oksijen basıncında oksijen hemoglobine bağlanır. Doku kapillerinde ise, oksijen basıncı düşük olduğundan oksijen hemoglobinden ayrılır. Bu olay, oksijenin akciğerlerden dokuya taşınmasının temelini oluşturur.

Doku hücrelerinde oksijen çeşitli maddelerle reaksiyona girerek büyük miktarda karbondioksit oluşturur. Karbondioksitin doku hücrelerinden difüzyonu gaz halinde olur. Kana geçen karbondioksit, kimyasal maddelerle birleşerek taşınır. Bu, karbondioksit taşınmasını 15-20 kat artırır. Karbondioksitin küçük bir kısmı ise erimiş halde taşınır.

Karbondioksit, kanda karbonik anhidraz enzimi etkisi ile su ile reaksiyona girerek karbonik asit oluşturur. Bu olay, eritrositlerde saniyenin çok kısa bir bölümünde oluşarak dengeye ulaşır. Karbonik asit, kısa süre içerisinde hidrojen ve bikarbonat iyonlarına ayrışır. Hidrojen iyonlarının büyük bir bölümü eritrositlerde hemoglobin ile birleşir. Eritrosit membranındaki özel bir taşıyıcı protein yardımı ile, klor iyonları eritrosite, bikarbonat iyonları da plazmaya geçer. Bu reaksiyon karbondioksit taşınmasında en önemli rolü oluşturur.

Karbondioksit, hemoglobin ile de direk reaksiyona girerek karbamino-hemoglobin bileşimini oluşturur. Bu reaksiyon zayıf bağlarla gelişen reversibl bir reaksiyondur. Karbondioksit bu yüzden, parsiyel basıncının daha düşük olduğu alveollerde serbestlenir. Karbondioksitin çok küçük bir miktarı, aynı şekilde plazma proteinleri ile de birleşir.

**Solunum regülasyonu:** Alveolar ventilasyon hızı, sinir sistemi tarafından vücudun ihtiyaçlarına göre ayarlanır. Solunum merkezi, medulla oblongata ve ponsda dağınık ve iki taraflı olarak yerleşim gösteren nöron gruplarından oluşur. Bu merkez 3 büyük alandan oluşur; dorsal solunum grubu, ventral solunum grubu ve pnömotaksik merkezdir. Solunumun denetlenmesinde esas rolü dorsal solunum grubu nöronları oynar (20,21).

## 2.6. AKCİĞER TÜMÖRLERİ

**2.6.1. Klasifikasyon:** Tümör klasifikasyonu tedavi yönetimi açısından çok önemlidir. Akciğer tümörlerinin en son sınıflaması 2004 yılında Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından yapılmıştır. Bu klasifikasyonda, akciğer tümörleri Malign epitelyal tümörler, Benign epitelyal tümörler, Lenfoproliferatif tümörler, diğer tümörler ve Metastatik tümörler olmak üzere 5 ana gruba ayrılmıştır. Ayrıca bu tümör tiplerinin subgrupları aşağıdaki gibi tanımlanmıştır (22).

- 1) Malign epitelyal tümörler
  - Skuamöz hücreli karsinom
    - Papiller
    - Clear cell
    - Small cell
    - Bazaloid tipler
  - Küçük hücreli karsinom
    - Kombine küçük hücreli karsinom
  - Adenokarsinom
    - Adenokarsinom, mikst tip
    - Asiner
    - Papiller
    - Bronkioloalveoler
      - Müsinöz
      - Non müsinöz ve mikst
    - Müsin içeren solid adenokarsinom



- Fetal adenokarsinom
- Müsinöz (kolloid) karsinom
- Müsinöz kistadenokarsinom
- Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom
- Clear cell adenokarsinom
- Büyük hücreli karsinom
  - Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
    - Kombine büyük hücreli nöroendokrin karsinom
  - Bazaloid karsinom
  - Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
  - Şeffaf hücreli karsinom
  - Rabdoid fenotipli büyük hücreli karsinom
- Adenoskuamöz karsinom
- Sarkomatoid karsinom
  - Pleomorfik karsinom
  - Spindle hücreli karsinom
  - Dev hücreli karsinom
  - Karsinosarkom
  - Pulmoner blastom
- Karsinoid tümör (tipik, atipik)
- Tükrük bezi tümörleri
  - Mukoepidermoid karsinom
  - Adenoid kistik karsinom
  - Epitelyal-myoepitelyal karsinom
- Preinvaziv lezyonlar
  - Skvamöz karsinoma in situ
  - Atipik adenomatöz hiperplazi
  - Diffüz idiopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi
- Mezenkimal tümörler
  - Epiteloid hemanjoendotelyoma
  - Anjiosarkom
  - Pleuropulmoner blastom

Kondroma

Konjenital peribronşial myofibroblastik tümör

Diffüz pulmoner lenfanjiomatozis

İnflamatuar myofibroblastik tümör

Lenfanjioleiomyomatozis

Sinovial sarkom

Monofazik

Bifazik

Pulmoner arter sarkomu

Pulmoner ven sarkomu

## 2) Benign epitelyal tümörler

- Papillomlar

Skvamöz hücreli papillom

Egzofitik

İnverted

Glandüler papillom

Mikst skuamöz hücreli ve glandüler papillom

- Adenomlar

Alveoler adenom

Papiller adenom

Tükrük bezi tipi adenomlar

Müköz gland adenomu

Pleomorfik adenom

Diğerleri

Müsinöz kistadenom

## 3) Lenfoproliferatif tümörler

MALT tipi Marginal zon B hücreli lenfoma

Diffüz büyük B hücreli lenfoma

Lenfomatoid granulomatozis

Langerhans hücreli histiositozis

## 4) Diğer tümörler

Hamartom

Sklerozan hemanjiom

Şeffaf hücreli tümör

Germ hücreli tümörler (matür teratom, immatür teratom ve diğerleri )

İntrapulmoner timoma

Melanoma

#### 5) Metastatik tümörler

Akciğer karsinomlarının 4 majör tipini skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinom oluşturur.

Akciğer karsinomları klinik olarak, metastaz yetenekleri ve terapiye verdikleri cevaba göre 2 grupta incelenir. Küçük hücreli karsinom (yüksek oranda metastatik ve kemoterapiye iyi cevap verir), küçük hücre dışı akciğer karsinomları (daha az metastaz yapar, kemoterapiye daha az cevap verir) (2,23).

### 2.6.2. Epidemiyoloji ve Klinik

Akciğer tümörleri, en sık görülen ve ölüme en çok sebep olan tümörlerdir. Bu büyük oranda sigaranın karsinojenik etkilerine bağlıdır. Sıklıkla 40-70 yaşlar arasında görülür. Son yıllarda erkekler arasında oran düşerken, kadınlar arasında yükselmektedir (2). Akciğer kanserlerinin %30'unu skuamöz hücreli karsinom oluşturur. Eskiden en sık görülen tip olmakla birlikte, son yıllarda, özellikle gelişmiş ülkelerde adenokarsinom daha sık karşımıza çıkmaktadır. Skuamöz hücreli tip, resmi olmamakla birlikte, ülkemizde hala en sık görülen tip olarak bilinmektedir (23).

Akciğer karsinomları sıklıkla akciğerin hilusunda yer alır ve ana bronşların döşeyici epitelinden kaynaklanırlar. Küçük bir kısmı ise, akciğerin periferindeki terminal bronşioller veya alveoler septal hücrelerden kaynaklanır, bunlar daha çok bronkioloalveoler tip adenokarsinomlardır.

Bütün tiplerin sigara içimi ile ilişkisi olmakla birlikte, skuamöz hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom ile sigara arasındaki ilişki daha kuvvetlidir. Adenokarsinom ise, kadınlarda ve sigara içmeyenlerde en sık görülen tipdir. Akciğer kanserleri, agresif davranış gösteren, lokal invazyon ve metastaz yapabilen tümörlerdir. Küçük hücreli karsinom en sık metastaz yapan tipdir. Başta karaciğer, adrenaller, beyin ve kemik olmak üzere hemen her organa metastaz yapabilirler.

Klinik olarak, öksürük, kilo kaybı, göğüs ağrısı ve dispne en sık görülen semptomlardır. Ayrıca, tümör yayılımına bağlı lokal etkiler görülebilir. Bunlar; pnömoni, abse, plevral efüzyon, disfaji, diyafragma paralizi, kostalarda destrüksiyon, süperior vena kava sendromu, Horner sendromu, perikardit ve perikardial tamponatdır. Başta küçük hücreli olmak üzere bütün tipler, sentez ettikleri biyoaktif maddeler ile paraneoplastik sendroma neden olabilirler. Bunlar arasında hiponatremi, Cushing sendromu, hiperkalsemi, hipokalsemi, jinekomasti ve karsinoid sendrom sayılabilir. Bunlara ek olarak, bazı sistemik bulgular karşımıza çıkabilir. Bunlar ise, Lambert-Eaton myastenik sendromu, periferik nöropati, akantozis nigrikans gibi dermatolojik anormallikler, lökomoid reaksiyon ve hipertrofik pulmoner osteoartropatidir (2).

### **2.6.3. Adenokarsinom**

Epidemiyolojik çalışmalar günümüzde, akciğer kanserleri arasında adenokarsinomların diğer tiplere göre en fazla artış gösteren tip olduğunu vurgulamaktadır (2,23,24). Akciğer kanseri olan kadınların yaklaşık yarısını adenokarsinomlar oluşturur (24). Bununla birlikte sigara içmeyen ve sigarayı bırakanlar ile genç yaş grubu insanların tümörü olarak bilinir (23).

Moleküler çalışmalar, adenokarsinomda erken dönemde K-RAS onkogen aktivasyonu olduğunu göstermiştir. RB, p53 ve p16 tümör supresor mutasyon ve inaktivasyonları da skuamöz hücreli karsinom ile aynı sıklıkta görülür (2,24). K-RAS aktivasyonu kötü prognoz göstergesidir (24).

### **Makroskopik, mikroskopik ve immünohistokimyasal özellikler:**

Adenokarsinomların çoğu akciğerin periferinde, sınırları belirgin olmayan, tek veya çok sayıda lezyon şeklindedir (2,22,24). Yoğun müsin sekresyonu olduğunda gri, mukoid görünümde (2,24). Solid, gri-beyaz renkli alanlar içerdiğinde pnömoni benzeri bir görünüm oluşturabilir (2). Kaviteasyon oldukça az görülür. Periferik skar veya bal peteği görünümü de sıklıkla karşımıza çıkar.

Rezeksiyon sırasında, %77 oranında plevral fibrozis şeklinde visseral plevra tutulumu saptanır (24). Akciğerin periferinde yerleşip, diffüz olarak plevrayı tutan tümörlere psödomezotelyomatöz karsinom denir(23,24). Psödomezotelyomatöz karsinom tanısı için, akciğer alanlarında kitle bulunmaması ve başka bir primerin olmaması şarttır. Mesane, böbrek, pankreas, parotis ve prostatdan kaynaklanan tümörler de psödomezotelyomatöz görünüm yapabilirler. Psödomezotelyomatöz karsinomların %70'ini adenokarsinomlar oluşturur. Mezotelyomadan ayrımı immünohistokimyasal boyama ile yapılır (23).

WHO 2004 klasifikasyonunda adenokarsinoma subtipleri şu şekilde belirtilmiştir; asiner, papiller, bronkioloalveoler, müsin içeren solid tip, mikst tip ve varyantlardır. Bronkioloalveoler tip müsinöz, non-müsinöz ve mikst olmak üzere alt gruplara ayrılır. Varyantlar ise, fetal adenokarsinom, müsinöz (kolloid) adenokarsinom, müsinöz kistadenokarsinom, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom ve şeffaf hücreli karsinomdan ibarettir.

Rezeke edilen akciğer adenokarsinomlarının yaklaşık %80'i mikst subtipdedir. Mikst histolojik subtipler farklı derecelerde differansiyasyon ve atipi gösterirler. Histolojik subtiplerden herhangi birinin tek başına görülmesi oldukça nadirdir. Bronkoalveoler tip orta veya iyi diferansiye olarak bilinir (22).

Atipik adenomatöz hiperplazinin progresyonu ile bronkioloalveoler karsinom oluşur. İnvaziv adenokarsinom ise, bronkioloalveoler karsinomun transformasyonu ile oluşabilir (2). Bronkioloalveoler karsinom, vasküler, stromal ve plevral invazyonun olmaması ile karakterize edilmiştir. Bu “lepidik” büyüme paterni olarak adlandırılır (2,22,23). Bu yüzden tümör evre 1 kategorisinde olup, bazı otörler tarafından preinvaziv lezyon olarak değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Metastatik tümörler de lepidik patern yaparak müsinöz tip bronkioloalveoler karsinomla karışabilir. Benzer şekilde bronkioloalveoler karsinomun makroskobik görünümü zaman zaman metastatik tümörleri anımsatabilir. İmmünohistokimya bu noktada yardımcıdır. Ancak, primer akciğer adenokarsinomlarında pozitif reaksiyon veren TTF-1 ve CK7( sitokeratin 7), müsinöz bronkioloalveoler karsinomlarda negatif olabilir. Bronkioloalveoler karsinoma paterni %50-75 ise tümör mikst tip, %75’in üzerinde ise bronkioloalveoler karsinoma olarak yorumlanır.

Müsin yapan adenokarsinom tanısı için, asini, tübül ve papiller yapılar olmaksızın, en az iki büyük büyütme alanında 5 ya da daha fazla müsin içeren hücre bulunmalıdır. Az diferansiye adenokarsinom ve solid tipte adenokarsinom tanısı için müsin boyası yapılmalıdır. Adenokarsinom çoğunlukla birden fazla subtipin bulunduğu mikst tiptedir (23).

