



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KÖPEKLERDE DERİ VE DERİ ALTI YERLEŞİMLİ KİTLELERİN TEŞHİSİNDE
SİTOLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN KARŞILAŞTIRMALI
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Volkan İPEK

(DOKTORA TEZİ)

Bursa-2016



T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER PATOLOJİ ANABİLİM DALI

KÖPEKLERDE DERİ VE DERİ ALTI YERLEŞİMLİ KİTLELERİN TEŞHİSİNDE
SİTOLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK BULGULARIN KARŞILAŞTIRMALI
DEĞERLENDİRİLMESİ

Volkan İPEK

(DOKTORA TEZİ)

Danışman: Yard. Doç. Dr. İ. Taci CANGÜL

Bursa-2016

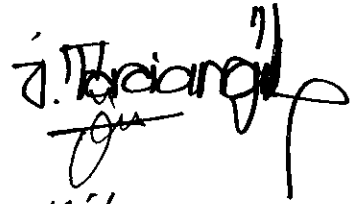






Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından KUAP(V)-2014/42 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü' ne,

Patoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Volkan İPEK tarafından hazırlanan "Köpeklerde Deri ve Deri Altı Yerleşimli Kitlelerin Teşhisinde Sitolojik ve Histopatolojik Bulguların Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi" konulu doktora tezi 30.05.2016 günü,14:00-16:00saatleri arasında yapılan tez savunma sınavında jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Sınav Jürisi

	Ünvanı, Adı ve Soyadı	İmza
Tez Danışmanı	Yard. Doç. Dr. İ. Taci CANGÜL	
Üye	Prof. Dr. Özlem ÖZMEN	
Üye	Prof. Dr. Nihal Y. GÜL SATAR	
Üye	Doç. Dr. Mehmet HALIGÜR	
Üye	Doç. Dr. Ahmet AKKOÇ	

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun tarih, sayılı toplantısında alınan numaralı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ülgen GÜNAY

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	III
SUMMARY.....	IV
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	5
1. Yöntemin avantajları.....	5
2. Yöntemin zorlukları ve dikkat edilmesi gereken noktalar.....	5
3. Sitolojik preparatların hazırlanması.....	7
3.1. İnce iğne biyopsisi.....	8
3.2. Basma tekniği.....	9
3.3. Kazıma tekniği.....	9
3.4. Eküvyon çubuğu tekniği.....	9
3.5. Alınan örneklerin lama aktarılması.....	10
3.6. Sıvı örneklerde sitoloji.....	10
3.7. Sitolojide kullanılan boyalar.....	10
4 Sitolojide gözlenen hücre tipleri.....	10
4.1. Yangısal lezyonlarda gözlenen hücre tipleri.....	10
4.2. Tümöral oluşumlarda gözlenen hücre tipleri.....	13
5. Sitolojik malignite kriterleri.....	15
5.1. Genel malignite kriterleri.....	15
5.2. Çekirdekte gözlenen malignite kriterleri.....	16
5.3. Malignitenin belirlenmesinde dikkat edilecek noktalar.....	18
6. Deri ve deri altı yangısal lezyonlar.....	19
6.1. Enfeksiyöz nedenlere bağlı olmayan yangısal lezyonlar.....	20
6.2. Enfeksiyöz nedenlere bağlı lezyonlar.....	22
7. Deri ve deri altı tümöral oluşumlar.....	28
7.1. Epitelyal ve melanositik tümörler.....	30
7.2. Yuvarlak hücre tümörleri.....	40
7.3. Mezenkimal tümörler.....	53
8. Çalışmada kullanılan tümör belirteçleri.....	63

GEREÇ ve YÖNTEM.....	67
1. Gereç.....	67
2. Yöntem.....	67
2.1. Sitolojik preparatların hazırlanması.....	67
2.2. Sitolojik preparatların uygunluğu.....	67
2.3. Doku takibi ve histopatolojik preparatların hazırlanması.....	68
2.4. İmmunohistokimya işlemi.....	68
2.5. Hazırlanan preparatların incelenmesi.....	75
2.6. Bulguların karşılaştırılması.....	75
2.7. İstatistik.....	75
BULGULAR.....	77
1. Sitolojik değerlendirme.....	82
2. Histopatolojik değerlendirme.....	82
2.1. Tümöral olgularda gözlenen sitolojik ve histopatolojik bulgular.....	83
2.2. Yangısal olgularda gözlenen sitolojik ve histopatolojik bulgular.....	89
2.3. Tümör benzeri/hiperplastik olgularda gözlenen sitolojik ve histopatolojik bulgular.....	90
2.4. Kistik lezyonlarda gözlenen sitolojik ve histopatolojik bulgular.....	91
3. İmmunohistokimyasal değerlendirme.....	92
3.1. Epitelyal tümörlerde gözlenen immunohistokimyasal bulgular.....	92
3.2. Mezenkimal tümörlerde gözlenen immunohistokimyasal bulgular.....	92
3.3. Yuvarlak hücre tümörlerinde gözlenen immunohistokimyasal bulgular....	93
3.4. Kontrol dokularında immunohistokimyasal boyanma.....	94
4. Bulguların karşılaştırılması.....	103
4.1. Sitolojik ve histopatolojik bulguların karşılaştırılması.....	103
4.2. Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal bulguların karşılaştırılması.....	106
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	151
KAYNAKLAR.....	169
TEŞEKKÜR.....	186
ÖZGEÇMİŞ.....	188

ÖZET

Bu çalışmada köpeklerden alınan 71 adet deri ve deri altı kitlenin sitolojik, histopatolojik ve immunohistokimyasal tanıların karşılaştırması amaçlandı. Sitolojik incelemede 56 olgunun tümöral (21 mezenkimal, 16 yuvarlak hücre, 15 epitelyal, 4 melanositik), 13 olgunun yangısal reaksiyon ve 2 olgunun kistik lezyon olduğu belirlendi. Histopatolojik incelemeler sonucunda mezenkimal tümörlerden 3 tanesinin tümöral olmadığı görüldü (fibroepitelyal polip, hematoma, granülasyon dokusu). Mast hücre tümörü tanı bir olguda fibröz hiperplazi olarak tanı değişti; diğer yuvarlak hücreli tümörlerde sitolojik teşhisler doğrudur. Tüm melanositik ve kistik lezyonlarda sitolojik tanı histopatoloji ile uyumlu bulundu. Epitelyal tümörlerden ikisinin tümöral olmadığı görüldü (fibroepitelyal polip ve granülasyon dokusu). Yangısal reaksiyon tanısı konulan 5 olguda tanılar tümör olarak değiştirildi (lenfoma, papillom, sebasöz adenom ve iki olguda yassı hücreli karsinom). İmmunohistokimyasal incelemeler sonucunda tüm epitelyal ve yuvarlak hücre tümörlerinde histopatolojik tanı doğrulanırken, 6 mezenkimal tümörde tanı değiştirildi. Sitoljinin toplam doğruluk oranı tümöral-tümöral olmayan tanıların karşılaştırılmasında %84,5 bulunurken, iyi huylu-kötü huylu karakter karşılaştırmasında %83 olarak belirlendi. Histopatolojik tanıların immunohistokimyasal tanı ile uyum oranı %86,6 bulundu. Sitolji ile elde edilen yüksek başarı oranları bu yöntemin güvenilir bir teşhis yöntemi olduğunu ortaya koymaktadır. Sitoljik teşhisinde zorlanılan olguların özellikle mezenkimal tümörler ve yangıyla birlikte seyreden tümörler olduğu görülmüştür. İmmunohistokimyasal incelemelerin ise mezenkimal tümörlerin kesin tanısında çoğunlukla gerekli bir yöntem olduğu görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Köpek, deri, histopatoloji, sitoloji, tümör

SUMMARY

Comparative Evaluation of the Cytological and Histopathological Findings of Canine Cutaneous and Subcutaneous Masses

