

283917

T. C.
Hacettepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

KANSERLİ HASTALARDA UYGULANAN KEMOTERAPİNİN
AĞIZ MUKOZASINDAKİ YÜZEYEL HÜCRELERE ETKİSİNİN
EKSFOLYATİF SİTOLOJİ İLE İNCELENMESİ .

ORAL DİAGNOZ — RADYOLOJİ (Diş) PROGRAMI
DOKTORA TEZİ

Dt. Murat ÇELENLİGİL

ANKARA — 1983

T.C.
Hacettepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**KANSERLİ HASTALARDA UYGULANAN KEMOTERAPİNİN
AĞIZ MUKOZASINDAKİ YÜZEYEL HÜCRELERE ETKİSİNİN
EKSFOLYATİF SİTOLOJİ İLE İNCELENMESİ**

ORAL DİAGNOZ – RADYOLOJİ (Diş) PROGRAMI

DOKTORA TEZİ

Dt. Murat ÇELENLİGİL

REHBER ÖĞRETİM ÜYESİ: Prof. Dr. Erdoğan TURGUT

ANKARA – 1983

İ Ç İ N D E K İ L E R

1. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER.....	1
2. GEREÇ ve YÖNTEM	29
3. BULGULAR.....	36
4. TARTIŞMA.....	46
5. SONUÇ.....	54
6. ÖZET.....	55
7. KAYNAKLAR.....	56

GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

Sitoloji (cytology), cyto: hücre ve logos: bilim sözcüklerinden oluşmuştur ve hücre bilimi demektir. Cytology nin Türkçeleşmiş hali sitoloji ise, sito: besin demek olduğundan besin bilimi anlamındadır. Buna rağmen, bu çalışmamızda, sitoloji deyimini alışıldığı şekilde, hücre bilimi olarak kullanacağız. Eksfoliyatif (exfoliative) deyim ise, ex: dökülme ve foliaceus: yaprak kelimelerinden oluşmuştur ve dökülmüş yaprağa ait anlamına gelir⁽⁵⁹⁾.

Bütün canlılar, en küçük morfolojik ve fizyolojik birimler olan hücrelerden oluşmuşlardır⁽³¹⁾. Canlı madde birimi olarak da tanımlanabilen hücre, içinde çekirdeğin yer aldığı bir sitoplazma kitleciğidir. Hücreler bölünerek çoğalırlar ve taşıdıkları tüm nicelik ve nitelikleri yavru hücrelere geçirirler. Her hücrenin kendinden önceki bir hücreden gelmesi biyolojik bir kuraldır⁽¹¹⁰⁾.

İnsan vücudunu oluşturan hücreler yaşam boyu yenilenirler. Her doku tipindeki hücrelerin yaşam süreleri değişiktir. Her gün, epitel hücrelerinin % 2 si ile % 79 u değişir⁽¹²⁸⁾. Yaşamlarını tamamlayan hücreler buldukları yerden koparak çevreye dökülürler. Bu olaya, yaprak dökülmesine benzetildiği için, eksfoliyasyon denilmektedir. Kendiliğinden en yakın vücut boşluğuna (örneğin, mide, duodenum) dökülmüş hücrelerin

özel yöntemlerle toplanarak preparat haline getirilmesi, mikroskopta teşhis konması ve araştırmalar yapılması eksfoliyatif sitolojinin konusudur. Ayrıca, mukoza yüzeyleri spatül veya fırça ile kazınarak da hücre elde edilip incelenebilir^(6,85). Bazı yazarlar, eksfoliyatif sitoloji deyimi yerine "yüzey biyopsisi" denmesini önermektedirler⁽⁷⁵⁾.

Eksfoliyatif hücreler ilk kez, 1843 te, Walshe tarafından incelenmiştir^(39,111,126). Walshe, solunum yollarında malignant oluşumlar olan hastaların balgamlarındaki küçük doku fragmanlarına dikkati çekmiştir. Pouchet, 1847 de, insan vajinal simirlerinin normal görüntüleri ile ilgili görüşlerini belirtmiştir^(78,105,114). Herman Lebert, 1851 de, kanser lezyonlarından elde edilen hücrelerin tanındaki önemini belirtmiştir^(87,95,123). Beale, farinks kanserli bir hastanın balgamından elde ettiği malignant hücrelerle ilgili bulguları rapor etmiştir⁽⁹⁾.

1863 de, Sanders, mesane kanserli bir hastanın idrarındaki malignant doku fragmanlarını rapor etti. Bu konuda daha ileri gözlemler, 1869 da, Dickinson tarafından yapılmıştır. 1892 de, Ferguson, mesane tümörlerinin tanısı için idrar sedimentinin mikroskopik olarak incelenmesini önermiştir⁽⁷⁸⁾.

1867 de Luecke ve Klebs, over kanseri vakalarından elde ettikleri sıvıların simirlerinde malignant hücreler buldular. Quincke, 1875 ve 1882 de, bu yöntemi, transüda ve eksüdalardaki kanser hücreleri için kullandı. 1895 de, bu uygulama bırakılıp, sedimente olan hücrelerin kesitleri incelenmeye başlandı⁽⁷⁸⁾.

Akciğer kanseri vakalarından elde edilen balgam simirlerindeki malignant hücreler, 1876 ve 1887 de Hampeln, 1886 da Ménétrier ve 1895 de Betschardt tarafından rapor edilmiştir (78,106,123).

1885 de, Butlin, dilin karsinomatöz ülserlerinden yapılan kazımların tüberküloz ülserlerindeki hücresel görüntüden farklı olduğunu gözledi (46).

1890 da, Miller, insan tükürüğündeki lökosit ve epitelial hücreleri tanımladı (22,56,69,121,131).

20. yüzyılın başında, Dudgeon, cerrahi olarak alınan dokuların tanısında direkt simir tekniğinin yardımcı olabileceğini düşündü (21,23,33,123).

Schiller, 1920 lerde, kanserin bir hücre hastalığı olduğunu ve erken teşhisin biyopsiyerine hücrelerin incelenmesi ile konabileceğini belirterek erken teşhis dönemini açmış oldu (85).

1927 de Babeş, vajinal simirlerle, erken servikal kanser tanısını yayınladı (21,34). 1928 de, Papanicolaou, servikal kanserin vajinal simirle teşhis edilebileceğinden bahsetti. Babeş ten bir yıl sonra yayın yapmasına rağmen, bu metoda genellikle "Pap simiri" veya "Papanicolaou simiri" denmektedir (85).

G.N.Papanicolaou nun ilk çalışmaları menstrual siklus ile ilgilidir. Papanicolaou, kanser olduğu düşünülmeyen bir bayanın simirlerinde kanser hücrelerinin varlığını gördü (122,123). Eksfoliyatif sitolojinin, jinekolojik malignant ve nonmalignant hastalıkların saptanmasındaki

değeri kanıtlandıktan sonra, bu teknik diğer vücut bölgelerine de (Larinks, özefagus, mide, prostat, plevra, periton ve perikart sıvılarına) uygulanmaya başlandı (39,35,93,94,100).

Oral eksofoliyatif sitoloji ile çalışmalara başlanması, Papanicolaou ve Traut un, 1943 deki, klasik çalışmalarından çok sonra olmuştur (104). Bu gecikmenin nedeni, ağız içi bölgesinin direkt olarak gözlenebilmesi ve lezyonlardan bir dereceye kadar kolaylıkla biyopsi alınabilmesi - dir (36,87,93,99). Bu tekniğin oral bölgedeki ilk uygulamasının, 1949 da, Morrison tarafından yapıldığı konusunda literatürde genel olarak uyum vardır (45,55,73,96).

Bu tarihten sonra, özellikle Amerika Birleşik Devletlerinde, ağzın normal, malignant ve nonmalignant durumlardaki sitolojisi ile ilgili olarak pek çok çalışma yapılmıştır.

Dış ortamla ilişkili vücut boşlukları, seröz veya müköz sekresyonla korunan mukoza ile kaplıdır (12). Oral mukoza, dişler hariç, tüm ağız boşluğunu örter (28). Temel yapısı vajen ve özefagus örtücü mukozasına benzer. Aradaki fark, ağzın çeşitli bölgelerindeki keratinizasyon değişikliğidir. Ağzın, deri ile sindirim sistemi arasında bir geçiş yeri olması nedeni ile, oral mukozanın bazı reaksiyonları deridekilere benzer. Ağızda, hem deri hemde mukoza hastalıkları oluşabilir. Bununla birlikte, oral mukoza, genellikle, müköz membran gibi davranır ve hastalığıdaki cevabı vajinal mukozaya benzer (115).

Fonksiyonlarına bağlı olarak üç tip oral mukoza vardır (12,28):

a. Mastikatör mukoza (dişeti ve sert damak)

- b. Örtücü mukoza (dudak, yanak, vestibül forniks, alveoler mukoza, ağız tabanı, yumuşak damak, dilaltı)
- c. Farklanmış mukoza (dilinin dorsal yüzeyi)

Oral mukoza, lamina propria ve epitel tabakasından oluşmuştur. Lamina propria, ya submukozaya ya da kemik periostuna tutunur ve epitele destek sağlar⁽¹²⁾.

Epitel ve lamina proprianın birleşim yerinde bazal lamina ve bazal membran vardır. Bazal lamina epitelial orijinlidir ve ancak elektron mikroskobu ile görülebilir. Bazal membran ise, ışık mikroskobu ile görülebilir ve bazal hücrelerin hemen altında bağ dokusundadır. Bazal membran, PAS boyası ile boyanır. Bu durum, yapısında nötral mukopolisakkaritler içerdiğini gösterir⁽¹²⁾. Bu tabaka, DNA sentez eden ve mitozu uğrayan hücrelerden yapılmıştır. Yeni hücreler bazal tabakada oluşur. Ayrıca, bazal tabakanın hemen bitişiğindeki spinöz hücrelerde de mitotik figürler görülebilir. Bu nedenle, bazal hücreler ve parabazal spinöz hücrelere stratum germinativum denir⁽¹²⁾.

Normal mukozada, epitelin düzeni, bazal tabakadaki ve yakındaki hücrelerin bölünmesi ile sağlanır. Bazal tabakada her hücre bölündüğünde yüzeyden bir hücre kaybolur. Bu şekilde epitel tabakasının çapı ve düzeni devam ettirilmiş olur. Oluşan hücrelerden biri tekrar bölünmek üzere bazal tabakada kalırken, diğeri biyokimyasal ve morfolojik değişikliklere uğrayarak yüzeye doğru hareket eder^(12,115,123).

Mitozdan sonra oldukça kübik olan hücre yüzeye doğru ilerledikçe daha polihedral bir şekil alır. Bu tabakaya stratum spinosum veya dikensi

hücre tabakası denir. Stratum spinozum hücreleri yüzeye doğru çıktıkça düzleşirler ve içlerinde hematoksilen eozin ile bazofilik boyanan keratohiyalin granülleri oluşur. Bu granüllerin orjini ve fonksiyonu bilinmemesine karşın keratinizasyonla ilgili oldukları düşünülmektedir. Bu granüller, keratinize epitelde stratum granülozuma karakteristik görüntüsünü verirler. Yüzeyde veya yüzeye yakın yerde epitel hücreleri de-
taylı iç yapılarını kaybederler, keratohiyalin granülleri parçalara ayrılır ve kaybolur. Bu anda hücre keratinizedir. Desmozomlar tamamen dejenere olmuştur ve keratinize hücreler ağız boşluğuna dökülürler^(12,28,115). Bu durum, keratinize epitel için geçerlidir ve ortokeratinizasyon olarak adlandırılır. Nonkeratinize epitelde stratum granülozum ve korneum yoktur⁽¹²⁾. Böyle epitelde keratohiyalin granülleri oluşmaz ve yüzey tabakalarında çekirdek ve organeller görülebilir. Parakeratotik formda ise yüzey tabakalarda bile çekirdek görülür ve keratohiyalin az miktarda olabilir. Yanakta, ağız tabanında ve dilin ventral yüzünde parakeratinizasyon görülür, dişeti ve sert damak ortokeratinizedir^(12,115).

Spinöz hücreler, irregüler şekilde ve polihedraldir ve bazal hücrelerden daha büyüktürler. Elektron mikroskopta yapılan incelemeler, bu tabakada desmozomlardan ibaret olan hücreler arası köprüler olduğunu göstermiştir^(12,115).

Stratum granülozum, spinöz tabakadaki hücrelerden daha büyük, daha geniş ve düz hücreler içerir. Keratohiyalin granülleri vardır. Çekirdekte dejenerasyon belirtileri ve bunun sonucunda piknoz gözlenir. Bu tabakada protein sentezi azdır^(12,115).

Stratum korneum, granüler tabakadan daha geniş ve düz, keratinize hücrelerden oluşmuştur. Çekirdek ve diğer hücre elemanları kaybolmuştur. Tabaka asidofiliktir ve hematoksilen eozin ile kırmızı boyanır. Protein sentezi yoktur⁽¹²⁾.

Parakeratinizasyonda, hücreler dökülene kadar piknotik ve kondan- se çekirdeğe sahiptirler. Parakeratozis ve keratozis terimleri patolo- jik durumları gösterir. Keratinizasyon patolojik ise (normal olarak nonkeratinize bölgede oluşmuş ise) keratozis denir. Epidermis gibi nor- malde keratinize dokuda parakeratinizasyon gözlenirse, parakeratozis de- nir⁽¹²⁾.

Diş eti ve sert damaktaki mastikatör mukoza keratinizedir. Basın- ca ve sürtünmeye açıktır. Epitelin kalınlığı ve keratinizasyonu ile la- mina proprianın kalınlığı ve densitesi yönünden aralarında benzerlikler vardır. Submukozaları ise farklıdır. Ayrıca, keratin tabakasının damak- ta daha kalın olduğu belirtilmektedir. Normal gingivaların %50 si para- keratotik olabilir^(12,115).

Palatin rafe ile palatin gingivanın altında submukoza yoktur. Epitelin altındaki lamina propria periosta tutunmuştur. Bu iki bölge arasında submukoza vardır ve hareket etmeyecek şekilde kemik periostu- na yapışmıştır. Sert damağın ön tarafında submukoza yağlı bir doku ve ar- ka bölgede ise yardımcı tükürük bezleri ile doludur. Dişetinde ise böy- le bir submukoza yoktur. Lamina propria doğrudan doğruya periosta yapı- sıdır⁽¹²⁾.