İmmünohistokimyasal özellikler, histolojik subtip ve differansiyasyon derecesine göre değişiklik göstermektedir. Epitelyal markerlar (EMA, CEA, AE1/AE3, CAM 5.2) tipik olarak pozitifdir. TTF-1 boyanması özellikle iyi diferansiye tümörlerde görülür. CK7 pozitifliği CK20 pozitifliğinden daha sıktır (22).

Müsinöz adenokarsinom ve müsinöz kistadenokarsinomlar, diğer organlardaki tümörlere benzer görünümündedir. Goblet hücresi ve taşlı yüzük hücresi içerebilirler. Akciğerin primer taşlı yüzük hücreli karsinomu %2’den düşük oranda görülür. Düşük bir oran da olsa bu, metastazlardan ayırt edilmelidir. TTF-1 ekspresyonu tanıda yardımcıdır. Ayrıca, akciğer ve meme kökenli taşlı yüzük hücreli karsinomlar CK7+ / CK20- iken, kolon kökenli olanlar CK7 -/ CK20 +’dir.

CK20 negatif iken, CK18 pozitifliği meme, prostat adenokarsinomu metastazını, CK18 negatifliği ise, gastrik adenokarsinom metastazını düşündürür. CK5 ise, metastatik akciğer karsinomlarında boyanmaktadır.

İyi diferansiye fetal tip adenokarsinom tek başına olabildiği gibi, pulmoner blastomun bir komponenti de olabilir. Subnükleer ya da supranükleer glikojen vakuolleri içeren hücrelerden oluşur. Endometrioid görünümde ve prognozu iyidir.

Adenokarsinomlar, çoğunlukla ileri evrede tanı aldığından prognozu kötüdür. Mikropapiller komponent kötü prognoz belirtisidir. Mikropapiller paternin hakim olduğu vakalarda, visseral plevra metastazı, intrapulmoner metastaz ve lenf nodu metastazı daha fazla görülür. Santral fibrovasküler kor içermeyen papiller yapılar, mikropapiller yapı olarak değerlendirilir. Bazı otörler, Evre 1 lezyonlarda izlenen hafif derecedeki desmoplazinin düşük malign potansiyel gösteren invaziv kanser ya da erken invaziv kanser olarak adlandırılması gerektiğini düşünmektedir (23).

**Histolojik grade:** Asiner ve papiller adenokarsinomlarda iyi, orta ve kötü diferansiye olmak üzere 3 grade kullanılır. Bronkioloalveoler tip genellikle iyi veya orta diferansiye, solid tip ise kötü diferansiye olarak adlandırılır(22).

## 2.7.PLEVRA TÜMÖRLERİ

Plevra tümörleri, 2004 WHO klasifikasyonunda, mezotelyal tümörler, aşağıda sıralandığı gibi, mezotelyal tümörler, lenfoproliferatif hastalıklar ve mezenkimal tümörler olmak üzere 3 ana başlıkta incelenmektedir (22).

Mezotelyal tümörler

Diffüz malign mezotelyoma

Epiteloid mezotelyoma

Sarkomatoid mezotelyoma

Desmoplastik mezotelyoma

Bifazik mezotelyoma

Lokalize malign mezotelyoma

Mezotelyal kaynaklı diğer tümörler

İyi diferansiye papiller mezotelyoma

## Adenomatoid tümör

### Lenfoproliferatif hastalıklar

Primer effüzyon lenfoma

Pyotoraksla ilişkili lenfoma

### Mezenkimal tümörler

Epiteloid hemanjioendotelyoma

Anjiosarkom

Sinovyal sarkom

Monofazik

Bifazik

Soliter fibröz tümör

Plevranın kalsifiye tümörü

Desmoplastik yuvarlak hücreli tümör

#### **2.7.1.Mezotelyoma**

Mezotelyoma, ilk kez 1960 yılında asbestle ilişkili olarak Wagner ve arkadaşları tarafından Güney Afrika'da tanımlanmıştır. Plevranın en sık görülen primer malign tümörüdür (1,24,25). Mezotelyoma sıklıkla 60 yaşının üzerinde görülmekle birlikte, her yaşta, nadiren çocuklarda bildirilmiştir. (22,24).



Malign mezotelyoma normal popülasyonda oldukça nadir görülmekle birlikte, genel nüfus için görülme sıklığı yılda milyonda 1 ile 2,2 arasında değişmektedir. Erkeklerde bu oran biraz daha yüksektir. Yıllık olgu sayısı ABD’de yılda 3000, İngiltere’de 1000 civarındadır. Normal popülasyon dışında asbest işçilerinde ise bu oranlar daha yüksektir. Asbestle doğrudan teması olan kişilerde malign mezotelyomadan orantılı ölüm hızı %3,9 ile 6 arasında değişmektedir(26). Malign plevral mezotelyoma görülme sıklığı Türkiye’nin güneydoğusunda 1 milyonda 43’dür. Kapadokya bölgesinde erionit maruziyetinin olduğu köylerde ise, 100 binde 996 sıklıktadır(27). Kapadokya bölgesinde Karain köyünde doğup büyüyenlerden oluşan bir kohortta ortalama yıllık mezotelyoma insidans hızı, bu kohortun halen yaşadığı İsveç popülasyonu ile kıyaslandığında erkeklerde 135,5, kadınlarda 1336,3 kat, dünya ile kıyaslandığında erkeklerde 229,3 kat, kadınlarda 2004,5 kat yüksektir. Bu değerler dünyadaki en yüksek insidans değerleridir(26).

Mezotelyoma genellikle inhalasyon yoluyla asbest maruziyeti sonucunda oluşmaktadır. (2,22,25). Ortalama 30-40 yıllık bir latent dönemden sonra ortaya çıkar. Asbest fiber tiplerinin mezotelyoma oluşturma dereceleri arasında farklılıklar vardır. Amfibol (amozit ve krokidolit) krizolite göre daha yüksek oranda risk taşır. Krokidolit de amozite göre daha tehlikelidir. Bunun dışında asbest fiberi olmayan erionit (yalnız Kapadokya bölgesinde görülür), tüberküloz tedavisi gibi plevral skara yol açan sebepler ve radyasyon da mezotelyoma sebepleri arasında sayılabilir (22). Sitogenetik çalışmalar ile 1p, 3p, 6q, 9p, 22q delesyonları yüksek oranda saptanmıştır (2). Latent Simian virus 40 (SV40) enfeksiyonu ile p53 mutasyonunun da mezotelyoma ile ilişkili olduğu bilinmektedir (2,22).

Klinikde genellikle göğüs ağrısı, plevral effüzyon ve dispne ile karşımıza çıkar (2,22,24). Akciğere direk invazyon, hiler lenf nodlarına ve uzak organlara metastaz yapar. Hastaların %50’si tanıdan sonraki 12 ay içinde kaybedilir. Mezotelyoma plevradan başka periton, perikard, tunika vaginalis ve genital trakta (benign adenomatoid tümör) da görülebilir. (2).

Makroskopik olarak, diffüz kalınlaşma gösteren plevrada gri-beyaz renkli, multipl, iyi sınırlı nodül şeklindedir (22,24). İleri dönemlerde ise, nodüller birleşir, visseral ve parietal plevra birbirine yapışarak akciğerde çekilmeler oluşur. Tümör içinde loküle sıvı koleksiyonları olabilir. İnterlobar fissür boyunca akciğer, diyafragma, toraks duvarı, mediasten ve perikarda yayılır(22).

**Histolojik sınıflama:** Malign mezotelyoma esas olarak 3 tipde görülür; epitelyal, fibröz (sarkomatoid) ve bifazik (mikst tip). Mikst tipde epitelyal ve iğsi hücre özellikleri bir arada görülür. Her 3 tip de genellikle diffüz gelişim göstermekle birlikte nadiren lokalize lezyonlara da sebep olabilir. Malign mezotelyomalarda büyüme paterni ve hücre kompozisyonu oldukça fazla çeşitlilik göstermektedir. Büyüme paterni iyi diferansiye tübülopapiller formda olabileceği gibi, az diferansiye formda solid yuvalar ve kordonlar halinde olabilir. Hücreler uniform olabilmekle birlikte, pleomorfizm belirgin olabilir.

En sık görülen epitelyal tipdir. Malign mezotelyomaların %50-60'ını oluşturur. Saf histolojik subtipten çok, histolojik bulguların dominansına göre tanımlama yapılır (25). Epitelyal mezotelyomanın nadir görülen birkaç varyantı tanımlanmıştır. Bunlar; küçük, hiperkromatik hücre kümelerinden oluşan küçük hücreli mezotelyoma, pleomorfik varyant ve geniş, buzlu cam sitoplazmalı, desidual görünümdeki hücrelerden oluşan desiduoid mezotelyomadır ki, sonuncu varyant daha çok peritonda, genç bayanlarda, asbest maruziyeti olmaksızın görülür (1). Desiduoid mezotelyoma peritonda ve genç kadınlarda tanımlanmış olmakla birlikte, plevrada, daha ileri yaşlarda ve her iki cinsiyette de görülebilir (24).

Fibröz tip diffüz mezotelyomanın tanısında zaman zaman güçlükler yaşanabilmektedir. Çünkü fibröz tip, fibrosarkom, malign fibröz histiositom, malign hemanjioperisitom ve malign soliter fibröz tümör gibi bazı yumuşak doku tümörleri ile karışabilir. Fibröz tip, iğsi görünümde, nükleer hiperkromazi ve pleomorfizm gösteren fibroblast benzeri hücrelerden oluşur. Çok sık olmayarak, yoğun fibrozis, hiyalinizasyon, nekroz ve dev hücreler tümöre eşlik edebilir. Fibrozis yanlışlıkla fibröz plörezi tanısı koydurabilir, infiltratif büyüme paterni, artmış mitotik aktivite ve nekroz ayırmda önemlidir. Desmoplastik diffüz mezotelyomada yoğun desmoplazi vardır ve prognozu oldukça kötüdür.

Malign mezotelyomada zaman zaman kondrosarkom ve osteosarkomla karışıklığa yol açabilecek kartilajinöz ve osseöz metaplazi alanları görülebilir.

Bifazik malign mezotelyomada, epitelyal ve sarkomatöz alanlar bir arada görülür ve her iki alan arasında geçiş zonu vardır (1).

Malign mezotelyoma başta akciğer adenokarsinomu olmak üzere metastatik karsinomlardan ayrılmalıdır. Bu ayrım hematoksilen eozin boyası ile, özellikle biyopsi spesmenlerinde zor, hatta imkansız olabilir. Pulmoner adenokarsinomlar bazen mezotelyomaya benzer büyüme paterni gösterebilirler, bu yüzden rezeksiyon materyallerinde bile tanı güçlüğü yaşanabilir. Genellikle mezotelyoma hücreleri adenokarsinoma göre daha uniform yapıdadır. Hücrelerin kolumnar yapıda olması, artmış hücresellik ve nükleer molding ise patoloğu adenokarsinom tanısına yaklaştıran özelliklerdir (24).

**Histokimyasal özellikler:** Mezotelyomalarda Alsiyan mavisi veya koloidal demir boyası ile gösterilebilen hiyaluronik asit üretimi vardır. Bu materyal müsikarmin ile boyanma göstermez. İntrasitoplazmik musikarmin veya PAS pozitifliği sık olmamakla birlikte görülebilir. Glikojen genellikle yoktur. Histokimyasal özellikler Tablo 1’de verilmiştir (1,24).

**Tablo 1.** Mezotelyoma ve adenokarsinom intrasellüler müsün değerlendirmesi

Boya	Malign mezotelyoma	epitelyal	Adenokarsinom
PAS	-		+
PAS-diafraz	-		+
Alsiyan mavisi	+		+
Alsiyan mavisi hiyalironidaz	+/-		+

**İmmünohistokimyasal özellikler:** Malign mezotelyoma ile metastatik adenokarsinom ayırıcı tanısında intermediate filamentler, yüzey glikoproteinleri, miyelomonositik antijenler, onkofetal antijenler ve antimezotelyoma antikörları

kullanılır (1). Kalretinin, WT-1, sitokeratin 5/6, trombomodulin, vimentin malign mezotelyomada pozitif reaksiyon verirken, CEA, CD15, B72.3, Ber-Ep4, Bg8, MOC-31, TTF-1 belirleyicileri pulmoner adenokarsinomlarda pozitiftir. Pansitokeratin, EMA ve S-100 protein her iki tümörde pozitif olabilir. Epitelyal membran antijeni malign mezotelyomada pozitif membranöz boyanma gösterirken, pulmoner adenokarsinomlarda pozitif sitoplazmik boyanma gösterir. Ordonez'e göre malign mezotelyomada kalretinin, sitokeratin 5/6 ve WT-1 pozitivitesi en yüksek işaretleyiciler iken, CEA, B72.3, ve MOC-31 negativitesi en belirgin olanlardır. Ayrıca doğru tanıya ulaşmak için kalretinin, sitokeratin 5/6 (ya da WT-1), CEA ve MOC-31 (ya da B72.3)'den oluşan dörtlü immünohistokimyasal panel yapılmasını önermiştir.

Bunlara ek olarak önerilen işaretleyiciler N-kadherin, E-kadherin, CD445, mezotelin, HBME1 ve HMFG-2'dir(1,24). Ayrıca claudin ailesinden claudin 3 ve 4, mezotelyoma ve plevral metastatik adenokarsinomlarda çalışılmıştır (28), ancak yeterli bilgi birikimi henüz oluşmamıştır. Bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. İki tümörün immünohistokimyasal özellikleri Tablo 2'de verilmiştir (1).

**Tablo 2.** Mezotelyoma ve adenokarsinom ayırıcı tanısı (İmmünohistokimyasal)

Marker	Malign mezotelyoma	Adenokarsinom
Vimentin	+	+ %50'nin üzeri
Sitokeratin	+	+
Epitelyal membran antijeni (EMA)	+ (membranöz)	+ (sitoplazmik)
Karsinoembriyonik antijen (CEA)	-	+
Leu-M1	-	+
Ber-EP4	+%25'in üzeri	+
B72-3	-	+
MOC-31	-	+
Kalretinin	+	-
Sitokeratin 5/6	+	-

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışmada, 1992 ile 2006 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında tanısı konulan, yaşları 38 ile 80 arasında değişen 32 malign mezotelyoma ve 28 ile 75 yaş arasında değişen 14 akciğer adenokarsinomu olmak üzere toplam 47 olgu incelemeye alınmıştır.