The aim of this study was to compare the cytological, histopathological and immunohistochemical diagnoses of 71 canine cutaneous and subcutaneous masses. Cytological diagnoses included 56 tumors (21 mesenchymal, 16 round cell, 15 epithelial, 4 melanocytic), 13 inflammatory reactions and 2 cysts. Of the 21 cytologically diagnosed mesenchymal tumors, three were later confirmed non-tumoral (fibroepithelial polyp, hematoma, granulation tissue). One mast cell tumor was confirmed to be fibrous hyperplasia; diagnoses were correct in other round cell tumors. Cytological diagnoses were correct for all melanocytic tumors and cystic lesions. Thirteen epithelial tumors were correctly diagnosed cytologically, whereas two cases were confirmed to be non-tumoral (fibroepithelial polyp and granulation tissue) after histopathological examination. Five cases which were cytologically diagnosed as inflammatory reaction were diagnosed as tumors (lymphoma, papilloma, sebaceous adenoma and two cases of squamous cell carcinoma) after histopathological examination. Histopathological diagnoses of all round cell tumors and epithelial tumors were confirmed with immunohistochemistry, while diagnoses changed in six mesenchymal tumors after immunohistochemical examination. Total accuracy of cytology in diagnosis of tumoral and non-tumoral character was 84.5% and in determination of benign or malignant behavior was 83%. Diagnostic accordance between histopathological and immunohistochemical diagnoses was 86.6%. High success rates obtained with cytology proves that the method can be a reliable diagnostic tool. The main diagnostic challenge remains with mesenchymal tumors and tumors with concurrent inflammatory reactions. The results suggest that immunohistochemistry is necessary for diagnoses of most mesenchymal tumors.

Keywords: Dog, skin, histopathology, cytology, tumor

GİRİŞ

Patoloji hem insan, hem de veteriner hekimliğinde konu ve kapsamı itibarı ile temel bilimler ile klinik bilimleri arasında bir köprü görevi görür. Patoloji anabilim dalının temel işlevlerinden biri de teşhis faaliyetleridir. Patolojiden alınabilecek hızlı ve doğru teşhis klinisyen için hastayla ilgili olarak teşhis, prognoz ve tedavi protokolünün uygulanmasında hayati öneme sahiptir.

Bugün pek çok patoloji laboratuvarında hala en sık kullanılan yöntem dokuların formaldehitte tesbit edilmesini, işlenmesini ve kesitlerin hematoksil-eozin ile boyanmasını takiben ışık mikroskop altında incelenmesi basamaklarını içeren histopatolojik tekniktir. Hücrelerin spesifik antijenlerine karşı geliştirilmiş olan antikörlerin varlığı immunohistokimya tekniğini de yardımcı bir yöntem olarak ön plana çıkarmıştır. Dokuların tespit ve takip aşamasında kaynatılması ya da basınçlı ortamda işlenmesi gibi yöntemler her ne kadar histopatolojik inceleme süresini kısaltabilse de, bir patoloji laboratuvarının histopatolojik incelemesini tamamlayarak teşhisi vermesi için ortalama 7-10 günlük bir süre gerekmektedir. İlave histokimyasal ve immunohistokimyasal boyamaların da yapılmasını gerektiren durumlarda bu süre daha da uzamaktadır. Hastanın/hasta sahibinin veya klinisyenin daha kısa sürede sonuca ulaşma isteği, hem tıp, hem de veteriner patoloji laboratuvarlarında histopatolojinin yanında diğer yardımcı yöntemlerin de kullanımını gerekli kılmıştır.

Histopatolojiye göre daha hızlı sonuç alınabilen teşhis yöntemlerinin başında sitoloji gelmektedir. Vücuttaki bir boşluktan, yüzeyden ya da kitleden alınan sıvıların ya da hücrelerin bir lama aktarılarak, uygun şekilde boyandıktan sonra ışık mikroskopik olarak incelenmesini içeren sitoloji, patoloji laboratuvarlarında uzman patologlar tarafından yapılabildiği gibi, veteriner kliniklerinde klinisyenler tarafından da uygulanabilmektedir.

Sitoloji tekniğinin başlıca avantajları temel bilgilere sahip bir veteriner hekim tarafından kolayca uygulanabilecek bir yöntem olması; invaziv bir yöntem olmaması; çoğu olayda hastanın hospitalize edilmesine, anestezi ya da sedasyon uygulamasına gerek olmadan teşhis için yeterli materyal elde edilebilmesi; uygulama için çok gelişmiş aletlere ihtiyaç olmaması ve örnekleri elde etmek için kullanılan işlemlerin oldukça basit olmasıdır. Alınan örneklerin işlenmesi birkaç dakika içerisinde tamamlanabilir (1, 2). Histopatoloji

ile kıyaslandığında sitolojinin bir diğer büyük avantajı da maliyetinin çok daha düşük olmasıdır.

Sitoloji tekniğinin başlıca zorlukları ve dezavantajları, sitolojik örneği hazırlayan ve incelemeyi yapan kişinin yeterli bilgi ve tecrübeye sahip olmaması durumunda başarı oranının düşmesi ve her vakada tanıya götürücü bulgular elde edilememesidir. Temelde doku yapısı gözlenemediği için bazı durumlarda sitolojik incelemenin histopatolojik inceleme ile desteklenmesi gerekebilir (1, 3).

Sitolojik inceleme pek çok lezyonun teşhisine imkân tanır. Sitolojik detaylar hücrenin tipini ve aktivitesini ortaya koyar, pek çok tümörde sadece sitolojik inceleme ile kitlenin iyi ya da kötü huyluluğuna dair ipuçları elde edilebilir. Yangı hücreleri ve bakteri, mantar, protozoa gibi etkenler ortaya konarak lezyonun karakteri ortaya çıkarılabilir (3). Sitolojik teknikler deri, meme bezleri, tiroid, göz, lenf yumruları, tükürük bezleri, kemik doku, akciğerler, intraabdominal ve intratorasik kitleler gibi çeşitli organ ve dokularda tanı amacıyla kullanılabilir (2).

Başlıca sitoloji yöntemleri şunlardır (1):

1. İnce iğne biyopsi yöntemi
2. Basma (imprint) yöntemi
3. Kazıma yöntemi
4. Svab (Eküvyon çubuğu)

Geçmişten bu yana insan hekimliğinde gerek sağlıklı doku ve organların, gerekse anormal yapıların sitolojik bulguları ile histopatolojik bulgularının karşılaştırılmasına yönelik çok sayıda çalışma yapılmış (4-7) ve bu çalışmaların bazılarında yüksek başarı oranları elde edilmiştir (8-11).

Sitolojik ve histopatolojik tanıların karşılaştırma çalışmalarında doğruluk oranlarını tanımlamak amacıyla bazı terimler kullanılmaktadır. Sensitivite kullanılan testin pozitif olarak belirlenen durumu (örneğin tümöral olgular) ne ölçüde doğru belirleyebildiğinin değerlendirilmesidir. Örneğin, sitolojide tümör teşhisi konulan bir vakaya histopatolojik inceleme sonucunda da tümör teşhisi konulmuşsa, bu durumda sitolojik tanı doğru pozitif olarak değerlendirilir; sitolojide tümör teşhisi konulan ve histopatolojide tümöral olmayan lezyon tanısı konulan olgular ise yanlış pozitif olarak tanımlanır. Spesifite kullanılan test

ile pozitif olmayan durumun (örn: tümöral olmayan olgular) ne derecede doğru bir şekilde tanınabildiğinin göstergesidir. Örneğin sitolojide tümöral olmayan lezyon tanısı konulmuş ise ve histopatolojide de bu doğrulanmışsa sitolojik tanı doğru negatif olarak tanımlanır. Sitolojide tümöral olmayan lezyon tanısı konulduğu ve histopatolojide tümör tanısı konulduğu durumda ise sitolojik tanı yanlış negatif olarak tanımlanır. Doğruluk oranı ise belirtilen durumun pozitifliğinin ve negatifliğinin ne ölçüde doğru bir şekilde belirlenebildiğini ifade eder (12).