Örtücü mukoza, mastikatör mukoza kadar kuvvete maruz kalmaz ve alttaki kasa kuvvetlice yapışmıştır. Yalnızca vestibül bölgede ve

sublingual sulkusta, dudak, dil ve yanakların hareketine izin veren gevşek bağ dokusu bulunur. Normalde bu bölgeler keratinize değildir. Yanağı örten epitelde 10-15 tabaka hücre vardır. Bazal tabakadan yüze gidildikçe hücre büyüklükleri artar. Ağız tabanı ve dilaltısını örten epitel ince olup, diğer yönlerden yanağı örten epitele benzer⁽²⁸⁾.

Farklanmış mukoza dilin dorsal yüzeyinde oluşur. Boynuzsu epitel- le kaplı koni şeklinde filiform papillalar arasında mantar şeklin- de fungiform papillalar vardır. Dil kökünde, tat cisimcikleri içeren 8-10 adet sirkümvallat papilla vardır. Bunlarında arasında lingual ton- siller bulunur⁽²⁸⁾.

Histolojik kesitlerde görülen hücresel özellikler sitolojik pre- paratlarda da bulunur^(43,88).

Normal oral simirlerde, çoğunlukla, yüzeysel tabakaya ve interme- diyet tabakanın üst kısmına ait hücreler görülür. Parabazal ve bazal hü- creler ise, ancak simir, ülserle lezyonlardan veya yaralayıcı bir şekilde alınmış ise görülür^(28,117).

Damaktan yapılan kazımlar çok sayıda, soluk boyanan orangeofi- lik veya eozinofilik sitoplazmalı hücreleri içerir. Çekirdek yoktur ve eğer varsa piknoz gösterir. Hücrelerin bükülmüş bir görüntüsü vardır ve değişik sayıda keratohiyalin granülleri içerirler^(28,30,66).

Dişetinden yapılan kazımlar damaktan yapılanlara benzer, ancak siyanofilik hücrelere de rastlanabilir ve hücreler nispeten daha küçük- türler^(30,66).

Dilden yapılan kazımalarda eozinofilik hücreler hakimdir, ayrıca bazı orangeofilik ve siyanofilik hücreler de bulunabilir. Portakal rengi hücrelerin çoğu çekirdeksizdir. Geri kalan çekirdekler belli bir yapı göstermezler⁽⁶⁶⁾.

Yanak ve ağız tabanı simirlerinde siyanofilik hücreler hakimdir, ayrıca bazı eozinofilik hücreler bulunabilir. Yanakta çekirdekler piknoz gösterirler. Hücrelerin bazıları granül içerir. Ağız tabanında hücreler küçük, çekirdekler translüsenttir. Hücreler poligonaldır ve bazı bükülmeler gösterirler⁽⁶⁶⁾.

Tonsiller bölge simirlerinde, bu hücrelere ek olarak, parabazal ve intermediyet hücreler görülür^(28,66).

Bazal tabaka hücreleri, dağılmış kromatin içinde bariz kromosent terleri veya çekirdekçiği olan yuvarlak çekirdeğe sahiptirler. Sitoplazma koyu siyanofilik boyanır ve transparanttır. Çekirdek sitoplazma oranı $1/2$ dir⁽⁶⁶⁾.

Parabazal hücrelerde çekirdek yuvarlaktır ve kromatin düzgün bir şekilde dağılmıştır. Sitoplazma siyanofiliktir. Hücre sınırları ve çekirdek zarı kolay fark edilir. Çekirdek sitoplazma oranı $1/3$ tür. Bu hücreler ekseriyetle grup halindedirler. Normal oral mukozadan hazırlanan sitolojik simirlerde bazal ve parabazal hücreler ender olarak görülürler⁽⁶⁶⁾.

İntermediyet hücrelerde çekirdek yuvarlak ve parabazal hücrelerde görülenlerden daha küçüktür ve detay gözlenebilir. Sitoplazma miktarı artmıştır. Şekil poligonaldır⁽⁶⁶⁾.

Oral simirlerde hakim olan yüzeyel hücreler intermediyet hücrelerinden daha büyüktürler. Nonkeratinize epiteldeki yüzeyel hücrelerde çekirdek daha küçülmüştür, piknotik olabilir. Sitoplazma berraktır, eozinofilik veya siyanofiliktir. Hücreler poligonaldır, katlanmalar gösterebilirler. Keratinize epitelde ise hücrelerin çoğu çekirdeksizdir, geri kalanlar piknotiktir. Sitoplazma keratinizasyona bağlı olarak eozinofilik veya orangeofiliktir^(28,66).

Oral mukozadan yapılan kazımlar yalnızca bölgenin epitel hücrelerini değil, lökosit, lenfosit, histiosit, plazma hücresi, eritrosit gibi nonepiteliyal yapıları ve nazofarinks, akciğer, larinks ve tükürük bezlerinden gelen hücreleri de içerirler. Bunlar morfolojilerinden kolaylıkla tanınabilirlerse de formları zaman zaman malignant epitel hücrelerine benzer ve karışıklığa neden olabilir^(66,123).

Literatürde, ağzın normal sitolojisi ile ilgili yayınlarda genellikle uyum olmasına karşın, bu hücresel görüntüyü etkileyen faktörlerle ilgili olarak zıt görüşler vardır.

Montgomery⁽⁶⁹⁾, Jacobs^(50,51), ve Trott⁽¹¹³⁾ yaş, seks ve menstrual siklusun oral mukozanın hücresel görüntüsünü etkilemediği sonucuna vardılar.

Russel ise, oral simirlerin hormonal durumu doğru olarak gösterdiğini ve verilecek hormon dozunun ayarlanmasında kullanılabileceklerini söyledi.⁽⁸⁴⁾

Zimmerman, zenci ve beyazlar arasında oral sitoloji yönünden bir fark olmadığını, fakat, yaşlı ve genç kişiler arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark olduğunu belirtmiştir⁽¹³¹⁾.

Papic ve Glickman, dişeti kenarından yaptıkları simirlerde menstrual sıklusa uygun değişiklikler bulamadılar, ancak, kornifikasyon yaşla beraber azalıyordu (79).

Ziskin, menstrual siklus boyunca ve östrojen tedavisi altındaki bayanlardan alınan oral ve vajinal simirlerin paralel değişiklikler gösterdiğini söylüyor. Ancak vajinal simirlerin hormonal durumu değerlendirmede daha güvenilir olduğu sonucuna varmıştır. (132)

Ayre, östrojen ve testesteron hormonlarının verilmesinin yanak mukozasına etkisinin çok az olduğunu söylemektedir (5).

Silverman, menstruasyon siklusu boyunca ve östrojen tedavisi altındaki bayanlardan elde edilen oral simirlerde herhangi bir değişiklik bulamamıştır (102).

Oral sitolojik inceleme yapabilmek için, ağızda bulunan herhangi bir lezyondaki veya anatomik bölgedeki yüzey hücrelerinin uygun bir araçla lam üzerine aktarılması gerekir. Pek çok lezyonda örnek alımından önce kurutmaya veya serum fizyolojik ile ıslatmaya gerek yoktur (90). Ancak, Silverman, diğer bölgelerden dökülen hücrelerle kontaminasyona engel olmak için bölgenin kurutulmasını önermektedir (103).

Hastanın tükürüğünün oluşturduğu ıslaklık işlem için çok uygundur (109). Eğer lezyon kabuk ile kaplı ise serum fizyolojik ile ıslatılmış pamukla yüzey silinmelidir. Kabuk kaldırılır ve olabildiğince derinden hücre elde edilmeye çalışılır (1,6,23). Keratinize lezyonlarda, fissurlu ve kenarları erozyonlu bölgeler örnek alımı için uygundur. Böyle kısımlar yoksa, keratinize yüzey keskin bir küret veya elmas frez

ile kazınarak uzaklaştırılır^(18,90,95). Bu işlem, genellikle ağrısızdır, ama, hassasiyet varsa yüzeysel anestezi uygulanabilir^(1,49,90). Bánóczy, prekanseröz lezyonları irrite etmemek gerektiğini, bu nedenle keratin tabakasının kazınmamasını söylüyor⁽⁸⁾. Her lezyondan iki^(49,83,109) veya üç⁽⁹⁴⁾ simir alınmalıdır. Lamların, simir alımından önce, albümin ile kaplanmasını öneren araştırmacılar vardır^(49,81,128). Albümin, hücrelerin, lama daha iyi yapışarak, fikzatif solüsyonu içine dağılmamasını sağlar. Ancak, albümin kaplanmış ve kaplanmamış lamlardaki simirleri hücre çokluğu yönünden karşılaştıran bir çalışmada herhangi bir fark bulunamamıştır⁽¹⁰⁶⁾.

Sitolojik inceleme için simir almada gerekli malzemeler şunlardır: lamlar, tahta dil basacağı veya siman spatülü, fikzatif, cam kalemi, ataç ve klinik rapor.

Ağızdan sitolojik materyal toplanmasında en çok kullanılan araçlar, metal siman spatülü^(7,107,112), ıslatılmış tahta dil basacağı^(68,108,112,131), pamuk uçlu uygulayıcı^(57,58,74,103) ve küretlerdir^(48,117,126).

İlk üç aleti, daha çok hücre toplama yönünden inceleyen bir çalışmada, metal spatülün en fazla hücreyi topladığı saptanmıştır⁽¹⁰⁶⁾. Tahta dil basacağındaki^(23,106) ve pamuk uçlu uygulayıcıdaki^(106,117) pörözler ağızdan toplanan hücreler için retansiyon yeri oluşturmakta ve kazınandan daha az sayıda hücre lama aktarılabilir. Ayrıca, Bennet, dil basacağının doku yaralanmasına neden olacağını söylüyor⁽¹⁰⁾.

İşlemden önce hastanın adı, soyadı, simir tarihi ve örneğin alındığı bölge lamın bir ucuna cam kalemi veya elmas frez ile yazılır^(109,129).

Materyal elde etmek için mukoza yüzeyi aynı yönde birkaç kez kuvvetle kazınır^(83,95). Az miktarda kan preparatın boyanmasını⁽⁹⁵⁾ ve yorumunu^(95,129) fazlaca etkilemez. Materyal elde edildikten sonra hemen lama aktarılır ve slaytın orta üçlüsünde dairesel hareketle düzgün bir şekilde ve ince olarak yayılır^(1,128).

Toplanan materyal, hemen, ıslak olarak tespit edilmelidir^(6,67,81,96,103) Çünkü havada çabuk kurur; bunun sonucunda sitolojik görüntü değişir ve yorum zorlaşır. Frost, zaman kaybının önüne geçmek için simir alırken fikzatif kabının açılmasını ve lamın, kavanozun ağzına oturtulmasını öneriyor⁽¹⁰⁹⁾.

En çok kullanılan fikzatif, eşit miktardaki % 95 lik etil alkol ve eterden oluşan eter alkoldür^(67,83,96,106). Ballie, % 90 lık alkol, kloroform ve asetik asitten oluşan fikzatif solusyonunu önermektedir⁽⁶⁾. Boddington, fikzatif olarak % 3 lük asetik asit içeren eter alkölü kullandığını söylemektedir⁽¹⁴⁾. Ayrıca, saç spreyleri de fikzatif olarak kullanılabilir. Lama yayılan materyal kurumadan, spreylere, 1-2 saniye süre ile 15-20 cm uzaklıktan sıkılır. Saç spreylere, özellikle, simirler okunmak üzere başka yere posta ile gönderilecekse tercih edilir. Bu şekilde fikzasyondan sonra preparat 5-7 gün bozulmadan kalır⁽⁸⁶⁾. Sıvı fikzatiflerin yanıcı olmaları nedeni ile postalanmaları tehlikeli olabilir⁽¹⁰³⁾.

Fikzatif solüsyonu, geniş ağızlı ve buharlaşma yapmayacak şekilde kapanabilen cam kavanozlarda saklanır. Preparatların solüsyon içinde birbirine yapışmasına engel olmak için lamlara ataç geçirilebilir. Ancak, bu işlem sırasında lamın el kesiklerine neden olmamasına ve kırıl-

mamasına dikkat edilmelidir. Ataçlar ince bir krom tabakası ile kaplıdır. Sıvı fikzasyonda pek çok kez kullanılan ataçtaki metal açığa çıkar ve lam üzerine demir iyonlarını bırakır. Bunlar lam üzerine dağılarak boyama işlemini bozabilirler. Bu nedenle ataçlar fikzasyonda iki kezden fazla kullanılmamalıdır. Daha sonra yine kağıt atacı olarak kullanılabilirler⁽¹²⁷⁾.

Fikzasyondan amaç, hücrelerin boyanıncaya kadar bozulmadan kalmalarını sağlamaktır. Ayrıca, fikzatifler, hücrelerin boya almayan kısımları ile birleşerek onları boya alabilir duruma getirirler⁽⁸⁶⁾. Materyal, fikzatif içinde, en az 15-30 dakika kalmalıdır^(1,81,103,106). Hücreler, tespit solüsyonu içinde boyanma kaliteleri etkilenmeksizin haftalarca kalabilirler^(81,103,109). Ancak, Papanicolaou, bir hafta veya daha fazla süren fikzasyonların, hücrelerin boyanma reaksiyonunu etkilediğini söylüyor⁽⁷⁷⁾.

Lamlar fikzatif solüsyonu içine hemen ve dikkatli bir şekilde konulmalıdır. Çok hızlı bir şekilde bırakılan lamdan hücreler ayrılıp solüsyon içine dağılıbilir⁽¹⁰³⁾. Kavanoz, fikzasyon sonuna kadar hareket etmeyecek şekilde bekletilir. Bir kavanoza, mümkünse, yalnızca bir bölgeden veya lezyondan alınan simirler konulmalıdır. Farklı lezyonlardan ve kişilerden alınan materyalin aynı fikzatifte toplanması hatalı sonuçlara neden olabilir. İşlemden sonra tespit solüsyonu filtre edilmelidir^(18,124,127).

Lama aktarılarak, uygun bir biçimde tespit edilmiş hücrelerin özelliklerini mikroskopla daha rahat izlemek için boyama işlemi uygulanır. Sitolojik simirlerin boyanmasında yaygın olarak kullanılan teknik,

1941 de geliştirilen ve daha sonra modifiye edilen, Papanicolaou tekniğidir (77,78). Sitolojik tanı, genellikle, hücre çekirdeğinin morfolojik görüntüsüne dayanarak konur. Ayrıca çekirdek sitoplazma oranı da teşhiste rol oynar. Bu nedenle, hücrenin çekirdek ve sitoplazması net olarak görülmelerini sağlayacak şekilde boyanmalıdır. Böyle boyalara polikromik boyalar denir. Sitoplazma ince bir film gibi görülürken çekirdek tüm ayrıntıları ile izlenmelidir (85,19).