#### **3.1. MATERYALLERİN ELDE EDİLMESİ**

Bu çalışmadaki olgular, bölümümüzdeki kayıt defterleri ve bilgisayar arşivleri taranarak saptanmıştır. Göğüs cerrahları tarafından tanı amaçlı alınarak patoloji laboratuvarına gönderilen akciğer ve plevraya ait materyallerin (biyopsiler, organ rezeksiyonları) incelenmesi sonucunda oluşturulan patoloji raporları arşivden çıkarılmıştır. Preparat arşivinden ise, bu vakalara ait aynı protokol numaralı hematoksilen eozin boyalı preparatlar ile histokimya ve immünohistokimya boyalı preparatlar bulunmuş ve daha sonra uygun preparatlar seçilerek, bu preparatlara ait parafin bloklar blok arşivinden seçilmiştir.

#### **3.2. UYGUN PARAFİN BLOK SEÇİMİ**

Bu çalışma immünohistokimyasal bir çalışmadır. İmmünohistokimyasal yöntemler, esas olarak hematoksilen eozin boyalı preparatların ışık mikroskopunda incelenmesiyle konulan tanıların desteklenmesi, ayırıcı tanısı ve tümör alt tiplerinin belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Bu yöntemler oldukça hassas ve pahalı yöntemlerdir. Bu yüzden uygulama sırasında oldukça titiz ve dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle parafin blok seçimi yapılırken sonuçların doğru ve sağlıklı olması için bazı ayrıntılar göz önünde bulundurulmuştur.

Yalancı pozitif sonuçlara sebep olmamak için kanama ve nekroz alanlarının en az olduğu, özellikle akciğer dokusunda antrakotik değişikliklerin olmadığı bloklar seçilmiştir.

### 3.3. BOYASIZ KESİTLER VE DEPARAFİNİZASYON

Uygun blok seçiminden sonra yapılan çalışmaya göre yeterli sayıda boyasız kesit elde edilmelidir. Bu çalışmada 2 adet immünohistokimyasal işaretleyici çalışılmıştır. Her olgu için 2 yedek olmak üzere toplam 4 boyasız kesit elde edilmiştir. Ayrıca claudin 3 ve claudin 4 belirleyicileri için, kolon karsinomuna ait parafin bloklardan birer adet kontrol lamı hazırlanmıştır. Kesitler “Leica RM 2145” model mikrotomla, 4 mikron kalınlığında yapılarak, boyama esnasında dökülmeyi engellemek amacıyla “polysine” kaplı “Menzel-Glaser” marka adezivli lamlara alındı. Lamlar 80 °C’de 15 dakika etüvde bekletilerek dokuların lamlara yapışmaları sağlandı. Etüvden çıkarılan lamlar, 10 dakika sıcak ksilolde bekletilerek deparafinizasyon yapıldı.

### 3.4. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYAMA

İmmünohistokimyasal boyamalarda kullanılan antikor, enzim ve kromojenler farklı firmalar tarafından hazırlanarak piyasaya sürülmektedir. Bu antikorlar kullanıma hazır ve konsantre olmak üzere iki formda üretilmektedir. Bu çalışmada kullanılan her iki primer antikor kullanıma hazır formda olup, “Neomarkers” markadır. Bu antikorların klon ve katalog numaraları; claudin 3 epitope specific rabbit antibody (RB-9251), claudin 4 epitope specific rabbit antibody (RB-9266) şeklindedir.

İmmünohistokimyasal boyama şu sırayı takip ederek yapılmıştır:

- 1- Deparafinize edilen lamlar, 10 dakika ksilol ile muamele edildi. Sıra ile %96, %90, %70 alkol ve sudan geçirildi.
- 2- Adezivli lamlara alınan dokuların antijenitesini arttırmak için, konsantre “Citrat buffer 9003” solusyonu 1/10 oranında distile su ile sulandırıldı. Hazırlanan lamlar bu solusyonun içine konularak, PH 6 da mikrodalga fırında 9 dakikalık periyotlarla toplam 2 kez 360 °C de kaynatıldı. Bu işlemler sırasında oda sıcaklığının 22 °C olmasına dikkat edildi.
- 3- Dokuların etrafı uygulanan solusyonların dağılmaması amacı ile antikor kalemi ile işaretlendi.
- 4- Lamlar boyama işleminin yapılacağı plastik kaplara dizilerek PBS ile yıkandı ve 5 dakika bekletildi.

- 5- Süper blokda (Scytek REF:AAA125, LOT11869) 5 dakika bekletildikten sonra yeniden PBS ile yıkandı.
- 6- % 0,3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 5 dakika uygulanarak zemin boyanmasının engellenmesi amaçlandı.
- 7- Yeniden PBS ile yıkanarak, primer antikor damlatıldı ve 1 saat beklendi.
- 8- 1 saat sonra PBS ile yıkanarak sekonder (UltraTek Anti-Polyvalent Biotinylated Antibody, REF:ABN125, LOT:11881) damlatıldı. Sekonderde 10 dakika bekletilerek sekonderden sonra PBS ile yıkama yapıldı.
- 9- DAB ( Lab Vision REF:TA-012-HDC, LOT:HDC50706) uygulanarak 5 dakika bekletildi.
- 10- Çeşme suyu ile yıkama yapıldı.
- 11- Hematoksilende 1 dakika tutulduktan sonra yeniden çeşme suyu ile yıkandı.
- 12- Alkol serisi ve ksilolden geçirilerek lamaların üzeri kapatıldı.

### 3.5. SKORLAMA

İmmünohistokimyasal değerlendirme, hastalara ait bilgilerden haberdar olmayan iki patolog tarafından gerçekleştirilmiştir. Claudin 3 ve claudin 4 boyalı preparatlar ışık mikroskopunda (Nikon Eclipse E600) incelenmiştir. İmmünreaktivite daha önce Soini tarafından uygulandığı şekilde pozitif (+, ++, +++) ve negatif (-) olarak değerlendirilmiştir. Tümör hücrelerinin %1-25 arasında boyanması bir pozitif boyanma, %25-50 arasında boyanması iki pozitif boyanma, %50-100 arasında boyanması üç pozitif boyanma olarak değerlendirilmiştir. Yalnızca membranöz boyanma pozitif kabul edilmiştir. Sitoplazmik boyanmalar negatif olarak değerlendirilmiştir(28).

### 3.6. İSTATİSTİK

İstatistiksel analiz için Ki-kare testi kullanılmıştır. Veriler, Windows işletim sistemi altında çalışan SPSS (V10,0) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Fisher'ın exact testi beklenen sıklık 5'in altında iken 2x2 tablolar üzerine uygulanmıştır. Bu değerlendirmede p değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## 4.BULGULAR

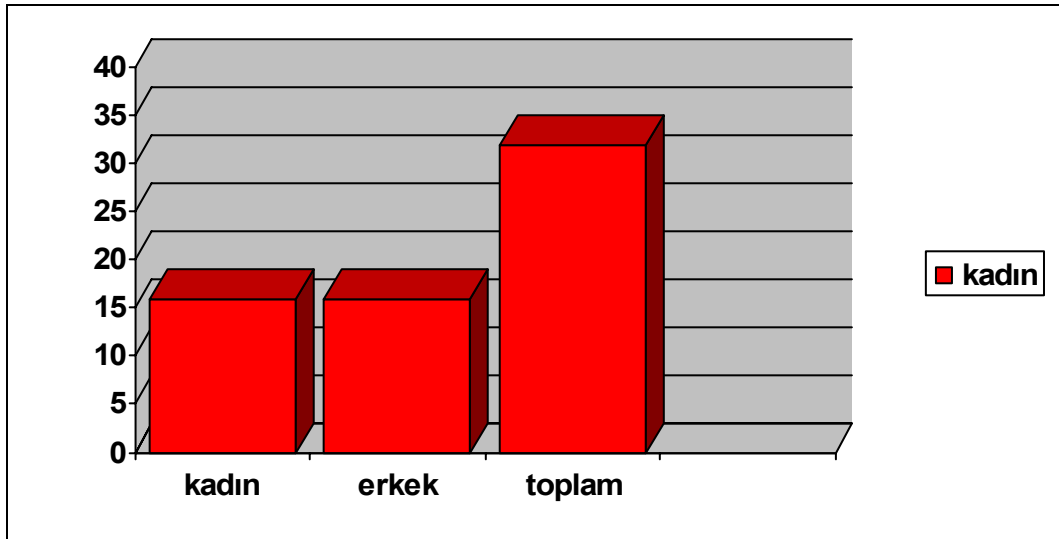
### 4.1. GENEL BULGULAR

Bu tez çalışmasında 32'si mezotelyoma ve 14'ü akciğer adenokarsinomu olmak üzere toplam 46 olgu incelenmiştir.

32 mezotelyoma olgusunun 16'sı (%50) erkek, 16'sı (%50) kadındır. Olguların cinsiyetlere göre dağılımı Tablo-3'te ve şematik görünümü de Şekil-1'de verilmiştir.

**Tablo 3.** Mezotelyoma olgularının cinsiyetlere göre sayı ve yüzdeleri

Cinsiyet	Olgu sayısı	%
Kadın	16	50
Erkek	16	50
Toplam	32	100



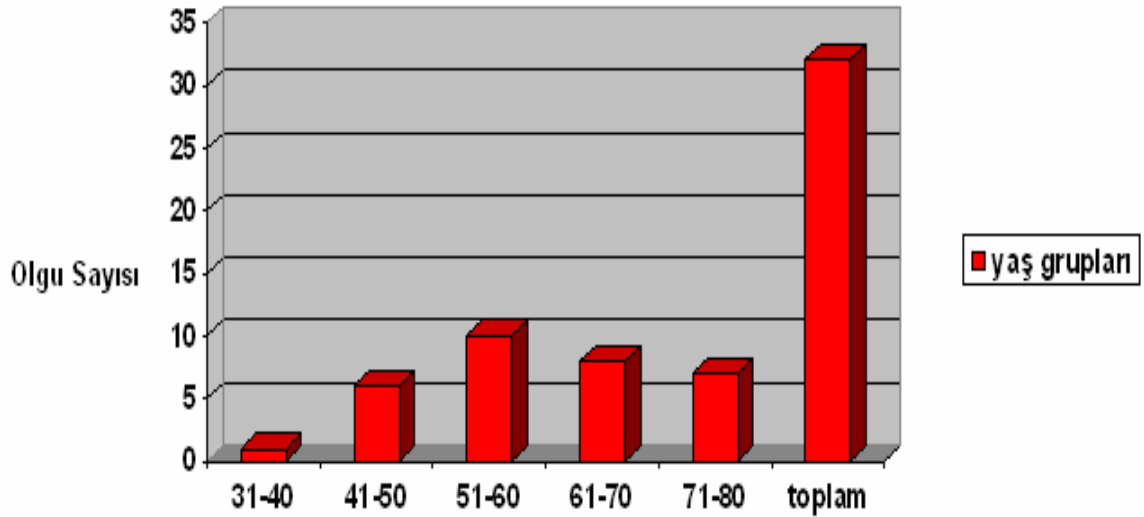
**Şekil 1.** Mezotelyoma olgularının cinsiyetlere göre dağılımının şematik görünümü



Bu vakaların en genci 38, en yaşlısı 80 yaşında olup yaş ortalaması 60,28 iken, ortanca değer 60 olarak hesaplanmıştır. Olguların yaşlara göre dağılımı Tablo-4'te ve şematik görünümü de Şekil-2'de verilmiştir

**Tablo 4.** Mezotelyoma olgularının yaş gruplarına göre sayı ve yüzdeleri

Yaş grupları	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	Toplam
Olgu sayısı	1	6	10	8	7	32
%	3.1	18.8	31.2	25	21.8	100

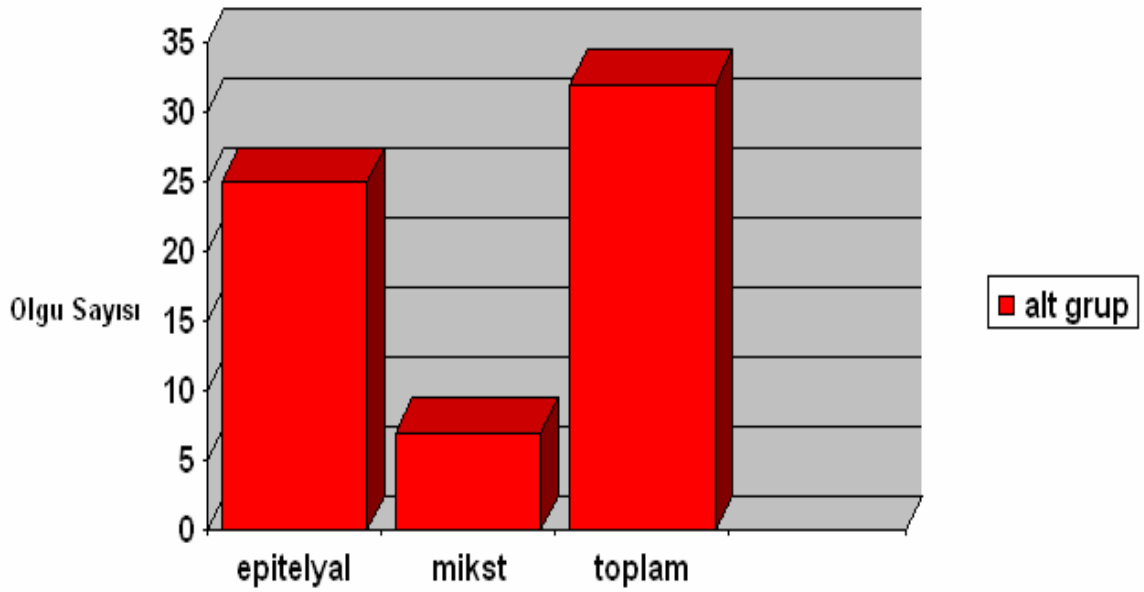


**Şekil 2.** Mezotelyoma olgularının yaş gruplarına göre dağılımının şematik görünümü

Histopatolojik incelemede 32 vakanın 25'inin epitelyal tipte, 7'sinin mikst tipte olduğu saptanmıştır. Tablo-5'te bu alt grupların yaş gruplarına göre sayı ve yüzdeleri, Şekil-3'de ise yüzdelerin şematik görünümü verilmiştir.