Hayvanlarda da sitolojik ve histopatolojik bulguların karşılaştırmalı olarak incelendiği çalışmalar vardır (13-17). Griffiths ve arkadaşları (13) 119 köpekten alınan 147 deri kitlesinin sitolojik ve histopatolojik tanımlarını karşılaştırmış, bunların 105'inde (%71) teşhislerin birbiri ile uyumlu olduğunu, özellikle tüm melanoma ve mast hücre tümörlerinin teşhisinde sitolojik teşhisin doğru olduğunu gözlemlemişlerdir. Ghisleni ve arkadaşları (17) kedi ve köpeklerde yaptıkları bir çalışmada 292 örneği incelemiş, bu örneklerin 49'u uygun olmadığı için çalışmadan çıkarılmış (dahil etme oranı: %83.2), 176 vakada tümör teşhisi konmuş (histopatolojik inceleme sonrası 175 doğru pozitif, 1 yanlış pozitif), 67 vaka ise tümöral olmayan (histopatolojik inceleme sonrası 46 doğru negatif, 21 yanlış negatif) olarak bulunmuş, toplamda sitolojik ve histopatolojik sonuçlar arasında %90.9 oranında uyum gözlenmiştir. Yüksek başarı oranlarının elde edildiği bir başka çalışma da Chalita ve arkadaşları (14) tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar da 85 vakada sitolojik ve histopatolojik teşhisleri karşılaştırmış, sitolojinin sensitivitesini %89, spesifitesini %100 olarak bulmuşlar, pozitif ve negatif tahmin etme oranları sırasıyla %100 ve %96 olmuştur. Farklı laboratuvarlarda, farklı araştırmacılar tarafından gerçekleştirilmiş olan bu çalışmaların da gösterdiği gibi, sitolojinin pratikte kullanımının yaygınlaşması ile pek çok vakada çok daha hızlı sonuç alabilmek mümkün olabilecektir.

Deri ve deri altı kitlelere sahip olan hayvanlar gerek bu kitlelerin kolayca gözlenebilmesi, gerekse estetik sebeplerden dolayı sıklıkla veteriner kliniklerine getirilmektedir. Bu kitleler primer ya da metastatik tümöral bir oluşumun göstergesi olabileceği gibi, tümöral olmayan hiperplastik lezyonlar, yangısal lezyonlar, hematoma/seroma, kistik oluşumlar, kalsinozis ve musinozis olarak tanımlanan oluşumlar da olabilir (18).

Deriden ya da deri altı dokulardan köken alan kitleler birbirinden çok farklı sebeplerle oluşabilir ve tamamen farklı prognoz ve tedavi protokolüne sahip olabilirler. Dolayısıyla

bu yapıların hızlı ve doğru olarak teşhisi son derece önemlidir. Sitolojik incelemeyi yapan kişinin bu konudaki tecrübesi ne kadar fazlaysa doğru teşhis oranı da o kadar artmaktadır.

Pek çok Avrupa ülkesinde ve ABD’de patoloji, anatomik patoloji ve klinik patoloji olarak iki dal halindedir. Her iki dalın da ortak olduğu kadar, kendilerine özgü eğitim müfredatları da vardır ve her iki dalda da ayrı ayrı uzmanlık sınavı yapılmaktadır (19, 20). Klinik patoloji patolojinin özel bir dalı olup sitopatoloji, cerrahi patoloji, hematoloji ve klinik biyokimya alt dallarından oluşmaktadır (19). American Society for Veterinary Clinical Pathology (ASVCP) raporuna göre klinik patolojide uzmanlaşmak için üç sene ihtisas yapılması ve bu sürenin dörtte birlik kısmının sitoloji ve cerrahi patoloji uzmanlaşması için ayrılması gereklidir (19). Ülkemizde bu anlamda bir bölümlenmenin olmayışı, sitoloji alanında uzmanlaşmanın en önemli sınırlayıcılarından birisi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Ayrıca son zamanlarda diyagnostik sitoloji amacıyla telepatoloji adı verilen ve sitoloji konusunda uzman bir patoloğun uzaktaki herhangi bir klinikteki mikroskopta çekilen görüntülerin kendisine gönderilmesi sonucu kendi bilgisayar ekranında değerlendirmesi şeklinde uygulanan modern yöntemler de gelişmiştir (21). Bu sayede dünyanın farklı yerlerinde patoloğlar vakaların konsültasyonunu yapabilmekte ve bu durum da sitolojinin teşhiste yalnızca fotoğrafla dahi ne denli başarılı sonuçlar verebileceğini güçlü bir şekilde ortaya koymaktadır.

Bu çalışma ile sitolojinin rutin tanıdaki önemini ortaya koymaya yönelik olarak histopatolojik incelemeler sonucunda sitolojinin teşhisteki doğruluk oranı belirlenmeye çalışılmıştır. Aynı zamanda histopatolojik teşhislerin immunohistokimyasal teşhisler ile de kıyaslanması yoluyla tümöral oluşumların teşhisinde immunohistokimyasal boyamaların önem derecesini vurgulamak amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Sitoloji, lezyonları temsil edecek sayıda hücrenin lezyonlardan elde edilmesi, lam üzerine yayılması ve mikroskop altında incelenerek teşhis konmasıdır. Daha az invaziv bir yöntem olarak, anestezi veya analjezi gerektirmeksizin ekonomik ve hızlı sonuç sağlar. Mevcut çok sayıda çalışmada, sitolojinin güvenilir bir teknik olarak kullanılabilceği gösterilmiştir (22). Sitolojik yöntem ile kesin tanı yapıldığında histopatoloji ve mikrobiyolojik ekim gibi ek tanı yöntemlerine sıklıkla ihtiyaç duyulmaz. Bu da hastanın stresini azaltır, maliyeti düşürür ve hekimlerin hızlı şekilde tedaviye başlamasına olanak sağlar (23). Sitolojik inceleme histopatolojinin yerine geçmez ancak lezyon hakkında oldukça etkili ve faydalı bir değerlendirme sunar (24).

Sitolojinin hayvana en az müdahale ile güvenilir bir tanı aracı olarak veteriner hekimlikte kullanımı gitgide yaygınlaşmaktadır. Ultrasonografinin kullanımının yaygınlaşması ile vücut boşluklarındaki derin lezyonlardan da doğru bir şekilde örnekleme yapılabilmekte, böylece klinisyenlerin bu tanı metodunu kullanma sıklığı gitgide artmaktadır. Sitolojinin yanısıra histopatolojik incelemeler tanı konulmasında birbirini tamamlayıcı teknikler olarak kullanılmaktadır (22).

1. Yöntemin Avantajları

Veteriner patolojide histopatolojik inceleme altın standart olsa da sitolojik değerlendirmenin önemli avantajları vardır. Bunlar içerisinde invaziv olmaması, anestezi gerektirmemesi, düşük oranda komplikasyon şekillenmesi, hızlı sonuç alınabilmesi ve düşük maliyet sayılabilir (24-26). Hızlı sonuç alınabilmesi sayesinde hangi testlerin ve uygulamaların yapılacağına zamanında karar verilebilir (antimikrobiyal tedavi, kültür, eksizyon, vb.) (24). Sitoloji temel bilgilere sahip bir klinisyen tarafından kolayca uygulanabilecek bir yöntemdir. Uygulama için çok gelişmiş aletlere ihtiyaç yoktur. Alınan örneklerin işlenmesi birkaç dakika içerisinde tamamlanabilir (22). Bu nedenlerle sitoloji, cerrahi biyopsi gibi değerli bir tanı aracı olarak düşünülebilir (27).

2. Yöntemin Zorlukları ve Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

Sitolojinin bazı dezavantajları da mevcuttur. Bunlar içerisinde düşük hücresellik ve/veya yapım hataları nedeniyle yetersiz sonuç ile doku yapısının yokluğundan dolayı yanlış yorumlama durumları yer alır (17, 25). Düşük hücresellik probleminin üstesinden

gelmek için frotiler incelenip yetersiz oldukları düşünülürdüğünde yeniden örnekleme yapılmalıdır (17). Birden fazla frotiler hazırlandığında tüm preparatların boyanıp incelenmesi gereklidir, nitekim çok sayıda preparattan sadece bir tanesi tanı koydurucu özellikte olabilir (14, 22). Bütün preparatların aynı özellikte boyanmama olasılığına karşı inceleme yaparken bir alandaki hücrelere göre değerlendirme yapılmamalı, bütün preparatlar incelenmeli ve tüm hücre tipleri çekirdek ve sitoplazmik özellikleri ile birlikte değerlendirilmelidir (24).