Hücre boyanmasının esası, hücre içinde renk alan kısımların bazı boyaları tutmaları ve yıkanmaya rağmen bırakmalarıdır. Hücrenin renk alan kısımlarına kromatin denir (85).

Hücrede en yoğun kromatin çekirdekte, DNA ile beraber bulunan protein de vardır. Bu kromatin asit karakterde olduğu için Hematoksilen gibi bazik boyalarla kuvvetle boyanır (85). Hemotoksilen suda hazırlanmış bir solüsyondur. Bu nedenle, ağızdan kazınıp lama fikse edilmiş hücreleri su seviyesine getirmek gerekir. Preparat derece derece %95 alkolden, % 85, %70, %50 alkole ve suya geçirilerek hematoksilen ile boyanmaya hazır hale getirilir. Böylece hücrelerin morfolojik özellikleri daha az zarara uğramış olur. Preparat fikzatiften alınıp doğrudan doğruya hematoksilen boyasına batırılırsa hücreler su alıp şişerler. Yorumları zorlaşır veya hatalı olabilir (85,27).

Hematoksilen içinde beş dakika tutulan hücreler boya ile dolar. Lam, solüsyondan çıkarılıp yıkandığında yalnızca özel çekiciliği olan kısımlar boyayı tutar. Karyoplazma ve sitoplazma, boyayı bırakarak aydınlık hale geçer. Çekirdek kromatini dışında sitoplazmada ve hücre

zarında da boya tutan kromatinler vardır. Bunlar RNA yapısındaki kromatinlerdir. Tüm sitoplazmada dağınık olarak bulunurken, hücre zarında yoğunlaşma gösterirler^(85,124).

Hematoksilen boyasından sonra, preparat su ile yıkanır. Bu işlemin amacı, hücre içine fazladan girmiş ve bunu zayıf bağla tutan kısımlardan boyayı uzaklaştırmaktır⁽⁸⁵⁾. Su ile yıkamadan sonra, bu olayı hızlandırmak için, boya solüsyonunun Ph sına karşıt bir yıkama solüsyonu seçilir. Hematoksilenin Ph sı 7 nin üzerinde olduğu için, preparat % 1 lik HCl-su eriyiğine bir iki kez batırılır. Sitoplazma aydınlanır ve boya almamış hale gelir. Sonuçta, bir bazik boya olan hematoksilenle boyanıp yıkanan preparatta DNA içeren çekirdek ince yapıları ve RNA içeren hücre zarı boyalı kalır^(85,124,127).

Hücre çekirdeği bu şekilde boyandıktan sonra sitoplazması kontrast boyalarla boyanır. Papanicolaou boya tekniğinde, hücre sitoplazması Orange Gelp (çeşitli tonlarda kırmızı) ve EA (çeşitli tonlarda mavi yeşil) ile boyanır^(85,117,118).

Her iki boya,hazırlanırken % 95 lik alkolde eritilmiş olduklarından hematoksilenden çıkarılıp yıkanmış preparat tekrar su, % 50, % 70, %80, ve % 95 lik alkolden geçirilir. Orange G ve EA ile boyanır. Alkolden ve ksilolden geçirilerek monte edilir. Ksilolden geçirmenin nedeni daha iyi aydınlanmayı sağlamaktır. Ayrıca, montaj işleminde kullanılan medya ksilolde eritilmiştir.Alkolde bozular. Bu nedenle preparattaki alkol uzaklaştırılmış ve yerini ksilol almış olmalıdır^(85,124).

Monte ederken, yani lamın üzerine lamel kapatırken araya Kanada Bâlzamı veya Permout gibi sentetik medyalar konur. Montajdan amaç hücre yüzeyini örten ve çeşitli kalınlıkta olan hava ortamını ve onun ışık kırıcı etkisini en aza indirmektir. Ayrıca boyanmış hücrelerin ortamdaki su buharı ile ilişkileri yok edilmiş olur⁽⁸⁵⁾. Montajda, lameller bir tepsiye dizilir ve bir çubukla yeteri kadar medya konur, sonra üzerlerine lamın hücreli yüzü kapatılır. Aksi yapılırsa yani medya lama konup lamel bunun üzerine kapatılırsa bir lamdan diğerine, çubuk aracılığı ile, hücre taşıma olasılığı belirmiş olur^(124,127). Monte edilmiş materyalin kuruması için en az 48 saat gereklidir. Bu zaman kaybının önüne geçmek için, Graham, pişirme tekniğini önermiştir⁽¹²⁷⁾. Monte edilen lam çok sıcak bir metal ısıtıcının üzerine konur ve medyada kabarcıklar oluşur oluşmaz alınır. Bir penset lameli köşesinden sabit tutarken diğeri lamel üzerinde kaydırılarak lam ve lamel arasındaki fazla medya dışarı çıkarılır ve ksilollü bir spançla silinir^(124,127). Bazı araştırmacılar preparatın beş dakika içinde okunabileceğini söylerken, diğerleri birkaç saat beklenmesini öneriyorlar^(85,127).

Dokulardan elde edilerek bir lam üzerine fikse edilen ve boyanan hücrelerin, bir zamanlar malignant potansiyeli olduğunu kanıtlamaya olanak yoktur. Ama, sitolojik ve histolojik preparatların karşılaştırılması, belirli hücresel özelliklerin, yalnızca kanser lezyonlarından elde edilen hücrelerde gözlemlendiğini ve benign lezyonlardan ve normal dokulardan elde edilen hücrelerde çok ender olarak bulunduğunu göstermiştir⁽⁸⁸⁾. Bu nedenle, aşağıdaki özellikleri gösteren hücreleri malign olarak kabul edebiliriz.

Papanicolaou, simirlerdeki malignansi kriterlerini şöyle özetlemektedir⁽⁷⁷⁾:

1. Çekirdekle ilgili değişiklikler
 - A. Çekirdek/sitoplazma oranının çekirdek lehine değişmesi.
 - B. Hiperkromaziye neden olacak şekilde kromatin içeriğinde artış olması.
 - C. Kromatin dağılımında bozukluk ve morfolojide değişme
 - D. Büyümüş ve sayıca artmış, bariz çekirdekçik
 - E. Çok çekirdeklilik
 - F. Anormal mitotik aktivite
 - G. Çekirdek zarında kalınlaşma
 - Ğ. Anormal vakuolizasyon ve çekirdekte solukluk veya rezorpsiyon gibi dejeneratif değişiklikler.
2. Sitoplazmik değişiklikler.
 - A. Değişen boyanma reaksiyonu
 - B. Atipik vakuolizasyon
 - C. Pigment granülleri, lökosit veya hücre sel artık gibi sitoplazmik inklüzyonlar.
3. Hücrenin genelindeki değişiklikler.
 - A. Hücrelerin normal boyutlarını aşan büyümeleri.
 - B. Atipik hücre formları, örneğin, fiber ve tadpole hücreleri
 - C. Dejeneratif veya nekrotik değişiklikler.
4. Hücrelerin kendi aralarındaki ilişkilerinde değişiklikler
 - A. Hücre ve çekirdeklerin uyumundaki kayıp

- B. Aynı kümedeki hücrelerde anisokaryosis ve anisositosis
- C. Hücrenin belirgin olan sınırlarındaki kayıp
- D. Karakteristik örneklerin oluşması,örneğin, rozet formasyonu

5. Dolaylı ölçütler:

Örneğin,histiosit ve kan elemanlarında artış

Bir sitopatolojistin tanıya varmada yararlandığı özellikler bunlarsa da bir simirin sınıflandırılması için bu değişikliklerin hepsinin birden görülmesi zorunlu olmadığı gibi, her anomali de eşit önemde değildir. Bir tane olan hücre veya anomali tanı için yeterli olmamaktadır⁽⁸⁸⁾.

Çekirdek sitoplazma oranı için Kasdon şu formülü önermektedir:

$$Ç/S : \frac{\text{Çekirdek çapı}}{\text{Sitoplazma yarıçapı}} \cdot (52) \quad \text{Sandler in önerdiği formül ise şöyledir :}$$

$$Ç/S : \frac{\text{Çekirdek çapı}}{\text{Hücre çapı}-\text{Çekirdek çapı}} \quad (123)$$

Sitolojik tanıda, Papanicolaou tarafından önerilen sınıflandırma sistemi şöyledir^(1,118).

Sınıf 1 Normal

Sınıf 2 Atipik, kanser tanısı yok

Sınıf 3 Malignansi için şüpheli fakat kesin değil

Sınıf 4 Kuvvetli malignansi şüphesi

Sınıf 5 Malignant

Amerika Birleşik Devletlerinde, 1959-1962 yılları arasında Veterans Administration Hastanelerinde 118194 hastada gerçekleştirilen bir oral ekfoliyatif sitoloji çalışmasında bu sınıflamanın biyopsi ile karşılaştırıldığında ki, doğruluk oranı şu şekilde bulunmuştur⁽¹²³⁾ :

Sınıf 1 sitolojik tanı % 0.7 \pm 0.7 olasılıkla kanserdir.

Sınıf 2 sitolojik tanı % 6.4 \pm 2.3 olasılıkla kanserdir

Sınıf 3 sitolojik tanı % 64.3 \pm 4.8 olasılıkla kanserdir.

Sınıf 4 sitolojik tanı % 95.8 \pm 2 olasılıkla kanserdir.

Sınıf 5 sitolojik tanı % 98.0 \pm 1.4 olasılıkla kanserdir.

Sınıf 4 ve 5 esas olarak kanser tanısı iken, sınıf 1 ve 2 benign tanılardır. Sınıf 3 simirler ise, hastanın sitolojik olarak izlenmesi gerektiğini veya biyopsi önerilebileceğini gösterir⁽¹²³⁾.

Biyopsi ile kıyaslandığında oral ekfoliyatif sitolojinin malign lezyonların tanısındaki avantajlarını şöyle sıralayabiliriz:

1. Kolay bir işlemdir, ender olarak kullanılan yüzeysel anestezi- nin dışında anesteziye ve cerrahi girişime gerek yoktur⁽⁵⁴⁾.
2. Az sayıda araç kullanılır⁽¹⁾.
3. İşlem için gerekli zaman diğer tekniklerden daha azdır^(54,68).
4. Hastada korku yaratmaz, ağrısız ve genellikle kansızdır^(96, 98,121).
5. Ucuz ve kolaydır^(6,11,54,98).
6. Hatalı negatif biyopsiler için bir kontrol görevi görür^(96,98).
7. Geniş lezyonlarda, biyopsi yerini saptamada yararlıdır^(11,98,130).
8. Radyoterapi almış hastaların izlenmesinde, biyopsi kontren- dike olduğunda, sitoloji yararlıdır^(26,96,130).

9. Biyopsinin gösterdiğiinden daha geniş bir doku bölgesinden hücreler verebilir⁽⁶⁾.
10. Biyopsiyi red eden hastalarda kullanılabilir^(26,68,130).
11. Cerrahi olarak zorluk gösteren bölgelerdeki (Ör: Posterior farinks) lezyonlarda kullanılabilir⁽¹¹⁾.
12. Cerrahi riskli hastalarda tercih edilir^(68,83).

Oral sitolojinin dezavantajlarını şöyle özetleyebiliriz:

1. Sitoloji ile kesin tanı elde edilemez. Pozitif sibir sonucu ile tedaviye başlamamalıdır. Kesin tanı için yinede biyopsi gereklidir. Negatif sibir, malignansi olasılığını yok etmez^(26,37,54,68).

2. Hiperkeratotik lezyonlarda değeri sınırlıdır^(11,130).

3. Mukozadan derin ve mukozanın sağlam olduğu lezyonlarda yüze- den yapılacak kazımlar hatalı sonuç verecektir^(54,68). Böyle durumlarda aspirasyon sitolojisi uygulanmalıdır⁽⁶⁴⁾.

4. Sitolojik preparatta hücrelerin anatomik ilişkileri kaybolmuştur.⁽¹¹⁾

5. Hasta, tanı için uygulanan işlemin sonucunu almaya gelmeyecek gibi bir izlenim uyandırdıysa, sitoloji değil, sütün atılacak biyopsi seçilmelidir. Bu durumda, hasta en azından dikişleri aldirmek için gelecektir^(11,83).

Silverman, seçimin biyopsi ve sitoloji arasında değil, hiçbir şey yapmamakla sitolojiyi uygulamak arasında olduğunu söylüyor⁽¹⁰³⁾.

Sitolojinin oral bölgedeki kullanımı daha çok mukozal malignant lezyonların saptanmasına yönelik olmuştur. Bir dişhekiminin sık olmasa

da karşılaşacağı en önemli hastalıklardan biri oral kanserdir⁽¹³⁾. Oral bölgedeki en yaygın kanser tipi karsinomadır^(19,128) ve bu bölgedeki kanserlerin %90-%95 ini oluşturur^(1,30,35). Kolaylıkla biyopsi alınabilecek bölgede olmasına karşın^(87,94,106) pek az oral kanser erken devrede saptanmaktadır^(49,90,95). Bunun nedeni başlangıç halindeki kanserin çok masum görünüşlü ve asemptomatik olması^(3,37,38,55,92) ve pek çok pratisyenin kendilerini yetersiz hissederek biyopsi almaktan çekinmeleri⁽⁹⁰⁾ veya gereksiz görmeleridir^(55,89,90,91). Ancak tanı konana kadar hiç bir lezyon masum değildir⁽⁸²⁾. Ayrıca oral bölgedeki kanserlerin saptanması sorumluluğu ve şansı dişhekimlerine aittir^(20,36,39).

Oral kansere, genellikle, yaşlı kişilerde rastlanır^(40,73,111). Bunun nedeni, senil dokuların kansere uygun olması değil, dokuların karsinogenik uyarana daha uzun süre maruz kalmasıdır⁽⁴⁰⁾. Dünyadaki yaşlı nüfusun artmasına bağlı olarak oral kanser oranında da artma beklenebilir^(30,40,111). İlerlemiş oral kanserin tedavisinin zorluğu^(30,81,90) nedeni ile erken tanı hastanın sağlığı ve hekimin başarısı için gereklidir^(89,121).

Sitolojik simirler, oral kanserler dışında ağızda görülen pek çok nonmalignant hastalıkta teşhise yardımcı olurlar.