**Tablo 5.** Mezotelyoma alt gruplarının sayı ve yüzdeleri

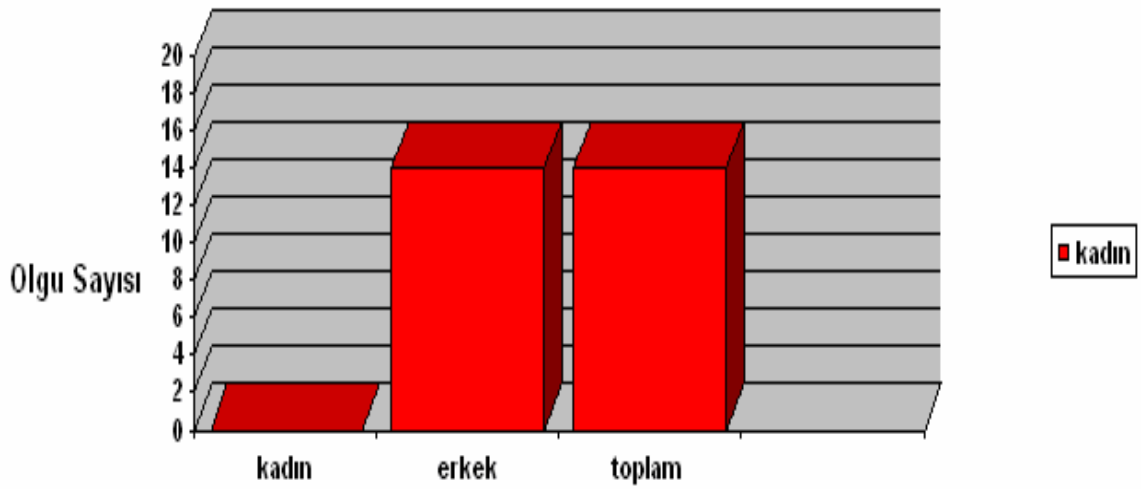
Alt grup	Olgu sayısı	%
Epitelyal	25	78.1
Mikst	7	21.9
Toplam	32	100

**Şekil 3.** Mezotelyoma vakalarının alt gruplara göre dağılımının şematik görünümü

14 pulmoner adenokarsinom olgusunun tamamı (%100) erkektir. Olguların cinsiyetlere göre dağılımı Tablo-6'te ve şematik görünümü de Şekil-4'de verilmiştir.

**Tablo 6.** Pulmoner adenokarsinom olgularının cinsiyete göre sayı ve yüzdeleri

Erkek	14	100
Cinsiyet	Olgu sayısı	%
Toplam	14	100
Kadın	0	0

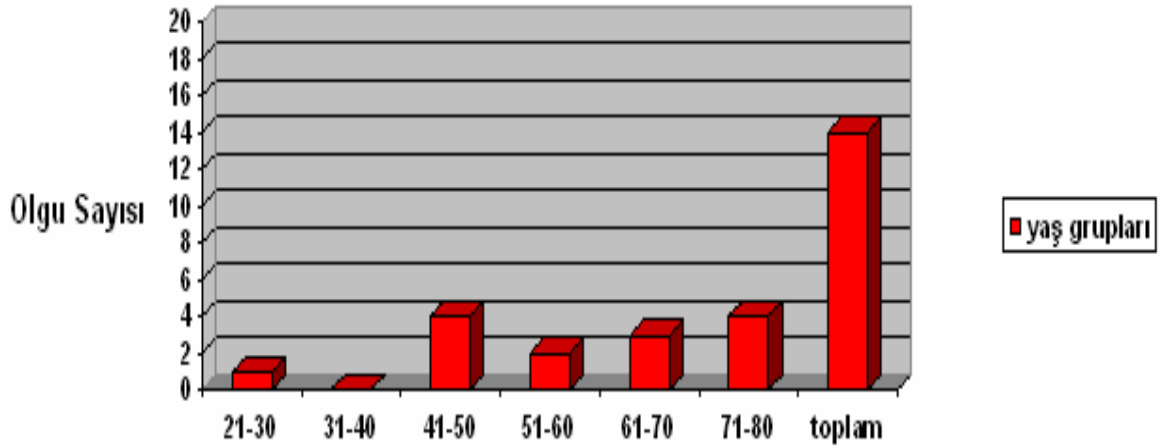


**Şekil 4.** Pulmoner adenokarsinom olgularının cinsiyetlere göre dağılımının şematik görünümü

Bu vakaların en genci 28, en yaşlısı 75 yaşındadır. Olguların yaş ortalaması 58,35 iken, median değer 58 olarak hesaplanmıştır. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo-7'de ve şematik görünümü de Şekil-5'de verilmiştir.

**Tablo 7.** Pulmoner adenokarsinom olgularının yaş gruplarına göre sayı ve yüzdeleri

Yaş grupları	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	Toplam
Olgu sayısı	1	0	4	2	3	4	14
%	7.2	0	28.5	14.4	21.4	28.5	100



**Şekil 5.** Akciğer adenokarsinom olgularının yaş gruplarına göre şematik gösterimi

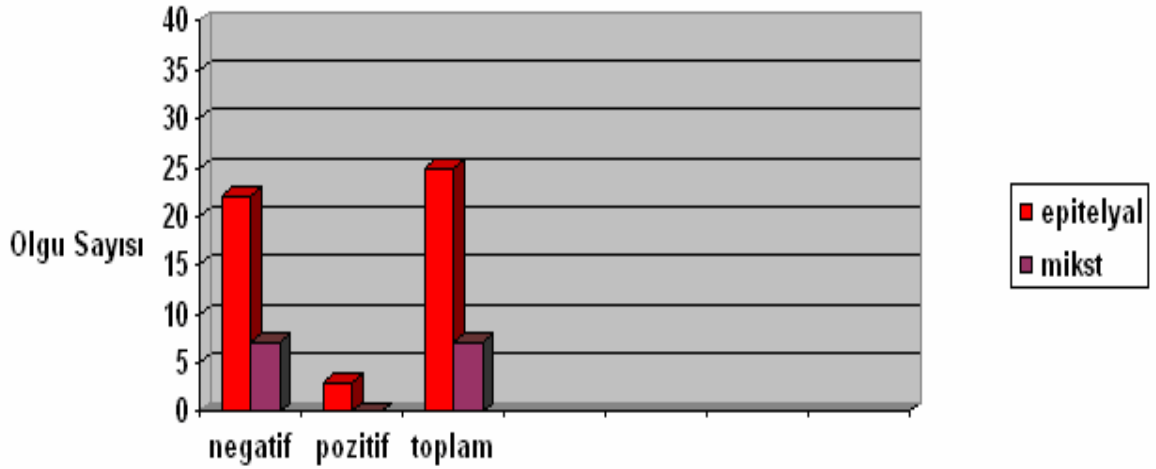
## 4.2. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

### 4.2.1. CLAUDİN 3

Claudin 3 immünreaktivitesi malign mezotelyoma olgularında incelendiğinde, 32 olgunun 29'u negatif (%90.6), 1'i bir pozitif (%3.1), 2'si üç pozitif (%6.3) olarak saptanmıştır. Pozitif olarak bulunan olguların tamamı epitelyal tipte olup, mikst tip mezotelyomaların hiçbirinde pozitif boyanma görülmemiştir. Ancak epitelyal ve mikst tip arasında claudin 3 immünpozitivitesi açısından anlamlı bir fark yoktur ( $p=1.000$ ). Malign mezotelyoma olgularında claudin 3 immünreaktivitesi değerlendirmesi Tablo-8 ve 9'da yapılmış olup Şekil-6 ve 7'de şematize edilmiştir.

**Tablo 8.** Malign mezotelyoma alt gruplarında claudin 3 değerlendirmesi

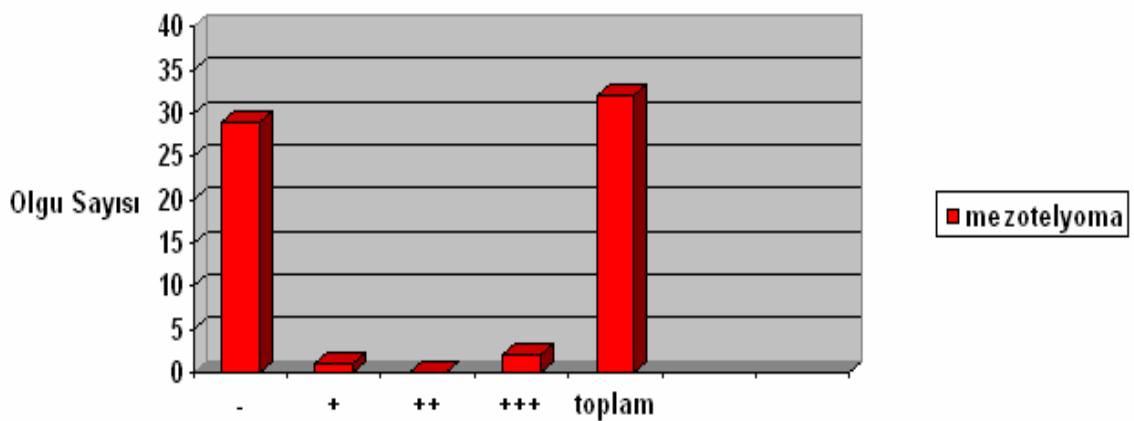
TİP	Negatif	Pozitif	Toplam
Epitelyal	22 (%88)	3 (%12)	25 (%100)
Mikst	7 (%100)	0 (%0)	7 (%100)
Toplam	29 (%90.6)	3 (%9.4)	32 (%100)



**Şekil 6.** Malign mezotelyoma alt gruplarında claudin 3 değerlendirmesinin şematik gösterimi

**Tablo 9:** Malign mezotelyomalarda claudin 3 immünreaktivitesinin değerlendirilmesi

Immünreaktivite	-	+	++	+++	Toplam
Mezotelyoma	29	1	0	2	32
%	90.6	3.1	0	6.3	100

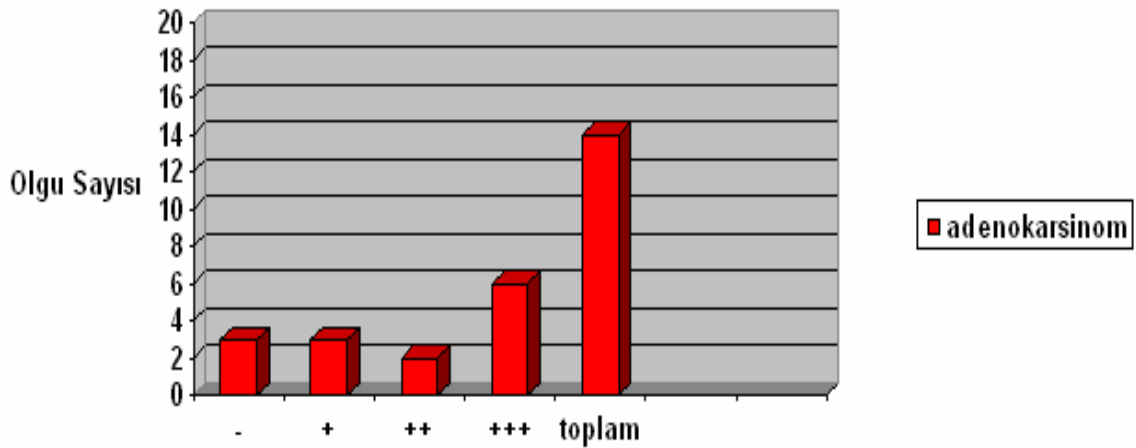


**Şekil 7.** Malign mezotelyomada claudin 3 immünreaktivitesinin şematik gösterimi

Akciğer adenokarsinom olgularının claudin 3 ile immünohistokimyasal değerlendirmesinde ; 14 olgunun 3'ü negatif (%21.4), 3'ü bir pozitif (%21.4), 2'si iki pozitif (%14.3), 6'sı üç pozitif (%42.9) olarak saptanmıştır.