Sitolojik ve histopatolojik örneklerin toplanmasındaki bilgi ve tecrübe yetersizlikleri tanının doğruluğunu etkileyen önemli nedenlerden birisidir ve bu durum örneğin alındığı dokuya göre değişkenlik gösterir (22, 25). Sitoloji tümörlerin tanısında genellikle yüksek doğruluk oranına sahipken, tümörlerle birlikte sekonder olarak seyreden yangısal reaksiyon ve örneklerdeki düşük hücresellik, lezyonların yanlış yorumlanmasına yol açabilir (25). Mezenkimal tümörlerde düşük hücresellik yaygın bir problemdir (24, 28). Sert kıvamlı lezyonlardan elde edilen hücre sayısı genellikle düşük kalırken, damardan zengin lezyonlar bol miktarda periferik kanla kontamine olabilir ve bu tümörler için biyopsi gerekebilir. Hızlı büyüyen tümörler sıklıkla nekrotik merkeze veya heterojeniteye sahiptir. Lezyonun periferinin aspirasyonu ile merkezde bulunabilecek nekroza örnekleme yapmaktan kaçınılmalıdır. Nekrotik bölgeden örnekleme yapılırsa, teşhis konulması da mümkün olmayacaktır. Bu nedenle mümkün olduğunca kitlenin farklı bölgelerinden çok sayıda örnekleme yapmak gerekir. (22, 25). Az sayıda hücre ile tanıya gidilebilmesi için sitopatoloji alanında oldukça tecrübeli olmak gerekir (27).

Sitoloji genellikle özel tanıdan ziyade genel sınıflandırmalara olanak tanır. Örneğin sitolojik inceleme sonucu mezenkimal tümör tanısı konulan bir olgu histolojik olarak nörofibrosarkom olarak daha net isimlendirilebilir. Sitolojik preparatlarda hiperplastik hücreler, adenom hücreleri ve yüksek derecede farklılaşmış malign hücreleri arasında küçük farklılıklar vardır. Bu nedenle doğru tanı için sitolojik tanının histopatolojik inceleme ile desteklenmesi gerekir (24, 25).

Yüksek derecede farklılaşmış tümöral oluşumlar sitolojik incelemede normal dokudan veya iyi huylu oluşumlardan ayırt edilemeyebilir. Normal lenfoid dokular çok sayıda küçük lenfositlerden oluştuğu için, lenf yumrusu veya dalak aspiratlarında küçük hücreli lenfoma tanısının konulması genellikle mümkün değildir. Benzer olarak karaciğer

aspiratlarında da küçük hücreli lenfoma ile lenfositik yangısal infiltrasyonları da ayırt etmek çok zordur. (25).

İyi bir sitolojik örnek hazırlamak deneyim ve sabır işidir. Bazen tanı koydurucu bir preparat elde etmek için bir düzine preparat hazırlamak gerekebilir. Eğer preparatta çok sayıda hücre varsa preparatın kalınlığından dolayı hücredeki sitoplazma ve çekirdek detaylarını değerlendirmek mümkün olmaz ve preparata tanı konulamaz. Püskürtme şeklinde hazırlanan preparatlar eğer yayma yapılmazsa sıklıkla kalın olarak gözlenir (22, 25). Formaldehit ile preparatların temas etmesi hücrelerde istenmeyen etkiler oluşturur ve sitolojik tanı imkânsızlaşır (22, 24). Önemli bir nokta da preparatların soğutucuya konulmamasıdır, çünkü soğutucuya konulduğunda suyun yoğunlaşması esnasında hücrelerde yıkılma şekillenir ve hücrelerin tanınması mümkün olmaz (24).

Klinik yönden karar verirken sitolojik örneğin yorumlanmasındaki en önemli nokta lezyonun tümöral olup olmadığının belirlenmesidir (17). Bazı olgularda iyi bir sitolojik preparat, biyopsiden daha faydalı olabilir (25). Bazı durumlarda da klinik bulgular ve lezyonun özellikleri patoloğa yorumlama sırasında yardımcı olur ve bazı vakalarda bu bilgiler histolojik inceleme eksikliğinin yerini doldurabilir (29).

3. Sitolojik Preparatların Hazırlanması

Sitolojik örneğin hazırlama metodu örneğin kalitesini ve dolayısıyla tanının doğruluğunu etkiler (25). Sitolojik değerlendirme için hücre elde etme teknikleri daha önce tanımlanmıştır (1, 24, 29-31). Bu metodlar aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

1. İnce iğne biyopsi yöntemi
 - a. Aspirasyonlu
 - b. Aspirasyonsuz
2. Basma tekniği
3. Kazıma tekniği
4. Eküvyon çubuğu tekniği (svab)

3.1. İnce İğne Biyopsisi

İnce iğne biyopsisi standart iğne ve şırınga ile aspire edilerek veya aspirasyonsuz olarak uygulanabilir. Bu yöntemler hem yüzeysel, hem de derin dokulardan örnekleme için tercih edilmektedir (1, 22).

İnce iğne biyopsisi ile hücreler alındıktan sonra lama aktarılırlar. Daha sonra sürme yöntemi ile hücrelerin tek katlı olarak yayılmaları sağlanır. Ardından preparatlar havada kurumaya bırakılmalıdır. Bu işlem hücreleri korur ve lama yapışmalarını sağlar. Kuruduktan sonra boyama işlemine geçilebilir veya örnekler tanı için bölgedeki bir laboratuvara gönderilebilir (24).

İnce iğne biyopsisi 0,4-0,6 mm çaplı iğne ve 3-20 ml şırınga ile yapılabilir. Yumuşak dokularda daha küçük iğne ve şırınga kullanılır. Kullanılan iğnelerin 0,6 mm'den büyük olması nedeniyle kan kontaminasyonu olasılığı artar ve hücre elde etme şansı azalır. Kullanılacak şırınganın büyüklüğü aspire edilen dokunun kıvamına göre değişmektedir. Yumuşak dokularda, örneğin lenf yumrusunda sıklıkla 3 ml şırınga kullanılabilir. Daha sert dokularda, örneğin fibrom ve yassı hücreli karsinomlarda, daha büyük şırınga kullanılarak gerekli basıncın oluşturulması sağlanır. Yapısından emin olunamayan kitleler için 12 ml şırınga kullanımı iyi bir tercih olabilir (22).

Aspirasyonlu veya aspirasyonsuz ince iğne biyopsi teknikleri kitlelerde yüzeyin altındaki hücreleri elde etmek ve şekillenmiş olabilecek yüzeysel kontaminasyonlardan kaçınmak için daha uygundur (24). Deri üzerinde yer alan lezyonlarda bu yöntemin uygulanması, tuşe ve kazıma yöntemleri kullanıldığında meydana gelen kontaminasyonu önler, ancak kazıma yöntemine göre daha az hücre elde edilir (1).

3.1.1. İnce İğne Aspirasyon Tekniği

Bu yöntemde iğne ile kitleye girilir ve şırınga geriye çekilerek negatif basınç oluşturulur. Farklı bölgelere iğnenin girmesi sağlanır. Negatif basınç bırakılır. İğne enjektörden çıkarılarak hava çekilir ve iğne tekrar şırınganın ucuna takılarak lama püskürtülür. Bu teknikte uzun süreli aspirasyonlar damar hasarına ve kan kontaminasyonuna neden olabilir (22).

3.1.2. Aspirasyonsuz İnce İğne Biyopsi Tekniği

Bu yöntem damardan zengin kitlelerde daha güzel sonuç verir. Negatif basınç uygulanmaksızın kullanılan bir yöntemdir. İncelenmek istenilen dokuya iğne ile girilmeden önce enjektöre hava çekilir, böylece örnek hemen lama püskürtülebilir (22).