Herpes Simpleks ve Zoster hastalıkları benzer sitolojik görüntü oluştururlar. Ayrıca, Rekürrent ve Akut Primer Herpes Simpleks in sitolojik bulgularının aynı olduğu söylenmektedir^(25,26,46). Tutulmuş hücreler kolaylıkla tanınabilir. Çekirdek şiş ve çok sayıda olabilir ve buzlu cam görüntüsü vardır. Bir hücrede 20 veya daha fazla loblu çekirdek gözlemlenebilir. Loblar bazen o kadar sıkıştıktır ki karnıbahar görüntüsü

verebilir. Çekirdek dejenere oldukça boyanmaya karşı çekiciliği azalır. Sitoplazma şiştir ve hücrenin bu artmış büyüklüğü için balon dejenerasyonu deyimi kullanılır (27,30,62).

Deri lezyonları oluşmadan bir veya iki yıl önce ağızda belirti verebildiğinden Pemfigus unerken tanısı mümkün olabilmektedir. Kesin tanı için biyopsi gerekliliğine rağmen simirlerde akantolitik Tzank hücrelerinin varlığı ayırıcı tanıda önemli rol oynar. Çekirdek hiperkromatiktir ve çekirdek sitoplazma oranı çekirdek lehine artmıştır. Hücrelerin büyüklükleri üniformdur. Sitoplazma siyanofiliktir. Perinükleer haleler gözlenir (26,27,65,97).

Hereditör özellik gösteren Darier-White Hastalığında vakaların %50 sinde müköz membranlar tutulur. Simirlerde çekirdeksiz veya piknotik çekirdekli hücreler vardır. Hastalığın gelişmesinin erken devresinde "corps ronds" adı verilen hücreler tipiktir. Parabazal hücreler, bazan "leafing out" adı verilen karakteristik örneği oluştururlar (65).

Darier-White Hastalığında ve Hereditör Bening Intra Epitelial Diskeratozis de hücre içinde hücre görüntüsü ve White Sponge Nevus da hücre sitoplazmasının eozinofilik kondenzasyonu karakteristiktir. Ancak bu değişikliklere ışınlanmış hücrelerde ve kanser kemoterapisi alan hastalarda da rastlanabilir (30, 102).

Oral sitoloji, radyoterapi almış hastaların izlenmesinde kullanılırken normal ve malignant hücrelerdeki radyasyona bağlı değişiklikler iyi bilinmelidir.

Umiker, radyasyonunun benign ve malign epitel hücrelerinde büyüme neden olduğunu söylemektedir. Tedaviden sonra malign ve benign hücrelerde çok çekirdeklilik oluşmaktadır. Benign hücrelerdeki çok çekirdeklilik ayna görüntüsü gibi birbirinin benzeri iken malign hücrelerde değişik şekillerdedir. Malign hücrelerdeki değişikliklerin en önemlisinin vakuolizasyon olduğu belirtiliyor⁽¹¹⁸⁾.

Bir başka çalışma, radyoterapi tamamlandığı anda alınan simirlerin rezidüel neoplazm varlığını saptamada pek yararlı olmadığını göstermiştir. Tedaviden bir kaç hafta sonra alınan simirler ise, biyopsi ile uygunluk göstermiştir⁽¹¹⁹⁾.

Silverman ve Sheline, eksfoliyatif sitoloji ile klinik olarak henüz belli olmayan rekürenslerin yakalanabileceğini söylüyorlar⁽¹⁰⁴⁾.

Umiker, normal hücrelerdeki radyasyon değişikliklerini şöyle sıralıyor; çekirdek ve hücrede büyüme, sitoplazmada vakuolizasyon, çekirdek anomalileri ve çok çekirdeklilik⁽¹²⁰⁾. Sitoplazmik granüllerin oluşmasında sık görülen bir bulgudur⁽⁸⁰⁾.

Kemoterapi alan kanserli hastaların ağızlarında bakteriyemiye neden olabilecek ülseratif lezyonlara rastlanabilmektedir. Böyle hastalarda, hücresel düzeyde, morfolojik değişiklikler de rapor edilmiştir^(71,102).

Kanseri somatik hücrelerin kontrol edilemeyen çoğalması olarak tanımlayabiliriz⁽⁴⁴⁾. Kemoterapi, kanser tedavisinde, özellikle 1940 lardan sonra araştırılmaya ve kullanılmaya başlanmıştır^(2,24,61). Bu ilaçlar esas olarak nükleik asit biyosentezini ve fonksiyonlarını etkileyerek,

sonuçta, hücre bölünmesini durdururlar⁽²⁾. Bazı fare lösemilerinde, kanser hücrelerinin asparagin sentezi yapamadıklarını ve gelişmek için normal hücrelerden faydalandıklarını bildiren raporlara rağmen, bugün henüz, kanser hücresi ile normal hücre metabolizması arasında kalitatif bir fark bulunamamıştır ve farkın kantitatif olduğu söylenmektedir^(44, 53,61).

Kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçların en önemli sakıncaları kanser hücreleri ile beraber testis epiteli, barsak ve ağız epiteli, kemik iliği, kıl follikülü ve fetüsteki normal hücreleri de, değişen derecelerde etkilemeleridir⁽⁴⁴⁾.

Antineoplastik ilaçların etki mekanizmalarında ve dolayısı ile kullanımlarında hücre siklusunun dönemleri önem kazanır^(53,61).

G₁, hücrede sentez ile ilgili enzimlerin yapıldığı dönemdir. DNA miktarı normaldir.

S, DNA sentezi yapılan dönemdir. DNA miktarı iki katına çıkmıştır. Hücre en etkin dönemdedir ve antimetabolik ilaçlara çok duyarlıdır.

G₂, özel RNA ların ve proteinlerin sentez edildiği mitozaya hazırlık dönemidir.

M, hücrenin bölünme dönemidir. Metabolik aktivite çok az veya yoktur.

Hücre siklusundaki etki mekanizmalarına göre antineoplastik ilaçları şu şekilde sınıflandırabiliriz⁽²⁾:

1. DNA yı etkileyip, DNA nın eşlenmesini bozan ilaçlar;
 - a. Alkile edici ajanlar (mitomisin ve porfiromisin dahil)
 - b. Daunomisin ve adriamisin
 - c. Bleomisin
2. DNA yı etkileyip RNA ya bilgi aktarımını engelleyen ilaçlar;
 - a. Aktinomisin
 - b. Antrasiklinler (daunomisin, adriamisin, nagalamisin, sinerubin)
 - c. Kromomisin (mitramisin, olivomisin)
 - d. Mirasil D
 - e. Bleomisin
 - f. Bazı alkile edici ajanlar
 - g. Kamptotesin
3. Aldatıcı bir şekilde DNA yı etkileyen ilaçlar;
 - a. Bromodeoksiüridin
 - b. İyododeoksiüridin
 - c. Triflorotimidin.
 - d. Sitozin arabinozid
 - e. Tiyoguanin
4. DNA sentezini engelleyen ilaçlar;
 - a. Metotoraksat
 - b. Sitozin arabinozid
 - c. 5-Florourasil, FUDR, triflorotimidin
 - d. Hidroksiüre

5. Benzer şekilde RNA ile etkileşmeye giren ilaçlar;
 - a. 8-Azoguanin
 - b. 5-Florourasil
 - c. Sitozin arabinoz
6. RNA sentezini engelleyen ilaçlar;
 - a. 6-Merkaptopürin ve tiyoguanin
 - b. 8-Azoguanin
 - c. Kordisepin
 - d. Poli l-poli C
 - e. Metotoraksat
 - f. Azaserin ve DON
7. Bir aminoasitin kullanımını durduran ilaçlar;
 - a. L-Asparaginaz

Sitostatik olarak kullanılan ve bir folik asit antagonisti olan metotoraksat, folinik asit oluşumuna engel olur. Bu bileşiğin eksikliğinde urasil timine dönüşemez. Timin yetersiz olunca, DNA metabolizması bozulur⁽⁶¹⁾. Metotoraksat ayrıca, RNA sentezinide bozar. Epitel hücrelerinde büyümelere ve vakuolizasyonlara neden olur^(2,43).

Endoksan gibi alkile edici ajanlar, hücrede DNA yı bozarak etkili olurlar. Bu etkileri, radyasyonun DNA üzerine olan etkisine benzediğinden böyle ilaçlara radyomimetik ilaçlar da denir⁽⁶¹⁾. X-ışınları DNA sentezini bozarken, RNA etkilenmez^(53,116,125). Bu hücrelerde RNA ve protein sentezi devam ettiğinden çekirdek ve sitoplazmada hipertrofi olur.

Bir pirimidin antagonisti olan 5-Florourosil, timin sentezini, dolayısı ile DNA yapımını bozar. RNA ve protein sentezi devam eder^(2,17). Bleomisin ve Onkovin mitozda etkili olurlar⁽⁴³⁾.

Bu çalışmadaki amacımız, kanserli hastalarda, kemoterapinin oral mukozaya etkisini eksfoliyatif sitoloji tekniği ile araştırmak olmuştur.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda, Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Bölümünde kanser tanısı konmuş ve kemoterapi planlanmış 10 hasta incelendi. Hastalardan tedavi öncesi ve sonrasında elde edilen oral simirler Sitoloji Bölümünde boyanarak incelendi. Hastaların dördü erkek, altısı kadın idi (Tablo 1). Ayrıca, kansersiz 7 kişi kontrol grubu olarak incelendi.

S/NO	ADI-SOYADI	DOSYA NO	YAŞ	CİNSİYET	TANI	ALINAN İLAÇ
1	Z.Ö.	1384972	43	K	Meme Ca Akciğer M	Metotoraksat 5 FU Endoksan
2	M.B.	1386368	57	K	Meme Ca Akciğer M	Endoksan
3	H.B.	2503	27	E	Testis Karyo- epitelyoması	Bleomisin Vinkristin
4	F.B.	696373	60	K	Meme Ca	Metotoraksat 5 FU, Endoksan
5	R.İ.	1133198	58	K	Meme Ca	Metotoraksat
6	Z.B.	1508733	53	K	Meme Ca	Metotoraksat 5 FU
7	M.G.	438246	54	E	Rektum Ca	5 FU
8	D.Ç.	1512307	35	E	Göğüs duva- rında adeno Ca	Metotoraksat 5 FU Endoksan
9	Z.A.	1378387	40	K	Malign Melanoma	Endoksan
10	A.D.	1449947	4	E	AML	Onkovin sitozar

TABLO: 1- Araştırmaya konu olan hastalar.

Oral simirler kemoterapiden önce ve bir hafta sonra; dil, dudak, dişeti, yanak, dilaltı ve damak olmak üzere altı bölgeden alındı. Önce, ağız içi yumuşak dokuları gözden geçirildi ve simir bölgeleri için klinik olarak normal görülen sahalar seçildi. Enflamasyonlu ve ülsere bölgelerden alınan simirler, sitolojik görüntüde olabilecek değişiklik nedeni ile, ölçümlere katılmadı. Simir alımında metal siman spatülü kullanıldı. Dudak simirleri alt dudaktan, dişeti simirleri ise alt ve üst ön bölgelerden elde edildi. Yanak simirleri, oklüzal düzlem seviyesinin yaklaşık 1 cm üzerinden elde edildi. Damakta ise molar premolar dişler ile sutura palatina media arasındaki bölge kazındı. Dilde dorsal yüz kazındı. Dilaltı simirleri ise dilaltı ile ağız tabanının birleşim bölgesinden elde edildi.

Yanak ve dudaktan yapılan kazımalarda ağız dışından bir elle destek sağlanması gerekirken, dişeti ve damakta dokuların hareketliliği nedeni ile böyle bir işlem uygulanmadı. Özellikle kemoterapiden sonraki simirleri elde ederken, doku yaralanmalarına neden olmamak için sert kazımalardan kaçınıldı.

Simir alımından önce lamlara, cam kalem veya elmas frez ile hastanın adı, soyadı, tarih ve kazıma bölgesi yazıldı. Sonra, spatül mukoza yüzeyine birkaç kez sürüldü ve toplanan materyal lam üzerine yayıldı.

Lamlar, hemen % 95 lik eter alkol içine konuldu ve yaklaşık 30 dakika tespit edildi. (Resim 1).



Resim 1. Simir almada kullanılan gereçler.

Lamlar, daha sonra, Papanicolaou boyası ile boyandı. (Resim 2)



Resim 2. Simirlerin boyanmasında kullanılan Papanicolaou seti

Sitoloji Bölümünde uygulanan boyama safhaları şöyledir:

%85 alkol 4 kez batırıldı.

%70 alkol 4 kez batırıldı.

%50 alkol 4 kez batırıldı.

su 4 kez batırıldı.

Hematoksilen 1.5-2 dakika

Çeşme suyunda yıkandı.

%1 HCL bir kez batırıldı.

Çeşme suyuna dört kez batırıldı.

Doymuş lityum karbonat 6 dakika

%50 alkol 4 kez batırıldı.

%70 alkol 4 kez batırıldı.

%85 alkol 4 kez batırıldı

%95 alkol 4 kez batırıldı.

Orange G 5 dakika

%95 alkol 4 kez batırıldı.

%95 alkol 4 kez batırıldı.

EA 65 on dakika

%95 alkol 4 kez batırıldı.

%95 alkol 4 kez batırıldı.

Absolü alkol 4 kez batırıldı.

Absolü alkol 4 kez batırıldı.

Alkol-ksilol 4 kez batırıldı.

Ksilol 4 kez batırıldı.

Ksilol 4 kez batırıldı.

Boyama işleminden sonra, lamalar, pişirme tekniği ile monte edildiler.

Simirlerin okunmasında Ernst Leitz Wetzlar markalı trinoküler ışık mikroskobu kullanıldı. Hücreler 10 luk oküler ve 10 luk ve 40 lık objektifler ile incelendi. İnce detay için yağ objektifi kullanıldı (Resim 3).



Resim 3. Simirlerin okunduğu trinoküler ışık mikroskobu.

Simirler önce 10x1.25x10 luk büyütme ile dikkatli bir şekilde tarandı. Şüpheli hücreler, düşük büyütmede, çini mürekkebine batırılmış

divit kalemi ile nokta konularak belirlendi. Daha sonra bu hücreler tartışıldı. Ölçüm işlemine geçildiğinde okülerin biri çıkarılarak yerine mikrometre takıldı. Simir alınan her bölge için, lamelin herhangi bir yerinden başlamak üzere bükülmemiş ve kıvrılmamış 10-15 hücre ve çekirdekleri ölçüldü. Ortalamaları alındı. Çekirdek ve hücrenin oval olduğu durumlarda, çekirdek ve hücredeki uzun ve kısa eksenler ayrı ayrı ölçüldü. Böylece dört ölçüm yapılmış oldu. Kısa ve uzun eksen ölçümleri hem ayrı ayrı hemde ortalamaları alınarak kaydedildiler. Yuvarlak hücre ve çekirdek birer kere ölçüldü.