**Tablo 10 .** Akciğer adenokarsinomunda claudin 3 immünreaktivitesinin değerlendirilmesi

Immünreaktivite	-	+	++	+++	Toplam
Adenokarsinom	3	3	2	6	14
%	21.4	21.4	14.3	42.9	100

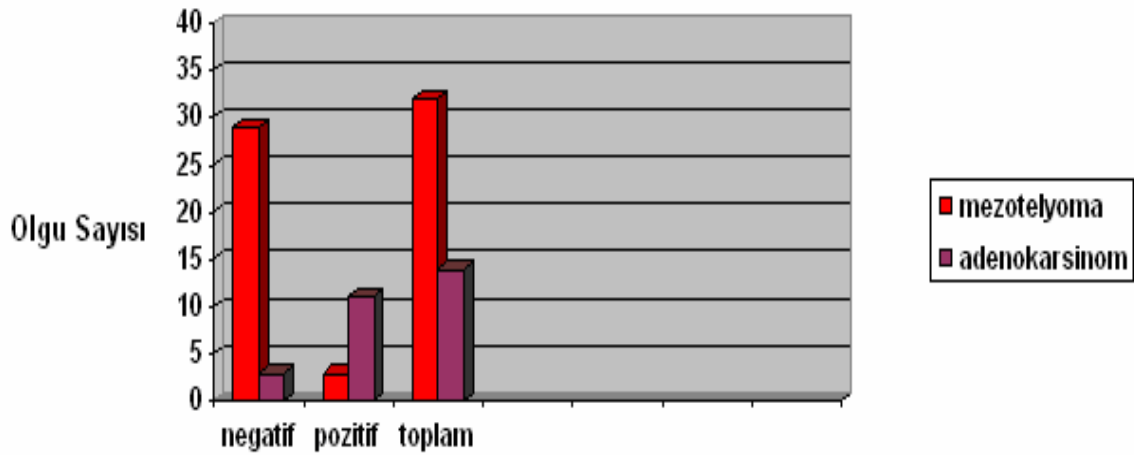


**Şekil 8.** Akciğer adenokarsinomlarında claudin 3 immünreaktivitesinin şematik gösterimi

Malign mezotelyomalar ile adenokarsinomlar arasında claudin 3 immünreaktivitesi karşılaştırıldığında, mezotelyomalarda %9.4, adenokarsinomlarda ise %78.6 oranında pozitif boyanma saptanmıştır. İmmünreaktivitenin şiddeti bir, iki, üç pozitif olarak değerlendirilmiş ise de, istatistiksel değerlendirme olguların pozitif ya da negatif olmalarına göre yapılmıştır. Buna göre malign mezotelyoma ile adenokarsinom arasında claudin 3 immünreaktivitesi açısından oldukça anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0.000$ ). Bu karşılaştırma Tablo 11 ve Şekil 9'da şematize edilmiştir.

**Tablo 11.** Mezotelyoma ve adenokarsinom olgularında claudin 3 immünreaktivitesinin karşılaştırılması

Claudin 3	Negatif	Pozitif	Toplam
Mezotelyoma	29 (%90.6)	3 (%9.4)	32 (%100)
Adenokarsinom	3 (%21.4)	11 (%78.6)	14 (% 100)



**Şekil 9.** Mezotelyoma ve adenokarsinom olgularında claudin 3 immünreaktivitesinin karşılaştırmalı şematik gösterimi

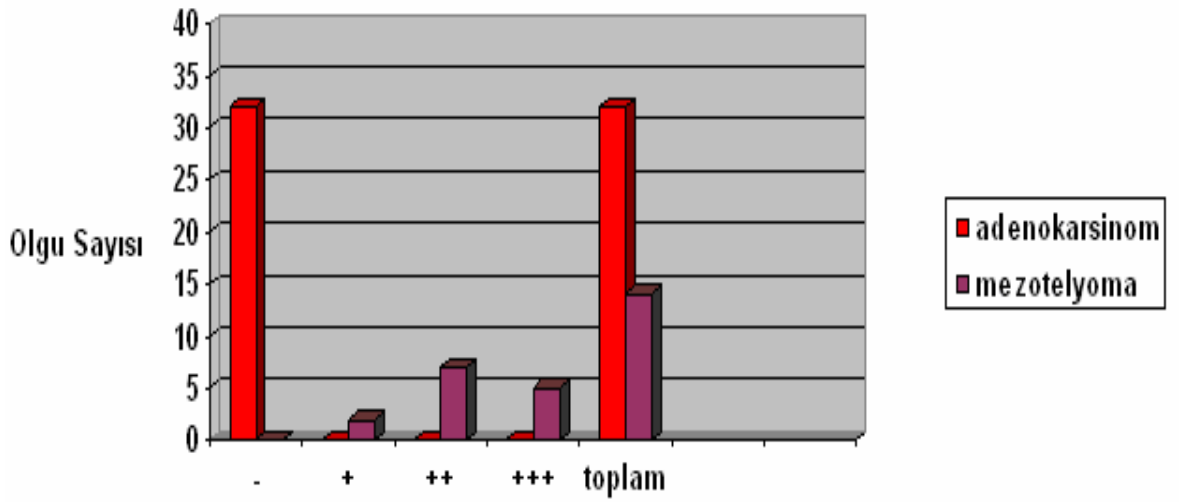
#### 4.2.2. CLAUDİN 4

Claudin 4 immünreaktivitesi malign mezotelyoma olgularında incelendiğinde, 32 olgunun 32'si de negatif (%100) olup pozitif boyanma saptanmamıştır.

Adenokarsinom olgularında ise tam tersi durum söz konusu olup negatif boyanma görülmemiştir. 14 olgunun 2'si bir pozitif (% 14.3), 7'si iki pozitif (% 50), 5'i üç pozitif (%35.7) olarak değerlendirilmiştir. Bu anlamlı sonuç için istatistiksel değerlendirme yapılmamıştır. Malign mezotelyoma ile adenokarsinom olgularında claudin 4 immünreaktivitesi değerlendirmesi Tablo-12 ve 13'de yapılmış olup Şekil-10 ve 11'de şematize edilmiştir.

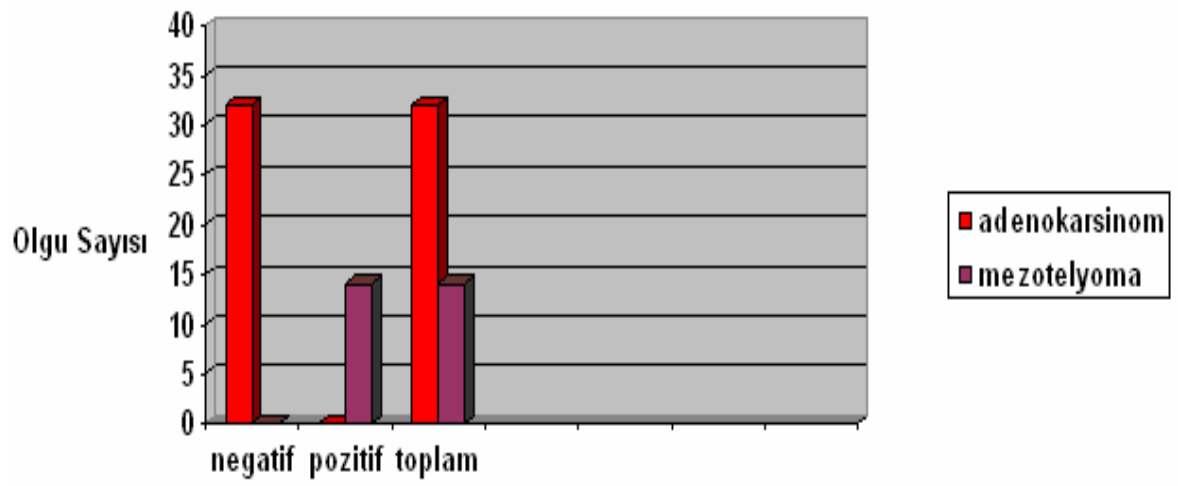
**Tablo 12.** Claudin 4 immünreaktivitesinin karşılaştırılması

Claudin 4	-	+	++	+++	Toplam
Mezotelyoma	32 (% 100)	0	0	0	32 (% 100)
Adenokarsinom	0	2 (% 14.3)	7 (% 50)	5 (% 35.7)	14 (% 100)

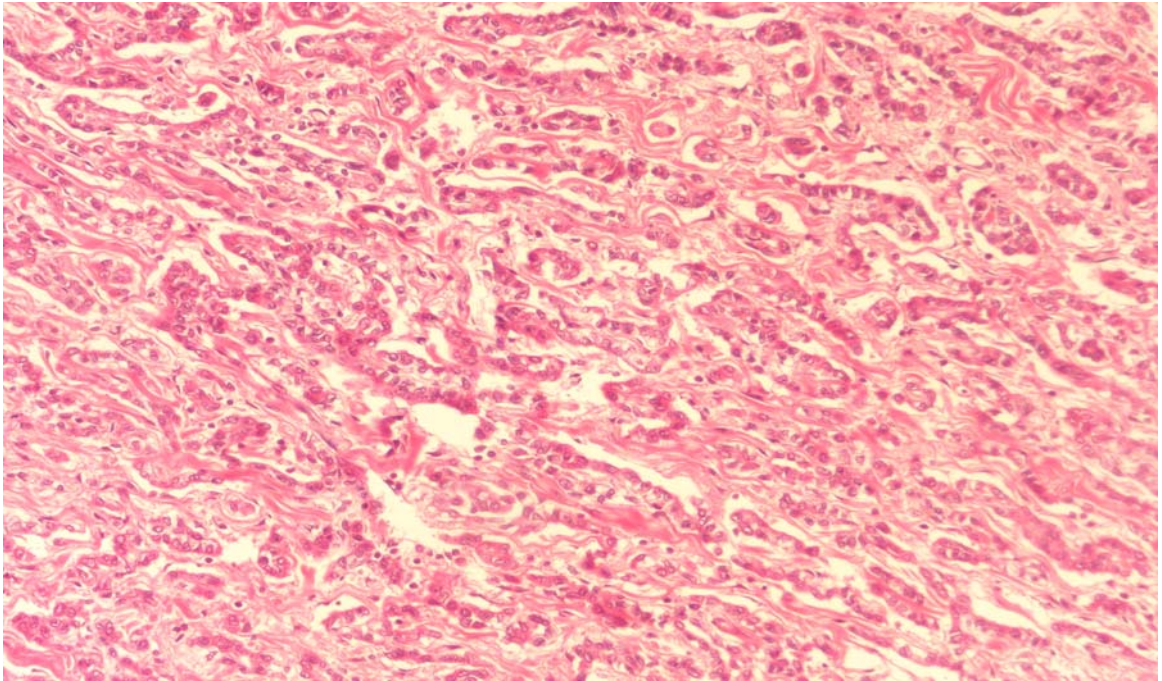
**Şekil 10.** Claudin 4 immünreaktivitesinin karşılaştırmalı şematik gösterimi**Tablo 13.** Claudin 4 immünreaktivitesi karşılaştırması

Claudin 4	Negatif	Pozitif	Toplam
Mezotelyoma	32 (% 100)	0	32 (% 100)
Adenokarsinom	0	14 (% 100)	14 (% 100)

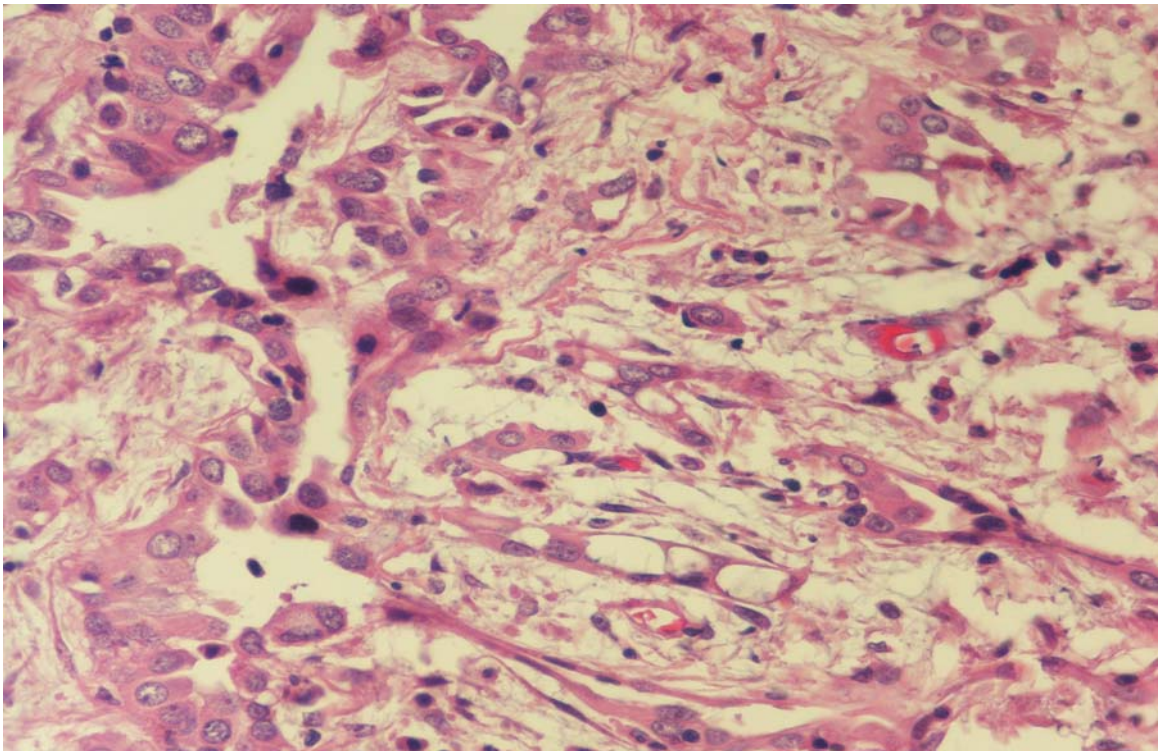




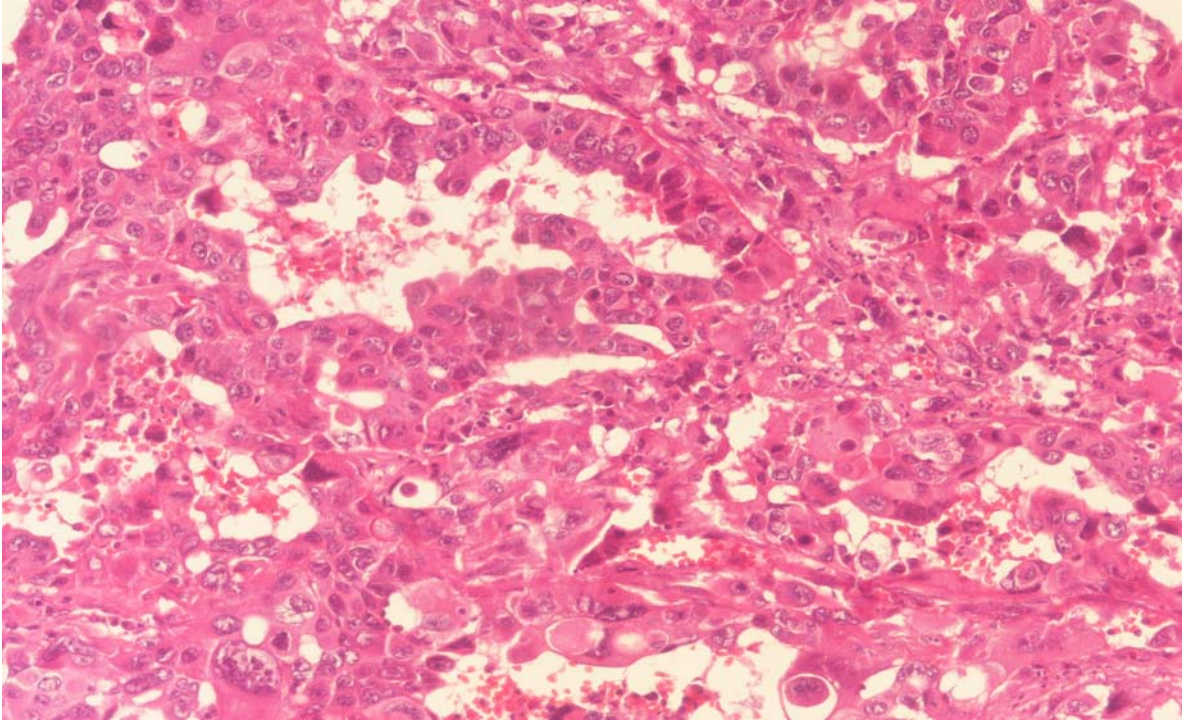
**Şekil 11.** Claudin 4 immünreaktivitesi şematik gösterimi