3.2. Basma Tekniği

Hayvanın vücut yüzeyinde yer alan veya operasyon ya da nekropsi esnasında uzaklaştırılan dokulardan basma yöntemi ile preparat hazırlanabilir (1, 22). Preparatlar canlı vücudundan uzaklaştırılmış örneklerden hazırlanıyorsa, kitleye kesit atılmalı ve taze doku yüzeyinden froti hazırlanmalıdır (22). Bu yöntemde hücre sayısı kazıma yöntemi ile elde edilenden daha az olmasına rağmen hücre morfolojisi genellikle daha iyi korunur. Aspiratlara oranla bakteriyel ve hücrel olarak daha fazla kontaminasyon vardır, çoğu olayda sekonder bakteriyel kontaminasyon ve yangısal reaksiyona ait hücreler görülür. Bu durum teşhisin doğruluğunu etkiler. Kontaminasyonu azaltmak ve daha temsili bir örnek elde edebilmek için taze yüzeylerden basma yapılmalıdır. Eğer yüzey çok kanlı veya ıslaksa yüzey önce kurutma kâğıdına bastırılarak fazla sıvı veya kanı uzaklaştırılmalı, ardından basma yapılmalıdır. Baskı sırasında dokunun kaydırılması hücrelerde şekil bozukluklarına sebep olur. Bağ doku ne kadar fazlaysa elde edilen hücre sayısı o kadar az olacaktır (1).

3.3. Kazıma Tekniği

Bu teknik vücut yüzeyindeki lezyonlara veya vücuttan uzaklaştırılmış kitlelere uygulanabilir. Çok daha fazla hücre elde edilmesini sağlar. Eğer lezyonun yüzeyi ülserleşmiş ve eksüdat ile kaplanmışsa, bu eksüdattın steril gazlı bezler kullanılarak uzaklaştırılması gereklidir. Bistüri ile kazıdıktan sonra lama yayma yapılır (1, 22).

Kazıma veya basma ile lezyonun yüzeyinden hücre elde edilirken, derin dokulardan hücre elde edilemez (24). Bununla beraber vücuttan uzaklaştırılmış kitlelerde kazıntı yöntemi basma tekniğine göre daha fazla hücre elde edilmesini sağlar (1, 24). Dolayısıyla özellikle katı ve az hücre veren lezyonlar için bu yöntem kullanılabilir (1). Lama sürme aşamasında fazla bastırılması sonucunda hücrelerin parçalanması ve örneklemin kalitesinin bozulma olasılığı yüksektir (24).

3.4. Eküvyon Çubuğu Tekniği

Genellikle konjunktiva, dış kulak yolu, burun, vajina ve fistüllü lezyonlar gibi basma, kazıntı ve aspirasyon yöntemlerine çok elverişli olmayan bölgelerden örnek hazırlanması için eküvyon çubuğu kullanılabilir (1, 22). Lezyona nemli, steril bir eküvyon çubuğu temas ettirildikten sonra bu çubuk lam üzerinde yuvarlanır. Çubuğun ıslatılması için steril, izotonik tuzlu su kullanılabilir (1). Bu yöntem yalnızca diğer teknikler uygulanamadığı durumlarda önerilmektedir (24).

3.5. Alınan Örneklerin Lama Aktarılması

Bu amaçla iki lam arasında kaydırma yöntemi ve kan frotisi hazırlama yöntemi en kullanışlı tekniklerdir. İki lam arasında kaydırma yöntemi kullanılırken lamin çok bastırılması sonucunda hücreler parçalanabilir (22).

3.6. Sıvı Örneklerde Sitoloji

Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) içeren tüpler alınan örneklerde pıhtılaşmanın önlenmesi açısından tercih edilmelidir (22, 32), fakat eğer mikrobiyolojik kültür yapılması düşünülüyorsa, EDTA mikroorganizmaların büyümesini baskılayabileceği için EDTA olmaksızın örnekleme önerilir (32). Alınan örnekler hücresel açıdan fakir ise santrifüj edilerek dipte kalan tortudan preparatlar hazırlanmalıdır (22). Bu noktada dikkat edilmesi gereken santrifüjün yüksek devirlerde değil, kısa devirde uzun süreli olarak yapılmasıdır. Böylece hücrelerin parçalanması önlenir. Örnekler bekletilirse hücrelerde teşhisi güçleştirecek değişiklikler şekilleneceği unutulmamalıdır (25).

3.7. Sitolojide Kullanılan Boyalar

1. Romanowsky tipi boyalar: Örnek olarak Wright boyası, Giemsa boyası, Wright-Giemsa boyası ve Diff-Quik gibi boyalar verilebilir. Preparatlar kurutulduktan sonra tespit edilir. Sitoplazma detayları güzel gözlenir. Çoğu patolog bu tip boyaları tercih eder (22, 24).
2. Papanicolaou tipi boyalar: Örnek olarak Sano's trichrome verilebilir. Preparatlar ıslakken alkol tespiti gereklidir. Çekirdek detayları güzel gözlenir (22).

4. Sitolojide Gözlenen Hücre Tipleri

Sitolojide gözlenen hücre tipleri yangısal lezyonlarda ve tümöral olgularda gözlenenler olarak bölümlenebilir. Tümöral olgularda gözlenen hücreler ise temelde üç bölümde ele alınabilir. Bunlar yuvarlak hücreler, epitel hücreleri ve mezenkimal hücrelerdir (22, 33).

4.1. Yangısal Lezyonlarda Gözlenen Hücre Tipleri

Bu bölüm içerisinde nötrofil, eozinofil, lenfosit, plazma hücreleri, makrofaj, çok çekirdekli dev hücreleri ve mast hücreleri ele alınabilir (33). Yangısal durumlar sitolojide gözlenen hücre tipinin baskınlığına göre sınıflandırılırlar. Nötrofillerin %85'in üzerinde gözleendiği durumlar purulent veya supuratif, makrofajların baskın olduğu lezyonlar histiyositik, nötrofil ve makrofajların karışımını içeren lezyonlar piyogranulomatöz veya karışık hücre yangısal lezyonları, %10'dan fazla eozinofil içeren lezyonlar eozinofilik,

lenfosit veya plazma hücrelerinin baskın olduğu lezyonlar ise lenfositik-plazmasitik yangı olarak adlandırılabilir (34).

Bazı tümörler çok sayıda yangı hücresi içerebilirler. Sitolojik preparatlarda yalnızca çok sayıda yangı hücresinin gözlenmesi sıklıkla primer yangısal bir lezyonun göstergesidir. Tümöral lezyonlarda şekillenen nekrozlar veya ülserasyonlar sonucunda yangı infiltrasyonları görülebilir. Bu durumlarda dahi yangısal infiltrasyonlar yalnızca tümörün yüzeyinde sınırlı kalıp derinlere doğru pek ilerlemez. Mast hücre tümörlerinin küçük bir kısmı ise tamamen yangı, hemoraji ve az sayıda mast hücresi içeren özellik sergileyebilir. Bu olguların histoloji ile dahi tanımlanması zor olabilir (33).

4.1.1. Nötrofil Lökositler

Nötrofiller yangısal alana ulaşan ilk hücrelerdir ve yangısal uyarım sonlanana kadar da varlıklarını sürdürmeye devam ederler. Bu hücrelerin çekirdekleri segmentlidir, granülleri normalde rutin boyalar ile boyanmaz fakat bazen eozinofilik gözlenebilirler. Bazen çekirdek yuvarlak gibi gözlenebilir de loblu yapısı seçilebilir (22, 33). Çok sayıda nötrofilin gözlenmesi akut yangının göstergesidir ve az sayıda makrofajın bu hücelere eşlik ettiği gözlenebilir. Bu görünüm sıklıkla deride bir enfeksiyon veya yabancı cisim reaksiyonuna (kıl ve keratine karşı şekillenen furunkulotik reaksiyon, vb.) bağlı olarak şekillenebilir. Bakteri ile kontamine olmuş sıvı örnekler bekletilirse, bu bakteriler çoğalmaya başlar fakat bakterilerin fagositozu gözlenmez. Bu nedenle, eğer bakteriler gerçekten patojenik ise fagositik hücrelerin sitoplazmalarında olmaları gereklidir (33). Dejenere nötrofillerde çekirdekte şişme ile karyopiknoz, karyoreksis ve karyolizis şekillenir ve bu durum hücrelerin bakterilerden açığa çıkan toksinlerden etkilendiğinin bir göstergesidir (34). Hücrelerin sitoplazmaları eritrosit, doku artıkları veya yabancı materyal içerebilir (33).