Ölçümlerde, Olympus firmasının - WHK 10x/20L markalı mikrometresi kullanıldı. Bu mikrometrede 100 eşit parçaya ayrılmış 1 cm lik bir çizgi mevcut olup 10x1.25x40 lık büyütmede iki birim arası iki mikrondur (Resim 4).

Parabazal, bazal hücreler ve tükürük bezi hücreleri çalışmaya katılmadı; yalnızca yüzeysel epitel hücreleri ölçüldü. Çekirdek sitoplazma oranı için;

$$Ç/S = \frac{\text{Çekirdek çapı}}{\text{Hücrenin çapı} - \text{Çekirdek çapı}} \text{ formülü kullanıldı.}$$

Çalışmamızdaki istatistikî sonuçlar Hacettepe Üniversitesi Beytepe Kampüsü Bilgi İşlem Merkezi nde değerlendirildi.

Mikroskopik fotoğraflar Hacettepe Üniversitesi Foto Film Merkezi ndeki Ernst Leitz Wetzlar markalı mikroskopta ve 10x10 ile 10x25 lık büyütmelerle elde edildi.



Resim 4. Hücre ve çekirdeklerin ölçümünde kullanılan oküler mikrometre.

BULGULAR

Yedi kişilik normal gruptan elde edilen bulgular Tablo 2 de gösterilmiştir.

Kazıma Bölgesi	H_1^N	H_2^N	C_1^N	C_2^N	H_0^N	C_0^N	C^N/S^N
Dişeti	32.90	42.09	5.87	8.05	37.50	6.95	0.22 (1/4.5)
Damak	34.36	46.11	5.76	7.42	40.22	6.59	0.19 (1/5.2)
Yanak	38.81	52.29	5.43	7.91	45.55	6.67	0.16 (1/6.2)
Dudak	40.12	52.37	5.64	8.05	46.24	6.84	0.17 (1/5.8)
Dil	35.98	51.28	4.69	7.26	43.65	6.01	0.15 (1/6.6)
Dilaltı.	36.18	47.63	5.15	7.48	41.90	6.33	0.17 (1/5.8)
Genel A- ğız Or- talaması	36.48	48.79	5.41	7.69	42.63	6.56	0.17 (1/5.8)

Tablo 2: Kontrol grubundan elde edilen değerler gösterilmektedir.

Çekirdek sitoplazma oranı dışındaki tüm değerler mikron olarak verilmiştir.

H_1 = Hücrenin kısa çapı

H_2 = Hücrenin uzun çapı

C_1 = Çekirdeğin kısa çapı

C_2 = Çekirdeğin uzun çapı

H_0 = Hücresinin ortalama çapı

$$\frac{H_1 + H_2}{2}$$

C_0 = Çekirdeğin ortalama çapı

$$\frac{C_1 + C_2}{2}$$

C/S = Çekirdek sitoplazma oranı

N = Normal

Kanserli hastalardan tedavi öncesi ve sonrasında elde edilen bulgular Tablo 3 de gösterilmiştir.

Damaktan, tedavi öncesi ve sonrasında elde edilen değerlerin istatistiki karşılaştırılmasında, çekirdek sitoplazma oranları ve hücre kısa çapları arasındaki fark önemsizken ($P > 0.05$) diğer tüm değerler arasındaki farklar önemli idi ($P < 0.05$).

Aynı bölgede, tedavi öncesinde elde edilen bulguların normal değerler ile karşılaştırılmasında fark önemsiz iken ($P > 0.05$), tedavi sonrası değerlerin normale karşılaştırılmasında çekirdek sitoplazma oranı dışındaki değerler arasındaki farklar önemli idi ($P < 0.05$).

Yanak ve dilaltından, tedavi öncesi ve tedavi sonrasında elde edilen bulguların karşılaştırılmasında çekirdek ve sitoplazma oranları arasındaki fark önemsiz ($P > 0.05$) ve diğer tüm değerler için önemli idi ($P < 0.05$).

Aynı bölgelerde, tedavi öncesi ve normal değerlerin karşılaştırılmasındaki farklar önemsiz idi ($P > 0.05$). Tedavi sonrası ve normal değerler karşılaştırıldığında, çekirdek sitoplazma oranları arasındaki

fark önemsiz ($P > 0.05$) ve tüm diğer değerler arasındaki farklar önemli idi ($P < 0.05$).

Dildeki tedavi öncesi ve tedavi sonrası bulgular karşılaştırıldığında çekirdek-sitoplazma oranları arasındaki fark önemsiz ($P > 0.05$) ve diğer değerler arasındaki farklar önemli idi ($P < 0.05$).

Dilde tedavi öncesi değerlerin normale karşılaştırılmasında çekirdek kısa çaplarındaki fark önemli olarak bulundu ($P < 0.05$). Diğer değerler arasındaki farklar önemsizdi ($P > 0.05$).

Aynı bölgede, tedavi sonrasında elde edilen değerlerin normale karşılaştırılmasında çekirdek kısa, uzun ve ortalama çaplarındaki farklar önemli ($P < 0.05$), diğer değerler arası farklar önemsizdi ($P > 0.05$).

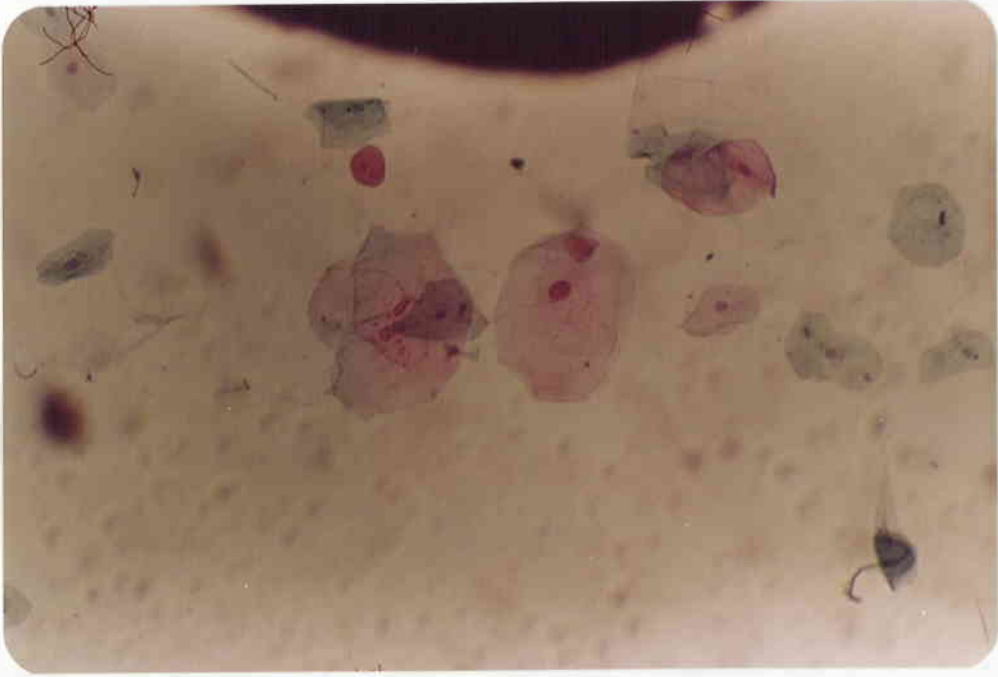
Dişetinde, tedavi öncesi ve sonrasında elde edilen değerlerin karşılaştırılmasında çekirdek uzun çapları ve çekirdek sitoplazma oranlarındaki farklar önemli iken ($P < 0.05$) diğer değerler arası farklar önemsizdi ($P > 0.05$).

Aynı bölgede, tedavi öncesi ve normal değerlerin karşılaştırılmasında farklar önemsiz iken ($P > 0.05$), tedavi sonrası ve normal değerlerin karşılaştırılmasında çekirdek uzun ve ortalama çapları ve çekirdek sitoplazma oranları arasındaki farklar önemsiz ($P > 0.05$), diğer değerler arası farklar önemliydi ($P < 0.05$).

Dudaktan elde edilen tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılmasında hücrelerin uzun çapları ve çekirdek sitoplazma oranları arasındaki fark önemsiz iken ($P > 0.05$), diğer değerler arasındaki farklar önemliydi ($P < 0.05$).

Bu bölgede, tedavi öncesi ve sonrası değerler normal değerler ile karşılaştırıldığında farklar önemsiz idi ($P > 0.05$).

Kazıma yapılan her bölgede büyümüş çekirdek ve hücrelere rastlandı. (Resim 5).



Resim 5. Kanser kemoterapisinden sonra görülen büyümüş hücreler.
(Papanicolaou boyası 10x10).

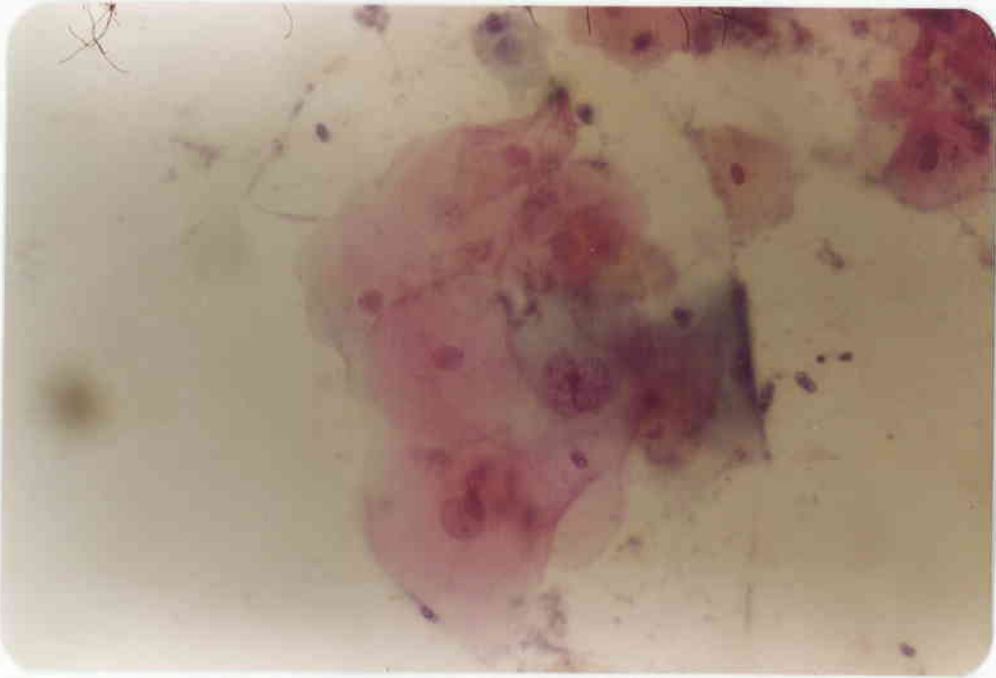
T e d a v i Ö n c e s i

T e d a v i S o n r a s ı

Simir Bölgesi	H ₁	H ₂	C ₁	C ₂	H ₀	Ç ₀	Ç/S	H' ₁	H' ₂	C' ₁	C' ₂	H' ₀	C' ₀	Ç' /S'
Dişeti	36.02	47.79	6.46	8.43	41.92	7.44	(1/4.7) 0.21	41.78	54.67	6.80	8.67	48.13	7.73	(1/5.2) 0.19
							Boyut artışı	%15.9	%14.3	%5.2	%2.8	%14.8	%3.8	
Damak	37.36	48.19	6.36	7.69	42.81	7.01	(1/5.2) 0.19	40.39	54.10	7.49	8.96	47.26	8.22	(1/5) 0.20
							Boyut artışı	%8.1	%12.2	%17.7	%16.5	%10.39	%17.2	
Yanak	41.12	56.21	6.04	8.01	48.67	7.02	(1/6.2) 0.16	46.62	63.59	7.19	9.37	55.15	8.28	(1/5.8) 0.17
							Boyut artışı	%13.4	%13.1	%19.0	%16.9	%13.3	%17.9	
Dudak	38.75	52.54	5.79	8.02	45.64	6.90	(1/5.8) 0.17	43.51	57.29	6.83	9.07	50.06	7.95	(1/5.2) 0.19
							Boyut artışı	%12.2	%9.0	%17.9	%13.0	%9.6	%15	
Di1	35.89	48.31	5.62	7.76	42.09	6.68	(1/5.5) 0.18	39.90	56.23	6.09	8.59	48.05	7.34	(1/5.8) 0.17
							Boyut artışı	%11.1	%16.3	%8.3	%10.0	%14.2	%9.8	
Dilaltı	37.59	49.71	5.97	8.13	43.65	7.05	(1/5.2) 0.19	43.57	57.30	7.28	9.20	50.49	8.23	(1/5.2) 0.19
							Boyut artışı	%15.9	%15.3	%21.9	%13.1	%15.6	%16.7	
Genel Ortalama	37.79	50.44	6.04	7.99	44.12	7.01	(1/5.5) 0.18	42.59	57.24	6.95	8.98	49.87	7.96	(1/5.2) 0.19
							Boyut artışı	%12.7	%13.4	%15.0	%12.3	%13.0	%13.5	

Tablo 3: Kanserli 10 hastadan elde edilen değerleri göstermektedir. Bu tabloda da çekirdek sitoplazma oranı dışındaki tüm değerler mikron olarak verilmiştir.

Simirlerde, ayrıca, atipik çekirdekler de gözlendi (Resim 6).



Resim 6. Kemoterapiden sonra çekirdekte gözlenen atipi
(Papanicolaou boyası 10x25).