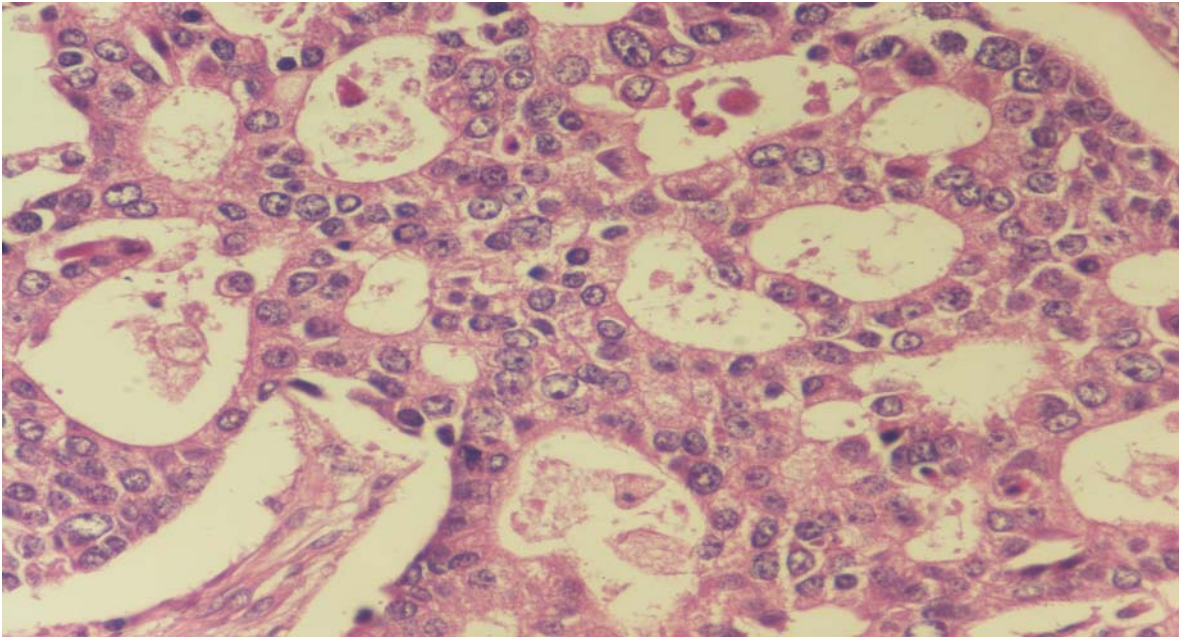
**Resim 1. Malign mezotelyoma (HEx200)**



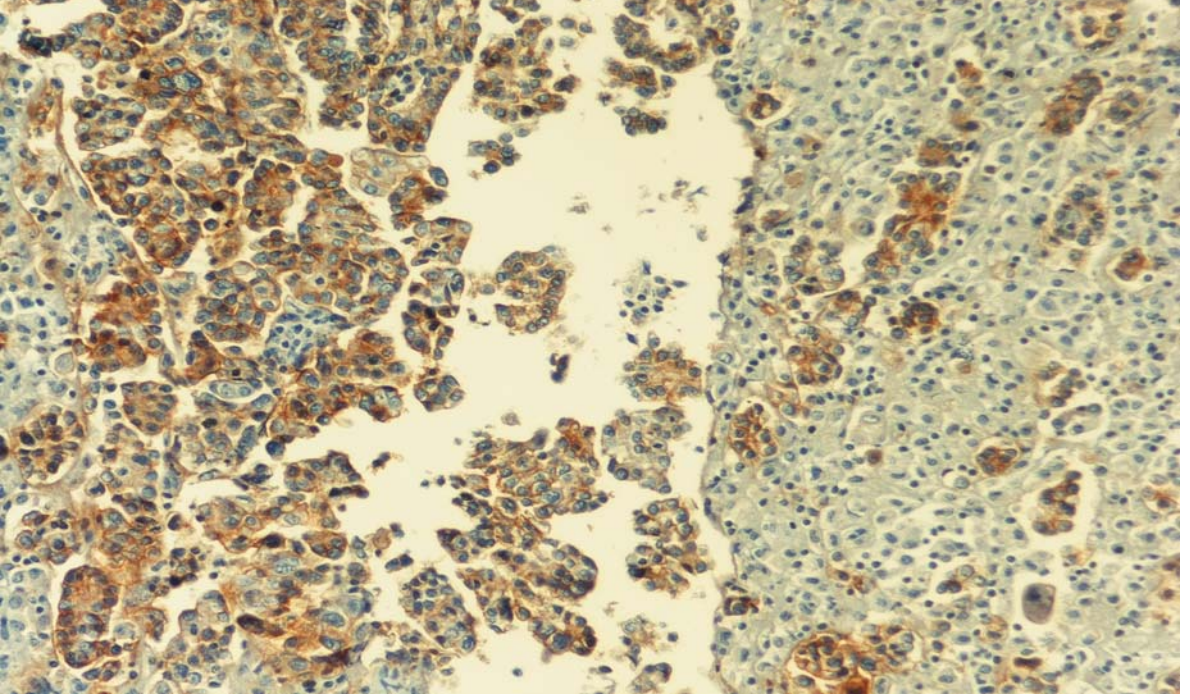
**Resim 1. Malign mezotelyoma (HEx400)**



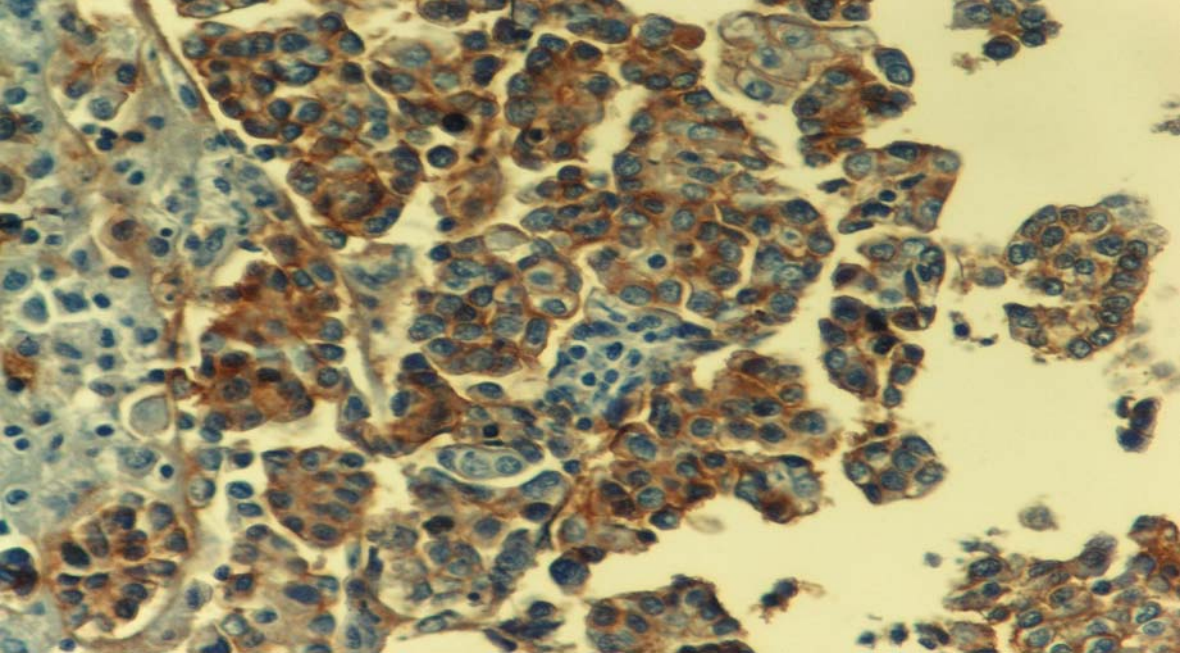
**Resim 2. Akciğer adenokarsinomu (HEx200)**



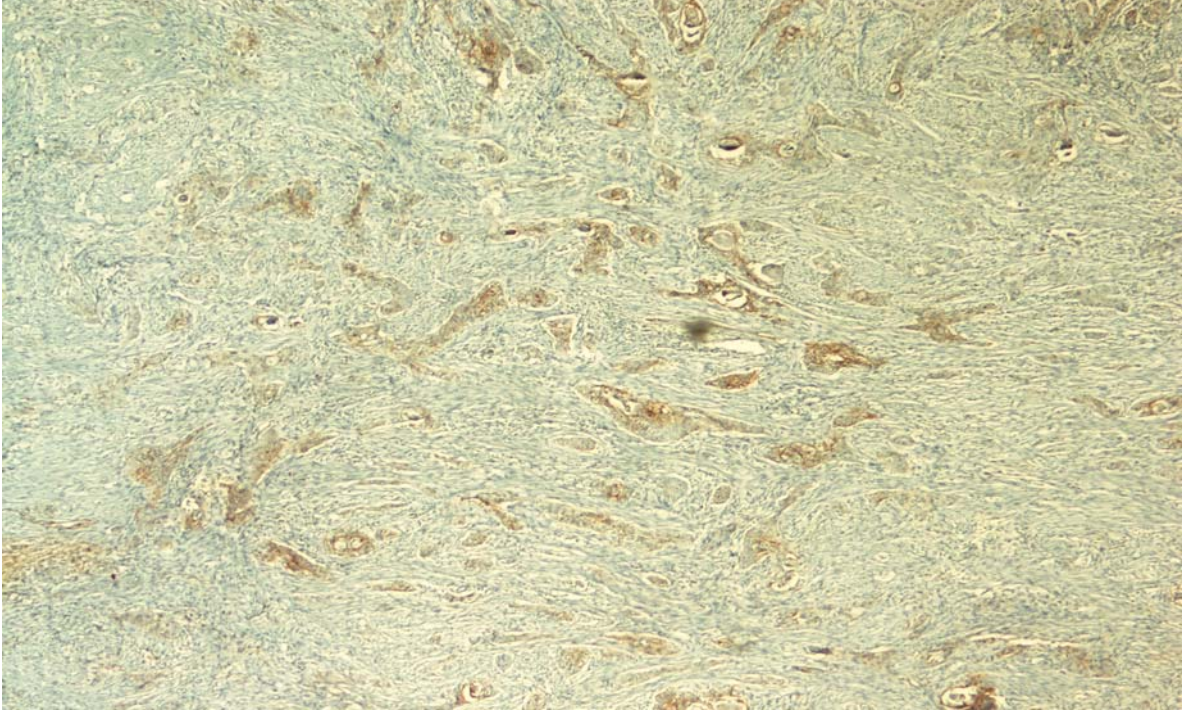
**Resim 3. Akciğer adenokarsinomu (HEx400)**