4.1.2. Eozinofil Lökositler

Nötrofillerden biraz daha büyüktürler ve daha az segmentlidirler. Sitoplazmaları rutin boyalar ile pembe renkte boyanır. Hafif boyanmış eozinofiller ile nötrofiller bazen karışabilir (22, 33).

Sitolojik preparatlarda bazen az boyanmış eozinofilleri nötrofillerden ayırmak kolay olmaz. Bunun nedeni eozinofil granüllerinin belirsiz olabilmesi ve dejenere nötrofillerin sitoplazmalarının daha asidik yapı kazanması ve daha eozinofilik boyama reaksiyonu şekillenmesinden dolayıdır (33). Bu hücreler sıklıkla mast hücreleri ile birlikte gözlenirler

(22, 35-38). Eozinofiller alerjik reaksiyonlarda, paraziter hastalıklarda ve mantar enfeksiyonlarında görülürler. Kedi ve nadiren de köpeklerde gözlenen eozinofilik granuloma gibi özel lezyonlarda baskın hücre tipi eozinofildir. Bazı köpek kutanöz mast hücre tümörlerinde tümörün büyük bir bölümü eozinofillerden oluşmabilmekte ve çok az sayıda mast hücresi gözlenebilmektedir (18, 33).

4.1.3. Lenfositler

Küçük lenfositler nötrofillerden daha küçüktürler, rutin boyamalarda çok az, bazofilik sitoplazmaya sahiptirler ve çekirdekçik gözlenmez (22). Boyutları eritrositlere yakındır (33). Orta büyüklükteki lenfositlerin sitoplazmaları daha belirgindir, çekirdekleri daha açık kromatin yapısındadır ve çekirdekçik gözlenebilir. Büyük lenfositler (lenfoblastlar) oldukça geniş, bazofilik sitoplazmalı, çekirdekleri veziküler yapıda, çekirdekçikleri belirgin ve bazen çok çekirdekçikli olarak gözlenirler (22, 33). Vücut sıvılarındaki normal ve reaktif lenfositler, yumuşak dokulardakine göre daha büyük görünürler (33). Orta ve büyük lenfositler yangısal süreçlerde gözlenebilir. Plazma hücreleri ile birlikte lenfositler kronik yangısal yanıtın bir parçasıdır ve akut yangının başlamasından birkaç gün sonra bölgeye ulaşırlar (33). Çoğunlukla tek formda orta ve büyük lenfositlerin varlığı görülüyorsa lenfoma tanısı düşünülmelidir (33, 34).

4.1.4. Plazma Hücreleri

Plazma hücreleri B lenfositlerin antijenle temas ettikten sonra farklılaşmasıyla oluşurlar. Çekirdekleri genellikle sitoplazmanın bir kenarına yakın şekilde bulunur. Çekirdek kenarında Golgi cisimciğinden dolayı açık renkli gözlenen bir alan bulunur. Bazı hücreler immunoglobulin sentezi yaptıklarından dolayı geniş vakuoller içerirler (Russell cisimcikleri). Reaktif lenf yumrularında sıklıkla gözlenirler (22).

4.1.5. Makrofajlar

Makrofajlar yangı bölgesine 2-3 saat içerisinde ulaşırlar ve mutlaka kronikleşmenin bir göstergesi değildirler, fakat sıklıkla zaman içerisinde sayıları artar. Bakterileri ve diğer büyük yapıları (mantar, hücresel artık ve yabancı materyal gibi) fagosite ederler (22, 33). Bu hücreler sıklıkla doku yıkımının bulunduğu alanlarda gözlenir (33).

Makrofajlar dolaşımdaki monositlerden dokulara geçer ve farklı morfolojilere sahip olabilirler. Dokuda sitoplazma zamanla büyük oranda genişler ve genellikle vakuollü olabilir. Çekirdek yuvarlaklaşır. Bir makrofajda vakuolizasyon veya fagositozis gözlenirse sıklıkla aktive olarak tanımlanır (22, 33). Aktive makrofajlar morfolojik olarak

epitel hücrelerine benzerlik gösterir ve bu nedenle de epiteloid makrofajlar olarak anılırlar (34). Özellikle yabancı cisim reaksiyonlarında ve kronik lezyonlarda çok çekirdekli dev hücreleri gözlenebilir (22, 33, 34). Bu hücreler oval veya yuvarlak çekirdeğe ve küçük, sıklıkla belirsiz çekirdekçiğe sahiptir. Sitoplazmaları genişlemiştir fakat bir örnek olarak boyanırlar ve vakuollü değildirler. Epitel benzeri görünümde olabildikleri için bazı hücreleri yorumlarken dikkatli olunmalıdır (22, 33). Bununla beraber bu hücreler çoğunlukla kümelenme göstermemeleri ile epitel hücrelerinden ayırt edilebilirler (33).

4.1.6. Çok Çekirdekli Dev Hücreleri

Çok sayıda çekirdeğe (her biri 1-3 adet küçük çekirdekçiğe sahip) ve geniş sitoplazmaya sahip hücrelerdir. Makrofajlardan gelişirler ve yangının ilerleyen aşamalarında gözlenirler. Sitoplazmaları mantar organizmaları ve yabancı materyallerin varlığı açısından incelenmelidir. Bu hücreler genellikle az sayıdadırlar ve granulomatöz reaksiyonun bir parçası olarak diğer yangısal hücreler ile birlikte gözlenirler (33, 34).

4.1.7. Mast Hücresi

Hemen hemen bütün dokularda damar çevrelerinde bulunurlar. Rutin boyamalarda kırmızı-mor renkli intrasitoplazmik granüller içerirler. Yuvarlak sitoplazmalı ve oval-yuvarlak çekirdeğe sahiptirler (18, 22). Diff-Quik boyası ile boyandıklarında granülleri yeterince boyanmaz (22).

4.2. Tümöral Oluşumlarda Gözlenen Hücre Tipleri

Yangısal lezyonlar farklı tip hücreler ile karakterizedir. Sitolojide çoğunlukla aynı türden hücrelerin gözlenmesi ise normal doku, hiperplazi veya tümörün bir göstergesidir (33, 34). Tümör şüpheli örneklerde ilk olarak şu kontroller yapılarak hücrenin geldiği doku tipinin ve olası karakterinin (iyi huylu/kötü huylu) belirlenmesi yoluna gidilebilir: 1) hücre sayısı, 2) preparattaki hücrelerin dağılımı, 3) hücre şekli, 4) çekirdek:sitoplazma oranı, 5) pleomorfizm (hem çekirdek, hem de sitoplazma için), 6) çekirdekçik sayı, şekil ve boyutu, ve 7) sitoplazmik içerik (melanin, metakromatik granüller, yağ, vb.). Hücre tipinin ve olası karakterinin belirlenmesi için doku biyopsisi gerekebilir. Mitotik indeksin belirlenmesi ve tümörün derecelendirilmesi için ise her zaman histopatolojik inceleme gereklidir (33).

Sitolojide gözlenen hücreler temelde epitel hücreleri, mezenkimal hücreler (destek veya bağ doku), yuvarlak hücreler (33) ve çıplak çekirdekler (34) olarak bölümlenebilir.

4.2.1. Epitel Hücreleri

Normal epitel hücreleri, bu hücreleri içeren dokulardan hazırlanan sitolojilerde, epitelyal hiperplazilerde ve iyi huylu epitelyal tümörlerde bol miktarda gözlenebilir (22).