Tedavi Sonrası	Normal	
H_1^A (42.59)	H_1^N (36.48)	$P < 0.05$ fark önemli
H_2^A (57.24)	H_2^N (48.79)	$P < 0.05$ fark önemli
C_1^A (6.95)	C_1^N (5.41)	$P < 0.05$ fark önemli
C_2^A (8.98)	C_2^N (7.69)	$P < 0.05$ fark önemli
H_0^A (49.87)	H_0^N (42.63)	$P < 0.05$ fark önemli
C_0^A (7.96)	C_0^N (6.56)	$P < 0.05$ fark önemli
$C^A/S^A(0.19)$	$C^N/S^N(0.17)$	$P > 0.05$ fark önemsiz

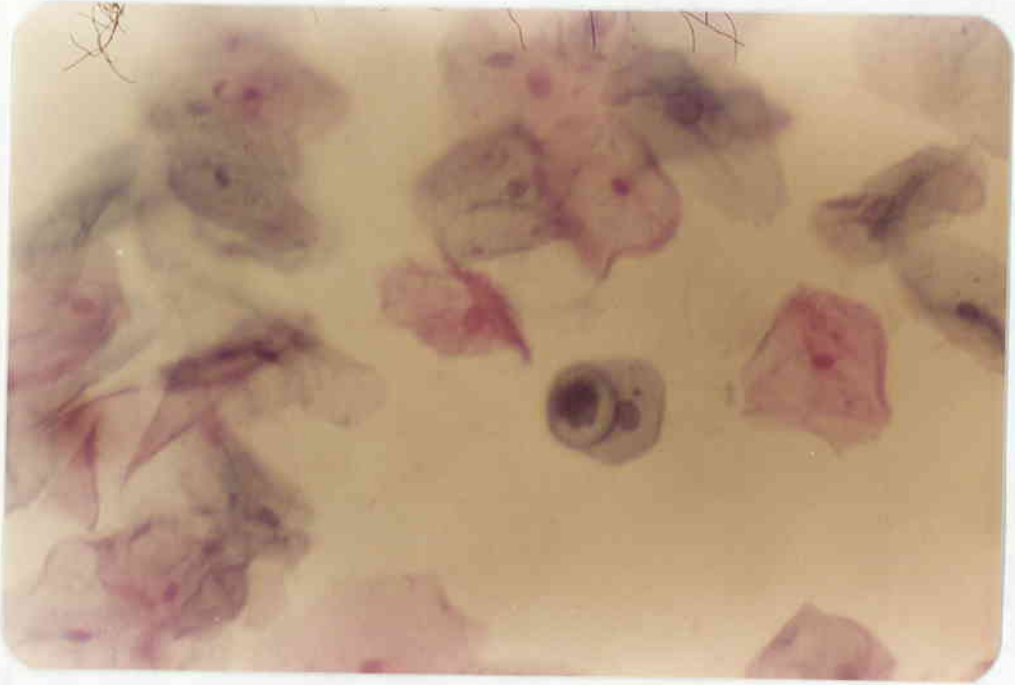
İncelenen 10 hastanın 6 sının tedavi sonrası simirlerinde değişik bölgelerde ve değişen sayılarda hücre içinde hücre ve epiteliyal inci gözlendi (Resim 7-8).

Tüm ağız mukozasından elde edilen tedavi öncesi ve sonrası bulgularının karşılaştırılması şöyledir.

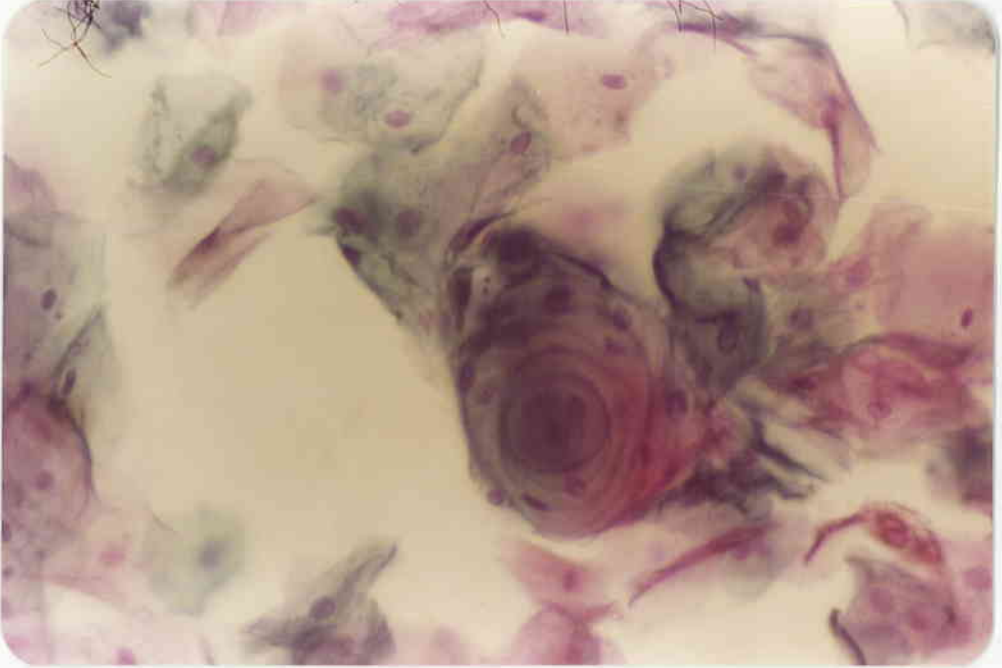
Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
H_1 (37.79)	H_1' (42.59)	$P < 0.05$ fark önemli
H_2 (50.44)	H_2' (57.24)	$P < 0.05$ fark önemli
C_1 (6.04)	C_1' (6.95)	$P < 0.05$ fark önemli
C_2 (7.99)	C_2' (8.98)	$P < 0.05$ fark önemli
H_0 (44.12)	H_0' (49.87)	$P < 0.05$ fark önemli
C_0 (7.01)	C_0' (7.96)	$P < 0.05$ fark önemli
C/S (0.18)	C'/S (0.19)	$P > 0.05$ fark önemsiz

Tedavi öncesi ve sonrası oral mukoza bulgularının normalle karşılaştırılması şöyledir:

Tedavi öncesi	Normal	
H_1 (37.79)	H_1^N (36.48)	$P > 0.05$ fark önemsiz
H_2 (50.44)	H_2^N (48.79)	$P > 0.05$ fark önemsiz
C_1 (6.04)	C_1^N (5.41)	$P < 0.05$ fark önemli
C_2 (7.99)	C_2^N (7.69)	$P > 0.05$ fark önemsiz
H_0 (44.12)	H_0^N (42.63)	$P > 0.05$ fark önemsiz
C_0 (7.01)	C_0^N (6.56)	$P < 0.05$ fark önemli
C/S (0.18)	C^N/S^N (0.17)	$P > 0.05$ fark önemsiz



Resim 7. Kemoterapiden sonra 6 hastada görülen hücre içinde hücre yapısı (Papanicolaou boyası 10x25).



Resim 8. Tedaviden sonra 6 hastada görülen epiteliyal inci yapısı (Papanicolaou boyası 10x25).

TARTIŞMA

Kanser kemoterapisinin oral mukozaya etkisini araştırdığımız bu çalışmada, önce, normal sitolojik simirdeki hücreleri inceledik.

Hopp a göre, oral simirdeki en büyük hücreler 100μ , çekirdekler ise 10μ dur⁽⁴⁷⁾. Ancak, yazar, simirleri hangi bölgeden elde ettiğini belirtmiyor. Ayre, gözlediği en büyük normal hücrenin $125-140 \mu$ olduğunu ve yanak mukozasından elde ettiğini söylüyor⁽⁴⁾. Monto ya göre, hücrede uzun çap $30-55 \mu$, uzun çekirdek çapı ise $4-8 \mu$ dur⁽¹²⁾. Williamson, en büyük yüzeysel hücrelerin $60-70 \mu$ olduğunu ve ender olarak 100μ u geçtiğini belirtmektedir⁽¹²⁹⁾.

Goldsby, ortalama hücre büyüklüğünü $60-65 \mu$, çekirdek büyüklüğünü $8-12 \mu$ olarak bulmuştur^(41,42). Boddington ise, normal hücre büyüklüğünün $20-80 \mu$, çekirdek büyüklüğünün $5-13 \mu$ olduğunu belirtiyor⁽¹⁴⁾.

Hücre ve çekirdek değerlerindeki bu değişkenlik, ağzın, değişik bölgelerindeki fonksiyon ve yapı farkları nedeni ile normal olarak kabul edilmelidir.

Bizim bulgularımıza göre ise ağız mukozasındaki hücre büyüklüğü $37.50 - 45.55 \mu$ arasında ve ortalama 42.63μ dur. Çekirdek büyüklüğü ise $6.01 - 6.95 \mu$ arasında ve ortalama 6.56μ dur. Bu çalışmada

gözlediğimiz en büyük hücre 70 μ du ve dudak mukozasında rastladık. En büyük çekirdek 11 μ du. Bu çekirdeği dilaltından elde edilen simirde gözledik. Kontrol grubundan elde ettiğimiz bulgularla, literatürdeki bulgular arasında bir uyum olduğunu söyleyebiliriz.

Goldsby⁽⁴²⁾, normal hücrelerdeki çekirdek sitoplazma oranını 1/6, Monto⁽⁷²⁾ ise 1/7 veya 1/8 olarak belirtiyorlar. Ancak, Monto nun araştırması uzun çaplara göre yapılmıştır. Bizim bulgularımızdaki çekirdek sitoplazma oranı ise 1/6 dır.

Çalışmamızda çekirdek büyüklüğünün en fazla olduğu bölge dişeti idi. Burası, aynı zamanda, hücre büyüklüğünün en küçük olduğu bölge idi. Benzer şekilde, hücre büyüklüğünün en fazla olduğu bölgelerden biri olan dilde, çekirdek en küçük büyüklükte idi. Dolayısı ile, çekirdek sitoplazma oranı dişetinde en büyük (1/4.5), dilde ise en küçük (1/6.6) olarak bulundu.

Keratinize bölgeler olan dişeti ve damak bölgelerini karşılaştırdığımızda; dişetinde çekirdek çapı en büyük olarak bulunurken, damaktaki çekirdek büyüklüğü, dudak ve yanaktan sonra geliyordu.

Boen⁽¹⁶⁾, Boddington⁽¹⁵⁾, ve Monto⁽⁷²⁾ normal oral hücrelerin çekirdeklerinin oval olduğunu söylerken, Goldsby⁽⁴²⁾, yuvarlak olarak belirtiyor.

Çalışmamızda, kontrol grubunda ,ağızdan elde edilen hücre ve çekirdekler çoğunlukla ovaldi. İnceleme yapılan her bölgede, hücre ve çekirdeklerin kısa ve uzun eksenleri arasında istatistiki olarak önemli

farklar elde edildi ($P < 0.05$). Bulgularımız Goldsby nin görüşleri ile uyumsuzken, Boen, Boddington ve Monto nun gözlemleri ile uygunluk göstermektedir.

Nieburgs ve arkadaşları, başka bölgelerinde kanserli hastaların yanak mukozalarından elde ettikleri hücreleri feulgen boyası ile incelemişler ve buldukları değişiklikleri şöyle özetlemişlerdir; çekirdek büyüklüğünde artma ve çekirdek zarında devamsızlık. Yazarlar, bu değişikliklerin, hücrelerin mitotik fonksiyonlarındaki bir değişikliği gösterdiği sonucuna varmışlardır⁽⁷⁶⁾.

Ancak, bu çalışmadaki simirlerin bir kısmı havada kurutulup sonra boyanmıştır. Bu nedenle, devamlı olmayan çekirdek zarı bir artifakt olabilir⁽⁶⁰⁾.

Selbach ve von Haam, benzer şekilde, ağızlarından başka yerde kanserli hastaların yanak simirlerini Papanicolaou boyası ile incelediklerinde aynı sonuçları elde edemediler⁽⁹⁶⁾. Montgomery ve von Haam, oral kanserli hastaların ağızlarında tutulmamış bölgelerden elde ettikleri simirleri normal kişilerin simirleri ile karşılaştırdıklarında niteliksel bir değişiklik bulamadıklarını belirtmektedirler⁽⁷⁰⁾. Ancak bu araştırmacılar, çalışmalarında hücre ölçümleri yapmamışlardır.

Bizim çalışmamızda ise, kanserli hastalardan tedavi öncesinde elde edilen simirlerin normal simirlerle karşılaştırılmasında, bir bölge dışında tüm bölgelerde istatistiki olarak önemsiz farklar elde edildi ($P > 0.05$). Yalnızca, dildeki hücrelerin kısa çaplarında, normal ve tedavi öncesi grup arasında önemli bir fark vardı ($P < 0.05$). Ayrıca,

bölge ayırımı yapmaksızın tüm ağız mukozası ortalamasında, tedavi öncesi ve normal grup arasında çekirdek kısa çapı ve ortalama çapı için istatistiksel olarak anlamlı farklar elde edildi. Tedavi edilmemiş grupla normal gruptaki çekirdek sitoplazma oranları karşılaştırıldığında bulunan fark önemsizdi ($P > 0.05$).

Farrant, yaşla beraber epitel hücrelerinin kısa ekseninde artma olduğunu söylüyor⁽³²⁾. Bu olasılığı ortadan kaldırmak için kontrol grubu olarak 18-60 yaşları arasındaki 7 kişiyi seçtik.

Nieburgs ve arkadaşları, simirleri yanak mukozasından elde etmişler ve feulgen boyası ile boyamışlardır⁽⁷⁶⁾. Bizim, bu araştırmacılarla uygunluk gösteren, bulgularımız ise, dilden hazırlanan ve Papanicolaou boyası ile boyanan simirlerden elde edildi. Bu konuda daha ileri çalışmalar yapmak gerektiği söylenebilir.

Kanser kemoterapisinin oral mukozada yaptığı değişiklikleri yanak simirleri ile inceleyen Monto ve arkadaşları, hücrelerde görülen değişiklikleri şöyle özetlemektedirler; sitoplazma ve çekirdekte hipertrofi, incelmış kromatin örneği, sitoplazmik vakuolizasyon ve iki çekirdeklilik^(71,72).

Sitostatik ilaçlar hücre metabolizmasını, DNA ve RNA sentezini önleyecek şekilde etkilerler. Azalmış nükleik asit sentezinin, hücre bölünmesinde azalmaya neden olacağı bilinmektedir. Hücrenin bölünemesi sonucu çekirdek ve sitoplazmada büyümeler olur⁽³³⁾.

Çalışmamızda, tüm bölgelerde, kemoterapi sonrasında çekirdek ve sitoplazmanın uzun ve kısa eksenlerinde istatistiki olarak anlamlı

büyümler görüldü ($P < 0.05$). Yalnızca, damakta hücre kısa çapında, dişetinde çekirdek uzun çapında ve dudakta hücre uzun çapındaki artmalar istatistiki olarak önemsizdi ($P > 0.05$). Tüm ağız mukozası ortalamasında, tedavi sonrasında öncesine göre anlamlı büyümler gözleendi ($P < 0.05$).