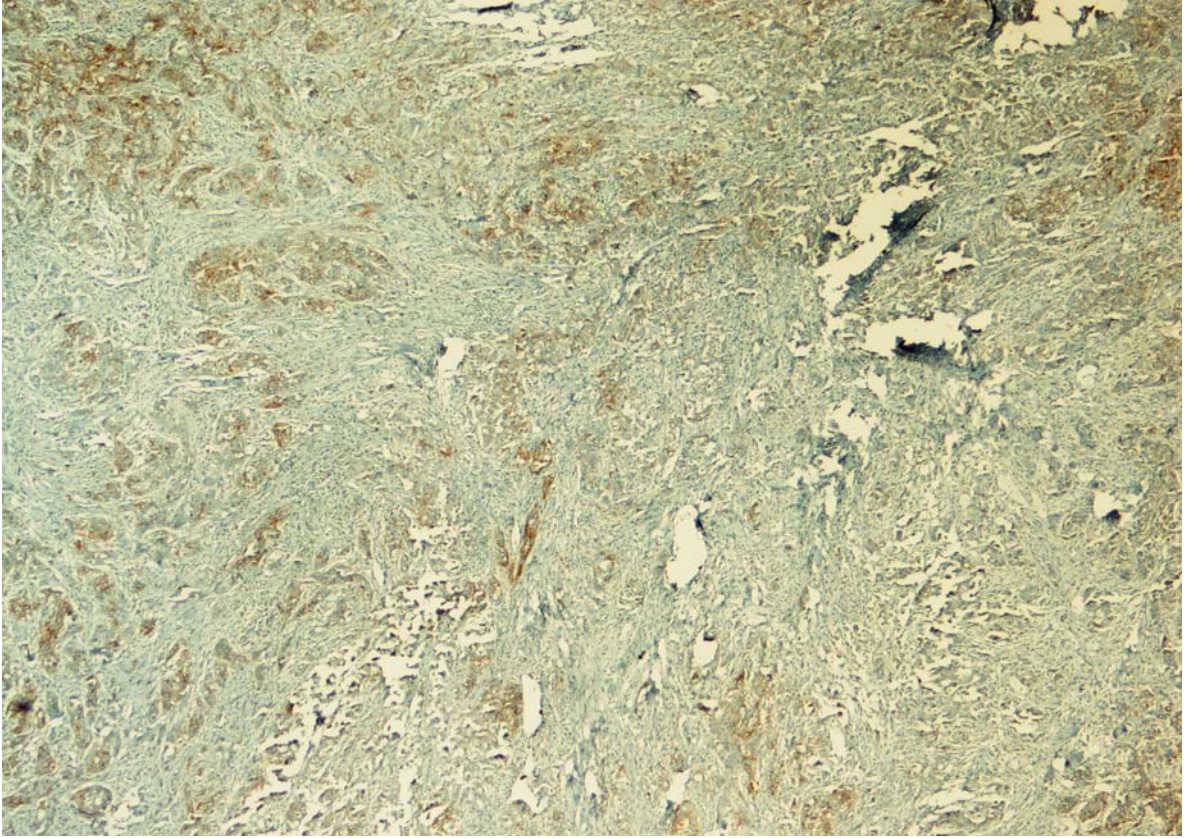
**Resim 4. Malign mezotelyoma olgusunda Claudin 3 ile üç pozitif boyanma (x200)**



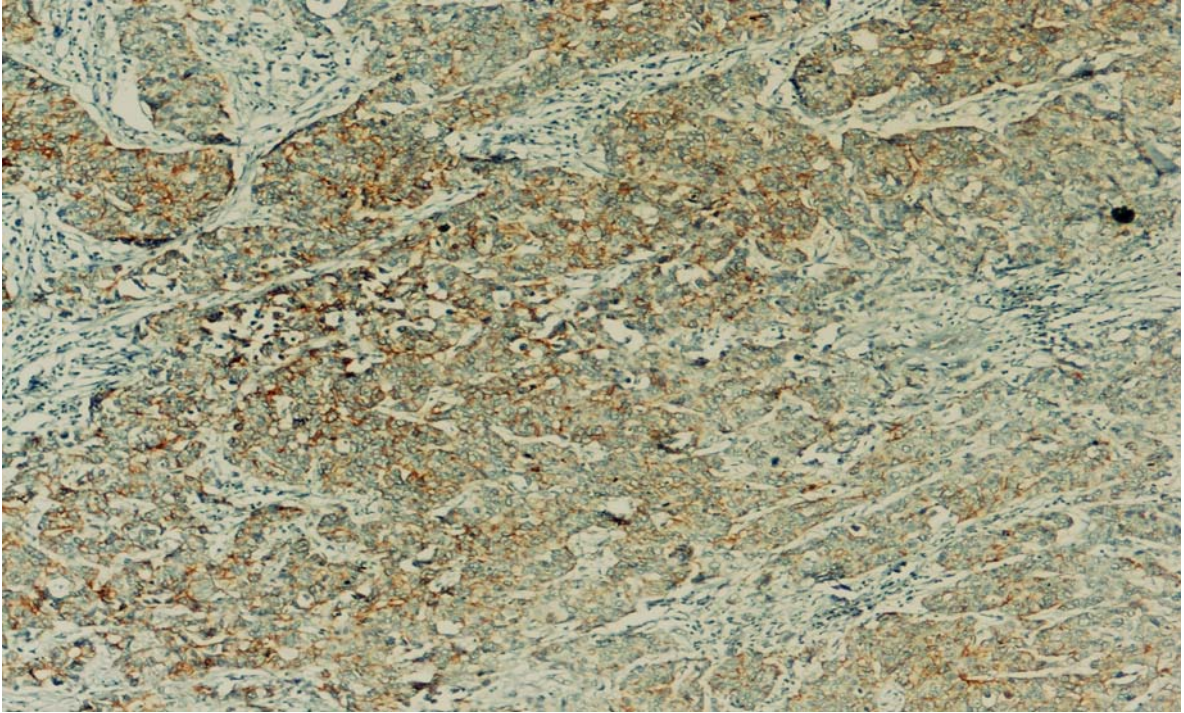
**Resim 5. Malign mezotelyoma olgusunda Claudin 3 ile membranöz boyanmanın yakından görünümü(x400)**



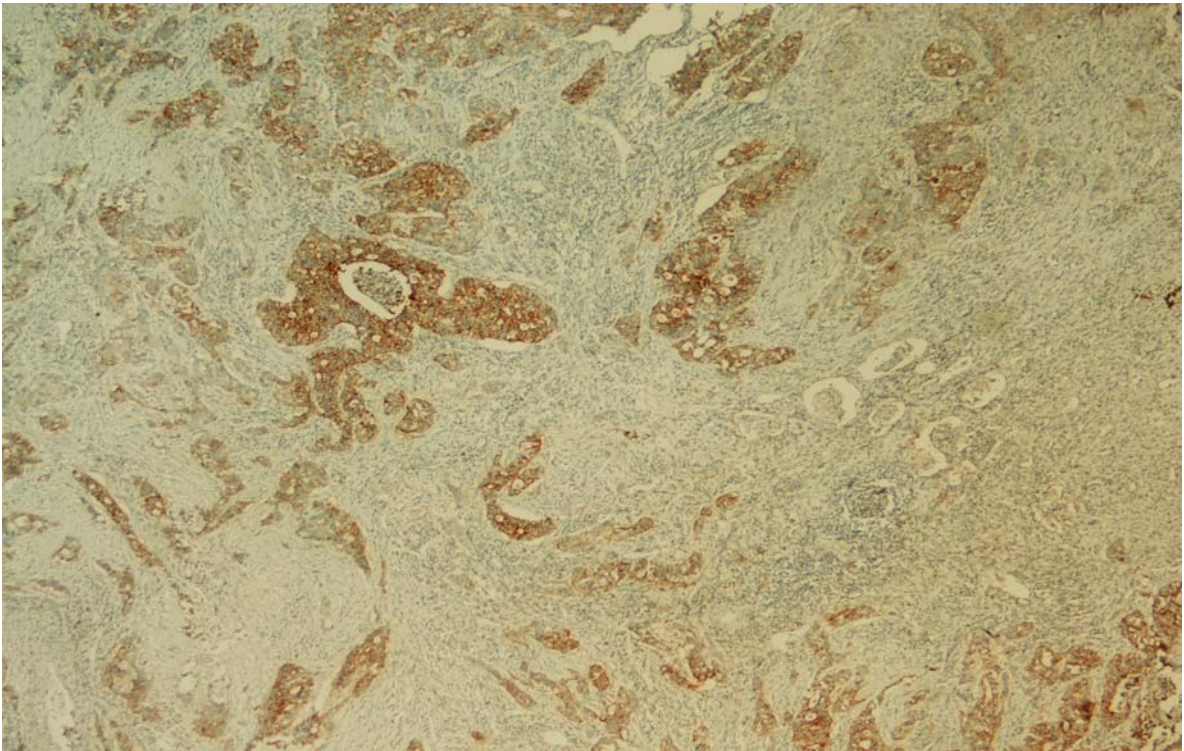
**Resim 6. Adenokarsinom olgusunda Claudin 3 ile bir pozitif boyanma**



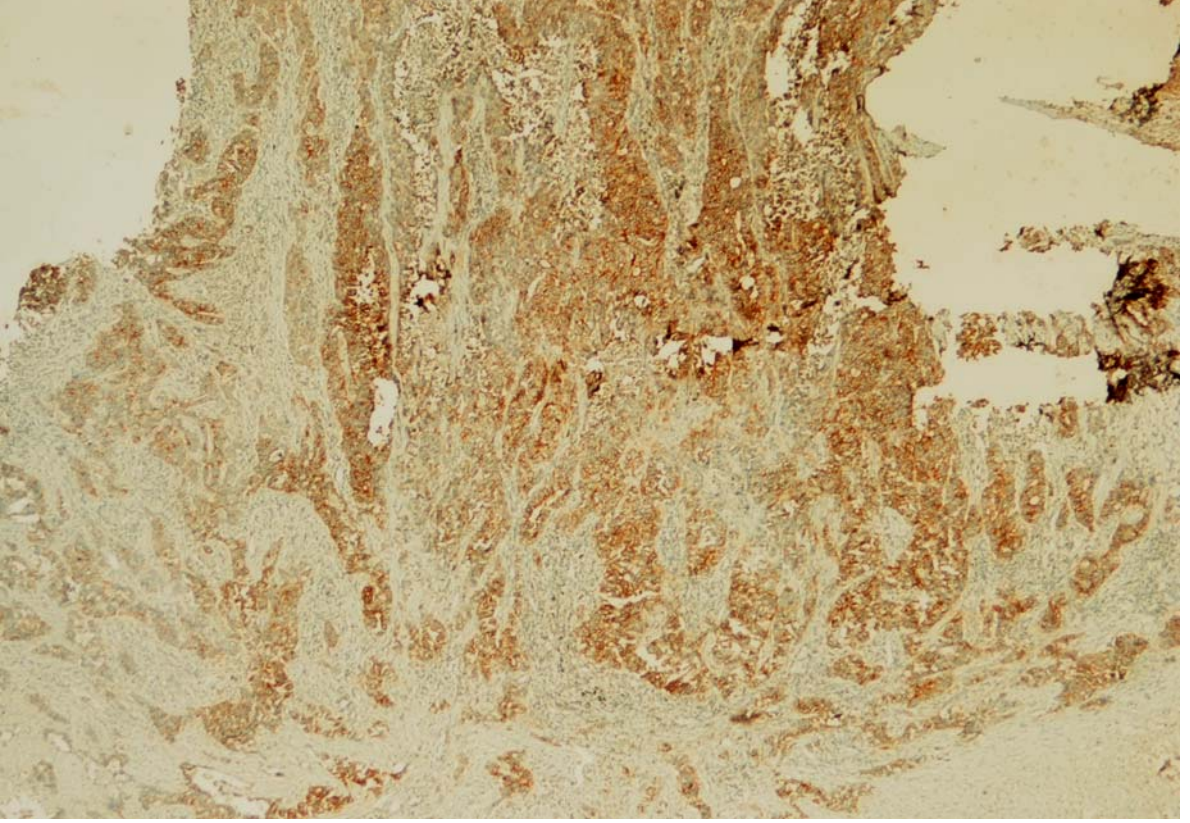
**Resim 7. Adenokarsinom olgusunda Claudin 3 ile iki pozitif boyanma**



**Resim 8. Adenokarsinom olgusunda Claudin 3 ile üç pozitif boyanma**



**Resim 9. Adenokarsinom olgusunda Claudin 4 ile iki pozitif boyanma**



**Resim 10. Adenokarsinom olgusunda Claudin 4 ile üç pozitif boyanma**

## 5.TARTIŞMA

Malign mezotelyomanın en önemli sebeplerinden biri asbest maruziyetidir. Asbest maruziyeti ise mesleki ve çevresel olabilmektedir (29). Malign mezotelyoma batı ülkelerinde sıklıkla meslek hastalığı olarak görülürken, Türkiye’de genellikle asbest ve erionitin çevresel maruziyetine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (30). Türkiye endemik asbest maruziyetinin en yüksek oranda görüldüğü ülkedir (27). Ülkenin güneydoğusunda, özellikle bazı bölgelerde (Diyarbakır, Elazığ ve Şanlıurfa’da) görülür. Bu bölgelerde serpentin, amfibol ve talk maruziyeti söz konusudur. Asbest içeren materyal evlerde zemin ve duvar boyamasında kullanılmakta olup bu işlem her yıl tekrarlanmaktadır. Böylece bölge halkında sürekli bir asbest maruziyeti söz konusudur (31). Ayrıca Kapadokya bölgesindeki volkanik küllerde erionit bulunmaktadır. Erionitin karsinogenik aktivitesi krisotil ve krokidolite göre çok daha fazladır. Malign mezotelyoma oldukça agresif bir tümör olup ortalama yaşam süresi 10 ay ile sınırlıdır (30).

Bu tümörün metastatik adenokarsinom ve benign mezotelyal lezyonlardan ayırımında sıklıkla güçlükler yaşanmaktadır (32). Malign mezotelyoma ülkemizde halen önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir ve çevresel asbest maruziyetinin olduğu bazı köylerde ölümlerin %50’den fazlasından sorumlu tutulmaktadır (33). Bu nedenle tanı güçlüğü ülkemiz için ayrı bir önem arz etmektedir.