Epitel hücrelerinin başlıca özelliği hücreler arası adezyondur. Hücreler sitolojide genellikle kümeler halinde gözlenirler. Epitel hücreleri genellikle oldukça büyük sitoplazmalıdır. Hücre tipine bağlı olarak boyutları bazen küçük de olabilir (örn: bazal hücreler). Sitoplazma sınırları belirgin, yuvarlak, kübik veya poligonal şekilli ve yuvarlak-oval çekirdekli dirler (22, 33, 34). Olgun epitel hücreleri genellikle yüzey kazıntıları ve svablarında bol ve ayrı ayrı dökülürler. Bu hücreler poligonal ve koyu çekirdekli dirler (22). Az farklılaşmış skuamöz hücreler daha birleşik ve kümeler halindedirler (22, 33). Çoğu ince iğne aspirasyon sitolojilerinde doku yapısı kaybolmasına rağmen, bazılarında dokuya ait yapılar gözlenebilir. Bazı sitolojik preparatlarda epitel hücreleri tubüler ya da asiner yapı sergileyebilirler. Papiller ve trabeküler şekiller de bazı epitelyal tümörlerde gözlenebilir. Endokrin epitel hücreleri ve nöroendokrin hücrelerin tümörleri karakteristik olarak oldukça hüreseldirler ve gevşekçe birbirlerine tutunurlar. Tipik olarak çok sayıda yalın çekirdek gözlenir. Bu hücreler travma sonucu sitoplazması parçalanmış hücrelerle karışabilirler (22).

4.2.2. Mezenkimal Hücreler

Mezenkimal hücreler destek doku, kan damarları ve lenfatikleri oluşturan hücrelerdir. Bu hücreler çoğunlukla stromal destek doku hücreleri olarak ele alınır. Çoğunlukla normal destek dokusundan ince iğne aspirasyonu ile çok az hücre gelir. Fibroblast ve fibrositler yaygın olarak karşılaşılan mezenkimal hücrelerdir. Dağınık şekilde bireysel fibroblastlar hemen hemen tüm organ aspiratlarında bulunabilir. Hematopoietik hücreler de mezenkimal hücrelerdir, fakat sitolojik görünümünden dolayı yuvarlak hücreler olarak farklı bir sınıflandırmaya tabi tutulurlar (22).

Mezenkimal hücreler genellikle mekik şekillidir ve sitoplazmaları bir yönde sivrileşmiştir. Bu hücreler iğ şekilli olarak ifade edilirler fakat uzun, ince, iğ şekilli yapılarının yanı sıra az miktarda sivrileşmiş sitoplazmalı ve yuvarlak çekirdekli hücrelere değişen özellikte de gözlenebilirler. Tek olarak bulunan hücrelerde ise dolgun şekil gözlenebilir (22, 33, 34). Yuvarlak hücrelerin ve epitel hücrelerinin aksine mezenkimal hücrelerin sitoplazmik sınırları belirgin değildir ve bazen sitoplazma arka plandan ayrılamaz. Parçalanmış hücrelerin sitoplazmaları net olarak seçilemez ve çekirdekleri de

parçalanmıştır (22). Yangısal veya iyileşmekte olan dokulardan hazırlanan sitolojik örneklerde çok sayıda reaktif fibroblast gözlenebilir. Reaktif fibroblastlar, yangı hücreleri ile beraber dağınık şekilde bulunmalarıyla tanınabilirler (22, 33). Normal destek dokusundan, iyi huylu mezenkimal tümörlerden ve kötü huylu mezenkimal tümörlerden hazırlanan sitolojik preparatlarda hücresellik farklıdır. Sitolojide normal destek dokusundan çok fazla hücre gelmezken, iyi huylu mezenkimal tümörlerde daha fazla hücre yoğunluğu gözlenir (22, 33). Kötü huylu mezenkimal tümörlerde ise sitolojide bu sayı çok daha fazladır. Mezenkimal hücreler sitolojide tek tek gözlenmekle birlikte bazen hücre dışı matriks nedeniyle kümeler halinde de gözlenebilirler (22).

4.2.3. Yuvarlak Hücreler

Çoğunluğu hematojen kökenli hücrelerdir. Sitolojik örneklerde çok sayıda hücre olarak bulunurlar (22, 33). Tümörlerine çok sık rastlanır. Kalın preparatlar hariç, normalde kümelenmezler (22, 34). Hücreler arası adezyonlar bulunmaz. Sitoplazma sınırları belirgindir (22). Bu grup içerisinde mast hücreleri, lenfositler, histiyositler, plazma hücreleri ve “transmissible venereal tumor” (TVT) hücreleri yer almaktadır (33, 34)

4.2.4. Çıplak Çekirdekli Hücreler

Bu görünüm şekli hücre sitoplazmalarının kırılğan özellikte olmasından dolayıdır. Bu hücreler genellikle endokrin ve nöroendokrin tümörlerle ilişkilidirler. Preparatlar genellikle yuvarlak veya poligonal şekilli, sitoplazmik sınırları belirsiz, bazen kümeler halinde gözlenen hücrelerden oluşur (34).

5. Sitolojik Malignite Kriterleri

İyi huylu lezyonlar genellikle bir örnek hücre yapısı sergilerken, kötü huylu tümörlerde belirgin farklılıklar mevcuttur (22, 34). Sitolojik malignite kriterleri genel malignite kriterleri ve çekirdek malignite kriterleri olarak ikiye ayrılır. Çekirdek kriterlerinin belirlenmesi malignitenin belirlenmesi adına daha güvenilirdir (22).

5.1. Genel Malignite Kriterleri

- Anizositozis ve makrositozis
- Hiperselülarite
- Pleomorfizm

5.1.1. Anizositozis ve Makrositozis

Anizositozis hücreler arasındaki boyut farklılıklarını, makrositozis ise bir hücrenin normallerinden çok daha büyük olmasını ifade eden terimlerdir. Makrositik hücreler yaygın olarak epitelyal kökenli tümörlerde gözlenir. Her iki kriter de çoğu hücre popülasyonu için malignite bulgusudur (22, 34), fakat bazı istisnalar da mevcuttur. Normal veya reaktif lenfoid dokularda anizositozis ve makrositozis gözlenebilirken, lenfomada hücreler daha bir örnek görünümündedir. Deri yüzeyinden hazırlanan kazıntılarda ve bazı vajinal frotilerde gözlenen epitel hücrelerindeki boyut farklılıkları da epitellerin olgunlaşma derecesiyle ilgilidir. Transisyonel epitel hücrelerinde ve yangısal reaksiyonlarda gözlenen makrofajlarda da bu bulgular normal olarak gözlenebilmektedir (22).

5.1.2. Hiperselülarite

Yangısal lezyonlar, lenfoid dokular ve bazı diğer dokulardan hazırlanan sitolojiler normalde hücrelidir; kötü huylu olarak düşünülmezler. Mezenkimal hücreler normalde sitolojik preparatlara çok fazla düşmezler. Anaplastik tümörler ise daha hücrelidirler (22).

5.1.3. Pleomorfizm

Pleomorfizm terimi hücrelerin farklı şekillerde olmasını ifade eder (22, 34). Preparatta birden fazla hücre tipi varsa pleomorfizm normal olarak kabul edilir. Üriner kanal değişik epitel, deri kazıntıları ve vaginal frotiler gibi bazı preparatlarda normal olarak tek tip hücrelerde de pleomorfizm gözlenebilir (22).

5.2. Çekirdekte Gözlenen Malignite Kriterleri

1. Anizokaryosis ve makrokaryozis (karyomegali)
2. Çok çekirdeklilik
3. Anormal çekirdek dizilimi
4. Anormal çekirdek:sitoplazma oranı
5. Anormal çekirdekçik
6. Anormal mitoz
7. Kalın ve gelişmemiş kromatin yapısı (22, 34).

5.2.1. Anizokaryozis ve Makrokaryozis (Karyomegali)

Anizokaryozis hücre çekirdekleri arasındaki boyut farklılıklarını, makrokaryozis ise bazı çekirdeklerin normalden çok daha büyük olmasını ifade eden terimlerdir (22, 34). Bazı karsinomlarda çekirdekler bazen çoğu hücrenin sitoplazma boyutundan büyük olabilir. Anizokaryozis yassı epitel hücrelerini içeren preparatlarda normal olarak gözlenir (22).