Çekirdek ve sitoplazmadaki bu büyümlere karşın tedavi edilmiş ve edilmemiş gruptaki çekirdek sitoplazma oranlarında anlamlı bir fark oluşmadı ($P > 0.05$). Bu durum, bize, çekirdek ve sitoplazmadaki büyümenin, yani metabolizmadaki değişikliğin, çekirdek sitoplazma oranını bozmayacak şekilde olduğunu düşündürdü. Yaptığımız hesaplamaya göre çekirdek ve sitoplazma oranının değişmemesi için çekirdek 0.2μ büyürken sitoplazma 1μ büyümelidir.

Çalışmamızda, tüm bölgelerde ve genel ağız ortalamasında, çekirdek küçük çapının büyük çaptan daha fazla büyüdüğünü gözledik. Bu durum, tedavi öncesinde oval olan çekirdeğin kemoterapiden sonra yuvarlaklaşmaya başladığını düşündürmektedir.

Hücre metabolizmasındaki bozukluklar, morfolojik değişikliklere neden olabilir. Monto ve arkadaşları, kanser kemoterapisi sonucunda olan değişikliklerin nükleoprotein sentezinde bozukluğa neden olan hastalıkların tedavi öncesi görüntülerine benzediğini söylüyorlar⁽⁷²⁾.

Boen, tedaviden önce, pernisiyöz anemili hastaların oral epitel hücrelerinin %40 ından fazlasının çapını 60μ un üzerinde buldu. Hücre çekirdekleri yuvarlandı. DNA metabolizması için gerekli olan vit B₁₂ ve folik asit ile tedaviye başlanmasından 5-6 gün sonra iri çekirdekler

normale dönmüştü. Yazar, bu nedenle, böyle hastalarda yassı epitel hücrelerinin yaşam sürelerinin 5-6 gün olduğunu söylüyor⁽¹⁶⁾. Silverman ise bu süreyi iki haftadan biraz daha az olarak belirtiyor⁽¹⁰²⁾.

Çalışmamızda, tedaviden bir hafta sonra hücrelerde değişiklikler gözledik. Sitostatik madde, yalnızca, mitozun olduğu stratum bazaleyi ve stratum spinosumun bazal tabakaya yakın kısımlarını etkileyebilecektir. Granüler ve yüzeysel tabakadaki hücreler, protein sentezinin çok az olması veya olmaması nedeni ile etkilenmeyeceklerdir. Bu nedenle, tedavi sonrası simirlerinde etkilenmiş hücreler kadar etkilenmemiş hücreler de gördük. Oral epitelin yaşam süresi 5-6 gün olsa idi, tüm hücrelerin etkilenmesi gerekirdi. Diğer yandan, sitostatik ilacın bazı hücreleri etkileyip bazı hücreleri etkilemediği düşünülebilir. İki ay boyunca her hafta simirler aldığımız bir hastada, kemoterapiden bir hafta sonra tüm bölgelerde çekirdek ve hücre boyutları artmışken, üç hafta sonra tedavi öncesi değerlere döndü. Bu devrede alınan hiçbir simirde hücrelerin tümü etkilenmiş değildi. Büyük hücreler yanında normal hücrelerde vardı.

Tedaviden önce, bir hafta sonra ve üç ay sonra simirler aldığımız bir başka hastada ilk hafta içinde, hücre ve çekirdekte olan büyümeler üç ay sonraki simirlerde, hemen hemen, tedavi öncesi değerlere dönmüştü. Bu iki hasta bir fikir verici olmasına rağmen istatistikî değerlendirme için yeterli değildir.

Kanser kemoterapisine bağlı olarak çekirdekte dejenerasyonlar ve hücre içinde hücre yapıları olduğu belirtilmektedir. Özellikle

folik asit antagonisti olan metotoraksatın yanak epitelinde aşırı hücre dökülmesi ve ülserasyona neden olduğu gösterilmiştir⁽⁶⁰⁾.

Silverman, kemoterapiden sonra hücrelerde asidofilide artma olduğunu belirtiyor⁽¹⁰²⁾.

Çalışmamızda, 6 hastada, tedaviden sonra oral simirlerde hücre içinde hücre ve epiteliyal inci yapılarına rastladık. Bu oluşumlar, belli bir bölgeye özgü değildiler. Hemen her bölgede görüldüler. Böyle yapıların dermatolojik hastalıklarda ve normal simirlerde de görülebileceği belirtilmesine rağmen, normal ve tedavi öncesi simirlerinde bu oluşumlara rastlamadık. Tedaviden sonra gördüğümüz atipik çekirdekler mitozdaki bir bozukluğu düşündürdü.

Lockhart ve arkadaşları, kemoterapi almış ve ölümlerinden önce disfaji yakınmaları olan iki hastanın otopsileri sırasında elde edilen özefagus biyopsilerinde kandida gözlediklerini belirtiyorlar⁽⁶³⁾. Çalışmamızdaki bir hastada tedaviden sonra alınan damak simirlerinde kandida gözlemlendi. Simirin alındığı günlerde hastada yutkunma zorluğu vardı.

Shklar ve arkadaşları, Suriye hamsterlerinin yanak keselerinde DMBA (9,10 - dimethyl-1,2 benzantracene) ile karsinoma oluşturarak yaptıkları çalışmada, bir gruba yalnızca DMBA sürülmüş, diğer gruba hem DMBA sürülmüş hemde metotoraksat verilmiştir. Metotoraksat verilen grupta karsinomanın daha çabuk oluştuğu ve daha büyük ve daha anaplastik olduğu belirtilmektedir⁽¹⁰¹⁾.

Bu olası durum nedeni ile, kanser kemoterapisi alan hastaların ağız muayenelerinde dikkatli olunmalıdır. Özellikle irritasyona neden olabilecek protezleri olan hastalarda bunların, tedavi öncesinde düzeltilmesi gerektiği düşünülebilir.

S O N U Ç

Oral eksfoliyatif sitoloji ile yaptığımız incelemede, kanserli hastaların tedavisinde kullanılan kemoterapinin oral mukoza hücrelerinde dejeneratif değişikliklere neden olduğu gözlemlendi. İstatistik olarak yetersiz olmasına rağmen iki hastada yapılan değerlendirme, bu etkinin, geriye dönebilen özellikte olduğu izlenimini uyandırdı.

Tedaviden sonra ve önce yapılan ölçümlerin karşılaştırılmasında, kemoterapiye bağlı olarak hücrelerde % 9.6-15.6 ve çekirdeklerde % 3.8-17.9 arasında büyümeler gözlemlendi. Hücresel seviyede bu değişiklikler olurken, tedavi öncesi ve sonrası çekirdek sitoplazma oranlarının karşılaştırılmasında elde edilen farklar istatistik olarak önemsizdi.

Tedaviden sonra görülen hücre içinde hücre ve epiteliyal inci yapıları, kanser kemoterapisinin yalnızca hücreleri değil, hücrelerin kendi aralarındaki ilişkileri de etkilemiş olabileceğini düşündürdü.

Oral diagnozda teşhise varma yöntemlerinden biri olan eksfoliyatif sitoloji tekniği ile kanser kemoterapisinin dozu, toksisitesi ve etki mekanizması konusunda daha ileri araştırmalar yapılabilir kanısındayız.

Ö Z E T

Bu çalışmada, kanser kemoterapisinin oral mukozaya olan etkisini 10 hastada, eksfoliyatif sitoloji ile inceledik. Tedaviden önce ve bir hafta sonra alınan simirler Papanicolaou boyası ile boyandı. Oküller mikrometre ile ölçülen, tedavi öncesi ve sonrası hücre ve çekirdek aksentleri hem birbiri ile hemde 7 kişilik normal gruptan elde edilen değerler ile karşılaştırıldı. Yapılan değerlendirmede, hemen her bölgede istatistiki olarak anlamlı değişiklikler elde edildi.

Kanser kemoterapisi, hücre metabolizmasında, sonuçta DNA sentezine engel olacak şekilde etkili olurken, dolaylı olarak, hücre morfolojisinde de değişikliğe neden olabilmektedir. Tedaviden sonra hücrelerin birbirleri ile olan ilişkileride etkilenmiş gibi görünmektedir.

Eksfoliyatif sitoloji, kemoterapi alan kanserli hastaların izlenmesinde ve tedaviye bağlı olarak oluşabilecek toksik reaksiyonların önceden anlaşılmasında yararlı bir teknik olabilir.

K A Y N A K L A R

1. Alling, C.C., Secord, R.T.: A technique for oral exfoliative cytology
Oral Surg. 17: 668,1964.
2. Ansfield, F.J.: Chemotherapy of malignant neoplasms
Second Ed.
Charles C. Thomas Publishers
Springfield. Illinois U.S.A. pp: 3-29, 1973
3. Arsenault, J.M.: Cytology and its role in the detection of oral cancer
Cancer Cyt. 5: 33,1964.
4. Ayre, W.B.: Oral cytology as a technique in the study of radiation
exposure
Cancer Cytology 4: 10,1962.
5. Ayre, W.B.: The manifestation of disease as revealed by oral
cytology
Cancer Cyt. 4: 5,1961.
6. Ballie, L.W.: Exfoliative cytology in dental practice
Aust. Dent. J. 13: 410,1968.
7. Bánóczy, J.: Exfoliative cytologic changes in oral leukoplakia
J. Dent. Res. 48: 17,1969.

8. Bánóczy, J.: Exfoliative cytologic examinations in the early diagnosis of cancer.
Int. Dent. J. 26: 398,1976.
9. Beale, L.S.: Examination of sputum from a case of cancer of the pharynx and adjacent part.
Archives of Medicine 2: 44,1860-61.
10. Bennett, C.G.: Study of exfoliative cytology of oral mucosa of children exhibiting clinical evidence of ectodermal dysplasia
J. Dent. Res. 42: 943,1963.
11. Bernstein, M.L., Miller, R.L.: Oral exfoliative cytology
JADA 96: 625,1978.
12. Bhaskar, S.N.: Orban's oral histology and embryology
Eighth Ed.
The C.V. Mosby Comp. Saint Louis, U.S.A. pp: 253-299, 1976
13. Blozis, G.G.: The value of exfoliative cytology in the diagnosis of oral cancer.
Int. Dent. J. 22: 481,1972.
14. Boddington, M.M.: Changes in buccal cells in the anaemias
J. Clin. Path. 12: 222,1959.
15. Boddington, M.M., Spriggs, A.I.: The epithelial cells in megaloblastic anaemias
J. Clin. Path. 12: 228, 1959.
16. Boen, S.T.: Changes in the nuclei of squamous epithelial cells in pernicious anaemia
Acta Med. Scan. 159: 425, 1957.

17. Brennan, M.J., Vaitkevicius, V.K., Rebeck, J.W.: Megaloblastic anemia associated with inhibition of thymine synthesis (observation during 5 fluorouracil treatment)
Blood 16: 1535, 1969.
18. Cahn, L.R.: Oral exfoliative cytology
Br. J. Oral Surg. 2: 166, 1965.
19. Cahn, L.R.: The detection of oral cancer: Three steps to its early discovery
Dent. Prog. 3: 75, 1963.
20. Cahn, L.R.: The early detection of cancer of the mouth
Brit. D.J. III: 285, 1961.
21. Camilleri, G.E.: Methods for the early diagnosis of oral tumors; cytology.
Int. Dent. J. 18: 739, 1968.
22. Camilleri, G.E., Lange, D.: Exfoliative cytology a review of its applications to non neoplastic conditions
Int. Dent. J. 16: 311, 1966.
23. Cawson, R.A.: The cytological diagnosis of oral cancer.
Br. Dent. J. 108: 294, 1969.
24. Clark, R.L.Jr.: Cancer chemotherapy
Charles C. Thomas Publishers,
Springfield. Illinois. U.S.A. pp: 49-70, 1961
25. Cook, B.E.D.: Epithelial smears in the diagnosis of herpes simplex and herpes zoster affecting oral mucosa
J.Dent. Res. 104: 97, 1958.

26. Cook, B.E.D.: Exfoliative cytology in evaluating oral lesions
J.Dent. Res. 42: 343, 1963.
27. Cook, B.E.D.: The diagnosis of bullous lesions affecting the oral
mucosa
Br. Dent. Jour. 109: 83, 1960.
28. Cytology of the oral cavity and oropharynx.
A manual of cytotechnology
Third Ed.
National Committee For Careers in The Medical Laboratory
9650 Rockville Pike
Bethesda. Maryland. 20014. U.S.A. v: 43 pp: 1-13, 1973
29. Dabelsteen, E., Roed-Petersen, B., Smith, C.J., Pindborg, J.J.:
The limitation of exfoliative cytology for the detection of
epithelial atypia in oral leukoplakias
Brit. J. Cancer 25: 21, 1971.
30. Davis, A.E.Jr.: Oral Cytology-A neglected field of cancer diagnosis
N.C.Med.J.24:460, 1963.
31. Erkoçak, A.: Genel histoloji
3. Baskı,
A.Ü. Tıp Fakültesi Yayınları. s: 30, 1980.
32. Farrant, P.C.: Nuclear changes in oral epithelium in pernicious
anaemia
Lancet 1: 830, 1958.

33. Farrant, P.C.: Nuclear changes in squamous cells from buccal mucosa
in pernicious anemia
Brit. Med. J. 1: 1694,1960.
34. Fishman, S.L., Greene, G.W.: Cytologic changes during experimental
carcinogenesis
Acta Cyto. 10: 289,1966.
35. Folsom, T.C., White, C.P., Canby, H.F., Garrington, G.E.: Oral
exfoliative study
Review of the literature and report of a three-year study
Oral Surg. 33: 61,1972.
36. Gaither, W.O.: Comparison of exfoliative cytodiagnosis and
histodiagnosis of oral lesions
J. Oral Surg. 25: 446,1967.
37. Gardner, A.F.: An investigation of 890 patients with cancer of the
oral cavity; its incidence, etiology, prognosis and
relationship to oral cytology
Acta Cyto. 9: 273,1965.
38. Gardner, A.F.: Assessment of early oral malignancy by scrapings
from oral cavity
The New York Journal of Dentistry 34:131,1964.
39. Gardner, A.F.: The cytologic diagnosis of oral carcinoma. A review
of the literature
J. Calif. S.D.A. 40: 9,1964.