Malign mezotelyoma kadar akciğer adenokarsinomları da plevrayı tutmaktadır ve zaman zaman her iki tümörün histomorfolojik özellikleri birbiriyle örtüşmektedir. Bu da ışık mikroskobunda tanı güçlüğüne sebep olmaktadır. Bu zorluğu yenmekte immünohistokimyasal yöntemler patoloğlara yardımcı olmaktadır. Ayrım için histokimyasal boyama ve immünohistokimyasal panel yapılmalıdır (34). Malign mezotelyomada intrasellüler ya da ekstrasellüler



hiyaluronik asit görülürken, adenokarsinomlarda intrasellüler PAS pozitif ve diastaza rezistans epitelyal müsin varlığı dikkati çekmektedir (28). Gümürdülü ve arkadaşları 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada PAS-D boyamasının panelde adenokarsinom lehine çok önemli olduğunu vurgulamışlardır (35). Ayırıcı tanıda rutin olarak kullanılan CEA, BerEP4, B72,3 , CD15 adenokarsinomlarda, mezotelyomalara göre daha yüksek oranda boyanma gösterir (34). Kalretinin, sitokeratin 5/6, WT1 ve trombomodulin ise mezotelyomada genellikle pozitif boyanırken adenokarsinomlarda boyanmazlar. Ayrıca, N-kadherin, E-kadherin, CD445, mezotelin, vimentin, HBME-1 ve HMFG-2, desmin ve human chorionic gonadotropin önerilmekle birlikte kullanımları sınırlıdır (24). Gümürdülü ve arkadaşları aynı çalışmada HBME-1 ile 55 malign mezotelyoma olgusundan 52'sinde, 20 adenokarsinom olgusundan ise 11'inde pozitif boyanma tespit etmişlerdir. Ancak bu iki grup arasında boyanma paterni yönünden farklılıklar vardır. Malign mezotelyoma olgularında güçlü ve kalın membranöz boyanma görülürken, adenokarsinomlarda zayıf ve sitoplazmik boyanma elde edilmiştir. Bu bulgularla HBME-1'in immünohistokimyasal panele dahil edilmesi gerektiğini düşünmektedirler (35). Son yıllarda bu konuyla ilgili çok sayıda çalışma yapılmış olup en çok önerilen panel CEA ve kalretinin ile birlikte WT1 veya trombomodulinden oluşmaktadır. Yine de bu çalışmalar sınırlı sayıda olup sonuçların tatmin edici olmadığı görülmektedir(34).

Bu tez çalışmasında immünreaktivitesi araştırılan claudin 3 ve 4 epitelyal, endotelyal ve mezotelyal hücrelerde bulunan, permeabilityi düzenleyen barrier proteinleri olarak bilinirler. Claudin 3 ve 4 bugüne kadar birçok tümörde çalışılmış olmasına rağmen mezotelyomalarla ilgili olarak bugüne kadar tek bir çalışmaya rastlanmaktadır. Bu çalışma 2006 yılında Soini ve arkadaşları tarafından yapılmış olup, mezotelyoma, plevral metastatik adenokarsinom ve non-neoplastik mezotelyal dokular karşılaştırılmıştır. Çalışmada kullanılan 65 olgunun 24'ü epitelooid, 4'ü sarkomatoid ve 7'si bifazik olmak üzere 35'i mezotelyoma, 24'ü metastatik adenokarsinom, 6'sı da neoplastik olmayan dokulardan oluşmaktadır. Soini ve arkadaşları yaptıkları çalışmada claudin 1,2,3,4,5,7 ve kalretinininden oluşan panel kullanmışlardır. Sonuç olarak claudin 3

ve 4 ile neoplastik olmayan mezotelyal hücrelerde boyanmaya rastlanmamıştır. Claudin 3 ile sarkomatoid tiplerin hiçbirinde boyanma görülmezken, claudin 4 ile sarkomatoid tiplerin yalnızca birinde pozitif boyanma saptanmıştır. Bifazik tiplerin ise tamamı claudin 3 ve 4 ile negatif olarak bulunmuştur. Genel olarak bakıldığında claudin 3 ile mezotelyomalarda %18, metastatik adenokarsinomlarda % 90 oranında pozitif boyanma görülürken claudin 4 ile mezotelyomalarda % 23, metastatik adenokarsinomlarda % 100 oranında pozitif boyanma saptanmıştır. Sonuç olarak epitelyal tipte, sarkomatoid ve bifazik tipte kıyaslandığında daha yüksek oranda pozitif boyanma elde edilmiştir (28).

Tarafımızdan yapılan bu çalışmada ise claudin 3 ile 32 mezotelyoma olgusundan 3'ü (% 9.4), 14 adenokarsinomdan ise 11'i (%78.6) pozitif olarak bulunmuştur. Bu sonuç istatistiksel açıdan oldukça anlamlıdır ( $p=0,000$ ). Claudin 3 ile 5 mezotelyoma olgusunda sitoplazmik boyanma elde edilmiştir. Bu bulgu literatür ile paralellik göstermektedir. Claudin 3 ile pozitif immünreaksiyon elde edilen vakaların tamamının epitelyal tipte olması da ilgi çekicidir. Bifazik tipte hiç boyanma elde edilememiştir. Bununla birlikte claudin 3 ile mezotelyoma alt tipleri arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

Claudin 4 ile mezotelyomalarda 0 (% 0), adenokarsinomlarda 14 (%100) pozitif boyanma tespit edilmiştir. Bu sonuç tıpkı claudin 3'de olduğu gibi çok anlamlıdır.

Elde edilen sonuçlar Soini ve arkadaşlarının sonuçları ile paralellik göstermektedir. Bununla birlikte elde ettiğimiz sonuçlar literatüre göre daha çarpıcıdır. Bizim çalışmamızda önceki çalışmadan farklı olarak sarkomatoid tip mezotelyoma dahil edilmemiştir. Çünkü adenokarsinomlardan ayırıcı tanı gücü özellikle epitelyal tipte yaşanmaktadır. Bir başka farklılık da çalışmamızda kullandığımız mezotelyoma olgularının tamamının çevresel asbest maruziyetine bağlı olmasıdır.

Soini ve arkadaşlarının çalışmasında kullanılan primer antikörlerin Zymed klon numaraları da (claudin 3 poliklonal rabbit (Z23.JM), claudin 4 monoklonal mouse (3E2C1)) bizim çalışmamızda kullanılanlardan farklılık göstermektedir. Ayrıca laboratuvarlar arasındaki farklılık da göz ardı edilmemelidir.

Bu çalışma, kullanılan adenokarsinom olgularının primer olması açısından Soini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklılık göstermektedir. Primer tümör ile metastatik tümörün davranışları farklı olabilir. Literatürde bugüne kadar claudin 3 ve 4 antikoları kullanılarak, primer akciğer adenokarsinomları ile mezotelyomaların karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yönden ele alındığında çalışmamız bir ilk olma özelliği göstermektedir.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmada claudin 3 ile malign mezotelyomaların adenokarsinomlara göre çok daha az boyandığı, claudin 4 ile hiç boyanmadığı saptanmıştır. Bu nedenle bu tümör belirleyicilerinin malign mezotelyoma ve adenokarsinom ayırıcı tanısında yardımcı olabileceği, panele eklenebileceği düşünülmektedir. Ancak literatürde bu konu ile ilgili çok az çalışma olduğundan, yeterli bilgi birikimi oluşmamıştır. Konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Weiss WS, Goldblum JR. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors (4th ed.), Atlanta, Mosby, 2001;1063-1102
2. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Pathologic Basis of Disease (7th ed), Philadelphia, Elsevier Saunders, 2004;712-772
3. Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter V, Stoler MH. Stenberg's Diagnostic Surgical Pathology (4th ed). Philadelphia, Lipincott Williams and Wilkins, 2004:1189-1196
4. Swisshelm K, Macek R, Kubbies M. Role of Claudins in Tumorigenesis. Adv Drug Deliv Rev 2005;57:919-928
5. Soini Y. Claudins 2, 3, 4 and 5 in Paget's Disease and Breast Carcinoma. Hum Pathol, 2004;35:1531-1536
6. Itallie CV, Rahner C, Anderson JM. Regulated Expression Of Claudin-4 Decreases Paracellular Conductance Through a Selective Decrease in Sodium Permeability. J Clinl Invest 2001;107:1319-1327
7. Hou J, Gomes AS, Paul DL, Goodenough DA. Study Of Claudin Function By RNA Interference. J Biol Chem. 2006 Nov 24;281(47):36117-23
8. Morita K, Tsukita S, Miyachi Y. Tight Junction-associated Proteins (occludin, ZO-1, claudin-1, claudin-4) in Squamous Cell Carcinoma and Bowen's Disease. Br J Dermatol 2004;151:328-334
9. Hong YH, Hishikawa D, Miyahara H, Nishimura Y, Tsuzuki H, Gotoh C et al. Up Regulation of the Claudin-6 Gene in Adipogenesis. Biosci. Biotechnol. Biochem. 2005;69(11):2117-2121
10. Acharya P, Beckel J, Ruiz WG, Wang E, Rojas R, Birder L et al. Distribution Of The Tight Junction Proteins ZO-1, Occludin and Claudin-4,-8 and -12 in Bladder Epithelium. Am J Physiol Renal Physiol 2004;287:305-318

- 11.** Lamas M, Gonzalez L, Gutierrez R. Presence of Claudins mRNA in the Brain Selective Modulation of Expression by Kindling Epilepsy. *Brain Res Mol Brain Res* 2002;104:250-254
- 12.** Chen SP, Zhou B, Willis BC, Sandoval AJ, Liebler JM, Kim KJ et al. Effects of Transdifferentiation and EGF On Claudin Isoform Expression in Alveolar Epithelial Cells. *J Appl Physiol* 2005;98:322-328
- 13.** Gröne J, Weber B, Staub E, Heinze M, Klaman I, Pilarsky C et al. Differential Expression of Genes Encoding Tight Junction Proteins in Colorectal Cancer: Frequent Dysregulation of Claudin-1, -8 and -12 *Int J Colorectal Dis.* 2006 Oct 18
- 14.** Johnson AH, Frierson HF, Zaika A, Powell SM, Roche J, Crowe S et al. Expression of Tight-junction Protein Claudin-7 Is an Early Event in Gastric Tumorigenesis. *Am J Pathol* 2005;167:577-584
- 15.** Sobel G, Paska C, Szabo I, Kiss A, Kadar A, Schaff Z et al. Increased Expression of Claudins in Cervical Squamous Intraepithelial Neoplasia and Invasive Carcinoma. *Hum Pathol* 2005;36:162-169
- 16.** Kominsky SL, Vali M, Korz D, Gabig TG, Weitzman SA, Argani P et al. Clostridium Perfringens Enterotoxin Elicits Rapid and Specific Cytolysis of Breast Carcinoma Cells Mediated Through Tight Junction Proteins Claudin 3 and 4. *Am J Pathol* 2004;164:1627-1633
- 17.** Moore KL, Persaud T.V.N: İnsan Embriyolojisi (Çev. M. Yıldırım, İ. Okar, H. Dalçık) Nobel Tıp Kitabevi, 2002:268
- 18.** Dere F. Anatomi Ders Kitabı (3. baskı). Adana, Okullar Pazarı Kitabevi, 1994:540-565
- 19.** Sternberg SS. Histology for Pathologists (2nd ed) Philadelphia, Lipincot-Raven, 1997:433-440
- 20.** Sodeman WA Jr, Sodeman TM. Sodeman's Pathologic Physiology Mechanism of Disease (2nd ed) 1991:487-534

- 21.** Guyton AC, Hall JE Textbook of Medical Physiology (11th ed) Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2006:471-472
- 22.** Travis W.D, Brambilla E, Hermelink H.K.M, Harris C.C World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart ,IARC Pres Lyon (France) 2004:125-144
- 23.** 17. Ulusal Patoloji Sempozyumu Bildiri Kitabı, Gaziantep, Ekim 2004
- 24.** Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology (9th ed). Edinburgh, Mosby, 2004:361-364
- 25.** Güldaval F, Bilaçeroğlu S, İşgüder H, Gayaf M, Veral A, Perim K et al. Küçük Hücreli Tip Malign Mezotelyoma (Olgu Sunumu). Akciğer arşivi 2004;2:117-119
- 26.** Metintaş M. Primer Plevra Maligniteleri. Solunum 2002;4:149-164
- 27.** Emri S, Demir AU. Malignant Pleural Mesothelioma in Turkey, 2000-2002. Lung Cancer 2004;455:S17-S20
- 28.** Soini Y, Kinnula V, Kahlos K, Paakkö P. Claudins in Differential Diagnosis Between Mesothelioma and Metastatic Adenocarcinoma of the Pleura. J Clin Pathol 2006;59:250-254
- 29.** Emri S, Akbulut H, Zorlu F, Dinçol D, Akay H et al. Prognostic Significance of Flow Cytometric DNA Analysis in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma. Lung Cancer 2001;33:109-114
- 30.** Köktürk N, Fırat P, Akay H, Kadılar C, Öztürk C et al. Prognostic Significance of Bax and Fas Ligand in Erionite and Asbestos Induced Turkish Malignant Pleural Mesothelioma. Lung Cancer 2005;50:189-198
- 31.** Şenyiğit A, Bayram H, Babayiğit C, Topçu F, Nazaroğlu H, Bilici A et al. Malignant Pleural Mesothelioma Caused by Environmental Exposure to Asbestos in the Southeast of Turkey: CT Findings in 117 Patients. Respiration 2000;67:615-622

- 32.** Çakır Ç, Güllüoğlu MG, Yılmazbayhan D. Cell Proliferation Rate and Telomerase Activity in the Differential Diagnosis Between Benign and Malignant Mesothelial Proliferations. *Pathology* 2006;38(1):10-15
- 33.** Olut A, Fırat P, Ertuğrul D, Gungen Y, Emri S. Ras oncoprotein expression in erionite-and asbestos- induced Turkish malignant pleural mesothelioma. *Respir Med* 2001;95:697-698
- 34.** Kushitani K, Takeshima Y, Amatya VJ, Furonaka O, Sakatani A, Inai K et al. Immunohistochemical Marker Panels for Distinguishing Between Epithelioid Mesothelioma and Lung Adenocarcinoma. *Pathol Int* 2007;57:190-199
- 35.** Gümürdölü D, Zeren EH, Cagle PT, Kayaselçuk F, Alparıslan N et al. Specificity of MOC-31 and HBME-1 Immunohistochemistry in the Differential Diagnosis of Adenocarcinoma and Malignant Mesothelioma: a Study on Environmental Malignant Mesothelioma Cases from Turkish Villages. *Pathol Oncol Res* 2002;8:188-193