40. Goldsby, J.W.: Exfoliative cytology; a diagnostic aid in detection of oral cancer.
Alabama Dental Review 9:5,1962.
41. Goldsby, J.W., Newton, G.L., Staats, O.J.: Nuclear and cellular size variations in clinically normal exfoliated buccal mucosal cells
Acta Cyto. 8: 80,1964.
42. Goldsby, J.W., Staats, O.J.: Nuclear changes of intra oral exfoliated cells of six patients with sickle cell disease
Oral Surg. 16: 1042,1963.
43. Goodman and Gilman s
The pharmacological basis of therapeutics
Sixth Ed. 1980.
MacMillan Publishing Co., Inc. New York U.S.A. pp: 1249-1313, 1980.
44. Graham, R.M., Graham, J.B.: Cytological prognosis in cancer of the uterine cervix treated radiologically
Cancer, 8:59,1955.
45. von Haam, E.: The historical background of oral cytology
Acta Cyto. 9: 270,1965.
46. Hayes, R.L., Berg, G.W., Ross, W.L.: Oral Cytology : its value and its limitations
JADA 79: 649,1969.
47. Hopp, E.S.: Cytologic diagnosis and prognosis in carcinoma of the mouth, pharynx and nasopharynx
Laryngoscope 68: 1281,1958.

48. Hutter, R.V.P., Gerold, F.P.: Cytodiagnosis of clinically inapparent oral cancer in patients considered to be high risk
Am. J. Surg. 112: 541,1966.
49. Ingram, R.C.: Krantz, S., Mendeloff, J., Leslie, H.: Exfoliative cytology and the early diagnosis of oral carcinoma
Cancer 16: 160, 1963.
50. Jacobs, A.: Cornification in buccal smears
Brit. Dent. J. 106: 249,1959.
51. Jacobs, A.: Oral cornification in anaemic patients
J. Clin. Pathol. 12: 235,1959.
52. Kasdon, C., Bamford, S.: Atlas of in situ cytology
First Ed.
Little Brown Comp. Boston pp: 3-80, 1962
53. Kayaalp, S.O.: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji
Cilt 1 İkinci Paskı
Ankara, s: 744-778, 1981
54. Kerr, D.A., Ash, M.M. Jr., Millard, H.D.: Oral Diagnosis
Fourth Ed.
The C.V. Mosby Comp. Saint Louis. pp: 326-328, 1974.
55. King, O.H. Jr.: Cytology-Its value in the diagnosis of oral cancer
Dent. Clin. of North Ame. 15: 817,1971.
56. King, O.H. Jr.: The cytology of common and uncommon oral malignancies
Acta Cyto. 6: 348,1962.

57. King, O.H.Jr., Coleman, S.A.: Analysis of oral exfoliative cytologic accuracy by control biopsy technique
Acta Cyto. 9: 351,1965.
58. King, O.H. Jr., Coleman, S.A., Pierce, A.E.: Definition of criteria for classification of oral cytologic preparations
Acta Cyto. 10: 316,1966.
59. Kocatürk, U.: Açıklamalı tıp terimleri sözlüğü
Birinci Baskı, s: 171, 629, 1981.
60. Koss, L.G.: Diagnostic cytology and its histopathologic bases
Second Ed.
Philadelphia. J.P. Lippincot Comp. pp: 386-403, 1968
61. Küçüksu, N.M., Ruacan, Ş.: Klinik onkoloji
Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları Birinci Baskı, s: 75-88, 1978.
62. Lange, D.E., Meyer, M., Hahn, W.: Oral exfoliative cytology in the diagnosis of viral and bullous lesions
J. Periodont. 43: 433, 1972.
63. Lockhart, P., Sonis, S., Shklar, G.: Histologic changes of oropharyngeal mucosa in cancer chemotherapy (abstract)
J. Dent. Res. 59 (A): 375,1980.
64. Malberger, E.: The diagnosis of head and neck masses by means of fine needle aspiration cytology
Quintessence International/Dental Digest 8: 21,1980.

65. Medak, H., Burlakow, P., McGrew, E.A., Cohen, L., Tiacke, R.:
Cytopathologic study as an aid to the diagnosis of vesicular
dermatoses
Oral Surg. 32: 204, 1971.
66. Medak, H., McGrew, E.A., Burlakow, P., Tieceke, R.W.: Atlas of
oral cytology
Washington, D.C.
U.S. Government Printing Office pp: 2-8, 1970.
67. Miller, S.C., Soberman, A., Stahl, S.S.: A study of the cornification
of the oral mucosa of young male adults
J. Dent. Res. 30: 4, 1951.
68. Mitchell, D.F., Standish, S.M., Fast, T.B.: Oral diagnosis-Oral
medicine
Second Ed.
Lea and Febiger. Philadelphia, pp: 177-179, 1971.
69. Montgomery, P.W.: A study of the exfoliative cytology of normal
oral mucosa
J. Dent. Res. 30: 12, 1951.
70. Montgomery, P.W., von Haam, E.: A study of the exfoliative cytology
in patients with carcinoma of the oral mucosa
J. Dent. Res. 30: 308, 1951.
71. Monto, R.W., Fine, G., Rizek, R.A.: Exfoliative cells of the oral
mucous membranes in patients receiving chemotherapy for
malignant disease
J. Oral Surg., Anesth. and Hosp. D. Serv. 21: 95, 1963.

72. Monto, R.W., Rizek, R.A., Fine, G.: Observation on the exfoliative cytology and histology of the oral mucous membranes in iron deficiency
Oral Surg. 14: 965,1961.
73. Morrison, L.F., Hopp, E.S., Wu. R.: Diagnosis of malignancy of the nasopharynx (cytological studies by the smear technic)
Ann. Otol. 58: 18, 1949.
74. Museteanu, C., Visinescu, D.: Observations on the cytological diagnosis of an infectious erythema
J. Clin. Path. 16: 265,1963.
75. Niebel, H.H., Chomet, B.: In vivo staining test for delineation of oral intraepithelial neoplastic change; preliminary report.
JADA 68: 801, 1964.
76. Nieburgs, H.E., Herman, B.E., Reisman, H.: Buccal cell changes in patients with malignant tumors
Lab. Inves. 11: 80, 1962.
77. Papanicolaou, G.N.: A new procedure for staining vaginal smears
Science 95: 438,1942.
78. Papanicolaou, G.N.: Atlas of exfoliative cytology. Published for the Commonwealth Fund by Harvard University Press
Cambridge, Mass., pp: 1-21, 1963.
79. Papic, M., Glickman, I.: Keratinisation of the human gingiva in the menstrual cycle and menopause
Oral Surg. 3: 504,1950.

80. Peters, H.: Cytologic smears from the mouth
(cellular changes in disease and after radiation)
Amer. Jour. Clin. Path. 29: 219,1958.
81. Peters, H.: The mouth smear
Indian J. Med. Sciences 8: 517, 1954.
82. Rovin, S.: Cytology-its value in the diagnosis of oral cancer
Dent. Clin. Nor. Ame. 15: 807,1971.
83. Rovin, S.: The role of biopsy and cytology in oral diagnosis
Dent. Clin. North Ame. p. 429,1965.
84. Russel, P.B.: Oral smears compared with vaginal smears
South Med. J. 40: 561, 1947.
85. Sađırođlu, N.: Sitoloji, jinekolojik sitoloji
Hacettepe Tıp ve Sağlık Bilimleri Fakóltesi Kanser Sitopatoloji ve Hücresel Araştırmalar Bölümü Konferansları
Teksir edilip sürekli kullanılan seri.
86. Sağıroğlu, N.: Sağlık Bakanlığı Bölgesel Ana Sağlığı Merkezlerinde
serviks kanseri taraması için klinik sitoloji yöntemi
Sağlık Dergisi, 55; 89, 1981.
87. Sandler, H.C.: Cytological screening for early mouth cancer
Cancer 15: 1119, 1962.
88. Sandler, H.C.: Morphological characteristics of malignant cells
from mouth lesions
Acta Cyto. 9: 282, 1965.

89. Sandler, H.C.: Oral exfoliative cytology for detection of early mouth cancer
Acta Cyto. 6: 355, 1962.
90. Sandler, H.C.: Reliability of oral exfoliative cytology for detection of oral cancer
JADA 68: 489, 1964.
91. Sandler, H.C.: The detection of early cancer of the mouth by exfoliative cytology
Acta Cyto. 5: 191, 1961.
92. Sandler, H.C.: Veterans Administration cooperative study of oral exfoliative cytology
Acta Cyto. 7: 180, 1963.
93. Sandler, H.C., Freund, H.R., Stahl, S.S.: Exfoliative cytology applied to the detection and treatment of head and neck cancer
Surgery 46: 479, 1959.
94. Sandler, H.C., Stahl, S.S.: Exfoliative cytology as a diagnostic aid in the detection of oral neoplasm
Journal of Oral Surg. 16: 414, 1958.
95. Sandler, H.C., Stahl, S.S., Cahn, L.R.,
Freund, H.R.: Exfoliative cytology for detection of early mouth cancer
Oral Surg. 13: 994, 1960.

96. Selbach, G., von Haam, E.: The clinical value of oral cytology
Acta Cyto. 7: 337, 1963.
97. Selbach, G., Heisel, E.: The cytological approach to skin disease
Acta Cyto. 6: 439, 1962.
98. Shafer, W.G., Hine, M.K., Levy, B.L.: A textbook of oral pathology

Third Ed.
W.B. Saunders Comp.
Philadelphia. London. Toronto pp: 546-547, 1974.
99. Shapiro, B.L., Gorlin, R.J., Jordan, W.A.: The role of exfoliative
cytology in oral cancer detection
Oral Surg. 17: 327, 1964.
100. Shedd, D.P., Hukill, P.B., Bahn, S., Ferraro, R.H.: Further appraisal
of in vivo staining properties of oral cancer
Arch. Surg. 95: 16, 1967.
101. Shklar, G., Cataldo, E., Fitzgerald, A.L.: The effect of
methotrexate on chemical carcinogenesis of hamster buccal
pouch
Cancer Res. 26: 2218, 1966.
102. Silverman, S.Jr.: The cytology of benign oral lesions
Acta Cyto. 9: 287, 1965.
103. Silverman, S.Jr., Becks, H., Farber, S.M.: The diagnostic value
of intra oral cytology
J. Dent. Res. 37: 195, 1958.

104. Silveman, S.Jr., Sheline, G.E.: Effects of radiation on exfoliated normal and malignant oral cells
Cancer 14: 587, 1961.
105. Squires, B.T.: Differential staining of buccal epithelial smears as an indicator of poor nutritional status due to protein-calorie deficiency
J. Pediatr. 66: 891, 1965.
106. Staats, O.J., Goldsby, J.W.: Graphic comparison of intra oral exfoliative cytology technics
Acta Cyto. 7: 107, 1963.
107. Stahl, S.S.: (Studies in diagnosis in oral surgery and oral medicine)
Correlation of cytodiagnosis and biopsy in the evaluation of an experimentally induced carcinoma
Oral Surg. 16: 985, 1963.
108. Stone, A.: The Keratinisation of the human oral mucosa in the aged male
J. Dent. Medicine 8: 69, 1953.
109. Swancar, J.R.: The role of oral cytology in dental practice
Oral Surg. 24: 52, 1967.
110. Tekelioğlu, Uysal, M., Kılıçturgay, K., Kerse, İ.: Hücre: İnce Yapı ve Görev
Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Birinci Baskı, s: 1, 1972
111. Tiecke, R.W., Kendrick, F.J., Calandra, J.C.: Smear techniques in the diagnosis of intra oral carcinoma
Dental progress 1: 192, 1961.

112. Timonen, S., Calonius, P.E.B., Sakai, Y.: Exfoliated oral cells
as indicators of oestrogen stimulation
Odont. T. 72: 324, 1964.
113. Trott, J.R.: A desquamative cytological study of healthy oral
mucosa
Acta Anat. 49: 289, 1962.
114. Türkkan, S.: Vajinal sitoloji
İstanbul, s: 13, 1973.
115. Tyldesley, W.R.: Oral Medicine
Oxford, Oxford University Press
New York, Toronto pp: 1-8, 1981.
116. Umiker, W.O.: Nucleoprotein patterns of irradiated malignant
squamous cells in oral smears
Am. J. Clin Path. 30: 514, 1958.
117. Umiker, W.O.: Oral and laryngeal exfoliative cytology
Cancer Cyto. 5: 27, 1964.
118. Umiker, W.: Lampe, I., Rapp, R., Latourette, H.B., Boblitt, D.E.:
Irradiation effects on malignant cells in smears from oral
cancers
Cancer 12: 614, 1959.
119. Umiker, W., Rapp, R., Lampe, I., Latourette, H.B.: Exfoliative
cytology in radiotherapy of oral cancer
Radiology 75: 107, 1960.

120. Umiker, W.O., Weatherbee, L., Rapp, R., Boblitt, D.E.: Cytologic effect of irradiation in oral smear: A study of the changes in benign squamous cells
Univ. Mich. M. Bull. 23: 264, 1957.
121. Ünal, T., Günel, Ö., Ertürk, S.: Oral sitolojinin önemi
Ege Dişhekimliği Der. Cilt 2, Sayı 2, Nisan s: 207, 1977.
122. Veterans Administration: Interim report of Veterans Administration Cooperative Study of Oral Exfoliative Cytology; Transactions of Conference of Oral Exfoliative Cytology, Nov. 4, 1960
U.S. Government Printing Office, Washington, pp: 13-17, 1961.
123. Veterans Administration: Oral Exfoliative Cytology
Veterans Administration Cooperative Study, 1962.
Veterans Administration Washington, D.C., pp: 1-44, 1963.
124. Vincent Memorial Laboratory Staff: The cytologic diagnosis of cancer
W.B. Saunders Co.
Philadelphia-London, pp: 203-212, 1950.
125. Wachtel, E.G.: Pratik Jinekolojide Exfoliyatif Sitoloji (Çeviren: Atasü, T.) S: 128.
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları.
126. Watanabe, Y.: Methods for the early diagnosis of oral tumors; oral cytology
Int. Dent. J. 18: 708, 1968.

127. Way, S.: The diagnosis of early carcinoma of the cervix. A practical handbook by Stanley Way
Little, Brown and Co., Boston, pp: 1-25, 1963.
128. Weathers, D.R., Griffin, J.W.: Oral exfoliative cytology
J. Oral Surg. 21: 377, 1963.
129. Williamson, J.J., Shapiro, B.L.: The use of mucosal smears in the detection of cancer of buccal cavity
Aust. Dent. J. 9: 408, 1964.
130. Wood, N.K, Goaz, P.W.: Differential Diagnosis of oral lesions
The C.V. Mosby Company, Saint Louis, 1975.
131. Zimmerman, E.R., Zimmerman, A.L.: Effects of race, age, smoking habit, oral and systemic disease on oral exfoliative cytology
J. Dent. Des. 44:627, 1965.
132. Ziskin, D.E., Moulton, R.: A comparison of oral and vaginal epithelial smears
J. Clin. Endok. 8: 146, 1948.