5.2.2. Çok Çekirdeklilik

Çok çekirdekli hücreler farklı tip kötü huylu tümörlerde gözlenebilirler (22, 34). Aynı sitoplazmada çok sayıda çekirdek gözlenmesi ve çekirdeklerde anizokaryozisin varlığı anormal çekirdek bölünmesini göstermesi açısından önemlidir (22).

Çok çekirdekli makrofajlar bazı yangısal hastalıklarda gözlenebilirler. Osteoklastlar normalde çok çekirdekli hücrelerdir. Megakaryositler de normal olarak birden fazla çekirdek içerirler. Hiperplastik veya rejeneratif epitelyal dokulardan hazırlanan aspiratlarda iki çekirdekli hücreler sıklıkla gözlenir. Bazı iyi huylu tümörlerde de iki çekirdekli veya çok çekirdekli hücreler gözlenebilir (örn: kutanöz plazmasitom) (22).

5.2.3. Anormal Çekirdek Dizilimi

Normal dokulardan hazırlanan sitolojik preparatlarda hücreler düzgün dizilim gösteren, çekirdekleri birbiriyle temas halinde olmayan bir görünümde olurlar. Tümöral hücrelerde ise çekirdekler genelde birbirine yakın, üst üste binmiş görünümde dirler. Bazen bir hücre çekirdeği diğer bir hücre çekirdeğini veya dev hücresi içerisindeki bir çekirdek diğerinin yapısını bozabilir. Bu görünüm hücreler arasındaki temas inhibisyonun kaybolması ve hızlı büyüme sonucunda şekillenir (22).

5.2.4. Anormal Çekirdek:Sitoplazma Oranı

Çekirdek:sitoplazma oranının artmış olması malignite bulgusudur (22, 34). Bazı küçük hücreler (örn: olgun lenfositler ve bazal epitel hücreleri) normalde yüksek çekirdek:sitoplazma oranına sahiptirler. Büyük hücrelerde gözlenen yüksek çekirdek:sitoplazma oranı hücrelerin az farklılaşmış olduğunu gösterir. Normal lenfoid dokuda ve farklı olgunluk derecesindeki epitel hücreleri arasında belirgin çekirdek:sitoplazma oran farklılıkları bulunabilir (22).

5.2.5. Anormal Çekirdekçik

Çekirdekçik RNA üretiminden sorumlu organeldir. Tüm hücrelerde çekirdekçik bulunur fakat genellikle küçüktür ve kolayca gözlenemezler. Çekirdekçik büyük (makronükleoli), poligonal şekilli veya farklı boyutlarda (anizonükleozis) olabilir (22, 34). Çekirdekçik boyut olarak normalde 1-2 mikrometre arasındadır. Beş mikrometreden büyük çaptaki çekirdekçikler malignite bulgusudur. Eritrositler çekirdekçik büyüklüğünü incelemede baz alınabilir. Köpek eritrositleri 7-8 mikrometre, kedi eritrositleri ise 5-6 mikrometre boyutundadır. Çekirdekçikler normalde yuvarlak şekillidir fakat iğ şekilli, pleomorfik veya açılı iseler bu görünüm malignite bulgusu olarak düşünülür. Diff-Quik ile çekirdekçik genellikle iyi boyanır. Az boyanmış veya parçalanmış hücrelerde çekirdekçik daha belirgindir (22).

5.2.6. Anormal Mitoz

Mitotik figürler normal dokularda nadir, lenfoid dokuda ve kemik iliğinde ise daha sık gözlenir. Makrofajlar dokularda bölünebilir ve bu nedenle çok sayıda makrofaj içeren yangısal lezyonlarda da mitotik figürler gözlenebilir (22). Sayıca artmış mitoz veya anormal dizilimli kromatin içeren mitotik figürler malignite bulgusudur (22, 34).

5.2.7. Kalın ve Gelişmemiş Kromatin Yapısı

Çekirdek kromatini Papanicolaou tipi boyalarda, Romanowsky tipi boyalara kıyasla çok daha belirgindir. Kötü huylu hücrelerde kalın kromatin yapısı sıklıkla gözlenebilir (22). Aynı zamanda olgun hücreler çoğunlukla yoğun veya koyu boyanan kromatin yapısı gösterirler (22, 34).

5.3. Malignitenin Belirlenmesinde Dikkat Edilecek Noktalar

İyi huylu-kötü huylu ayrımında tek bir hücresel özellik söz konusu değildir. Güvenilir bir şekilde kötü huylu tümör tanısı konulması için üç veya daha fazla çekirdek malignite kriteri gözlenmelidir. Sitolojide malignite tanısı net koyulamazsa, tanı biyopsi ve histopatoloji ile doğrulanmalıdır. Sitolojide hücresel açıdan zengin, sağlam hücreler içeren, iyi dağılım gösteren, iyi boya almış alanların değerlendirilmesi gereklidir. İyi boya almamış hücrelerin üst üste bindiği kalın preparatlarda çekirdekçik daha belirgindir. Parçalanmış hücrelerde kromatin de çözülür ve dağılır, bu durumda çekirdek daha büyük ve çekirdekçik daha belirgin olarak görünür. Yangı doku hücrelerinde displastik değişiklikleri uyurabilir ve bu durumda lezyonlar tümöral oluşumlarla karışabilirler. Yangısal dokularda büyük, epitelooid makrofajlar ve çoğalmış fibroblastlar gözlenir ve bu

hücreler kötü huylu hücelere benzer bazı özelliklere sahip olabilirler. Her kötü huylu tümör belirgin hücesel atipi ve farklılık göstermez. Bazı tümörlerde hücre özellikleri tümörün davranışını tam olarak yansıtmayabilir. Hücreler uniform özellik sergilemesine rağmen agresif biyolojik karakterde olabilirler. Bu özelliğe sıklıkla endokrin tümörlerde rastlanılır. Köpeklerde tiroid tümörlerinin çoğu maligndir, fakat bu tümörlerde bile hücreler belirgin malignite kriterleri sergilemeyebilirler (22, 25). Benzer durum diğer endokrin ve nöroendokrin kökenli tümörler için de tanımlanmıştır. Sadece sitolojik yöntem kullanarak çoğu yüksek derecede farklılaşmış karsinomu (örn: perianal bez karsinomu) iyi huylu proliferasyonlardan ayırt etmek oldukça zordur. Bazı vakalarda histopatolojik inceleme ile dahi ayırım zor olabilir. Bu durumlarda klinik bulguların bilinmesi doğru yorumlama için gereklidir (22). Yassı epitel hücreleri, fibroblastlar, mezotel hücreleri ve değişken epitel hücrelerinde belirgin anizokaryozis, belirgin çekirdekçik, mitotik figürler ve çekirdek:sitoplazma oranında farklılıklar gözlenebilir ve bu durumlar tümörler ile karıştırılabilir (25).

6. Deri ve Deri Altı Yangısal Lezyonlar

Yangı hücreleri tüm sitolojik tekniklerle kolayca elde edilebilirler. Az sayıda doku hücresi bulunan veya hiç bulunmayan, buna karşın çok sayıda yangı hücresi gözlenen lezyonların yangısal bir durum olma olasılığı yüksektir (1). Çok sayıda yangı hücresi görüldüğünde enfeksiyöz etken, yabancı cisim veya diğer nedenler araştırılmalıdır (24).

Yangısal lezyonlar baskın olan hücre tipine göre sınıflandırılırlar. Nötrofilik, supuratif veya purulent yangı çok sayıda nötrofil ile karakterizedir. Nötrofillerin varlığı enfeksiyöz etkenlerle, yabancı cisim reaksiyonlarıyla, immun aracılı hastalıklarla, kimyasal zedelenme, travma veya tümörlerde sekonder olarak şekillenen doku nekrozuyla ilişkili olabilir (1, 23, 34). Örnekteki nötrofillerin dejenere olup olmadığının belirlenmesi önemlidir. Dejenere nötrofiller solgun, genişlemiş kromatine sahip olup, çoğu zaman karyolitiklerdir. Dejenere nötrofillerin varlığı bakteri veya mantar enfeksiyonlarıyla ilişkilidir. Nötrofiller dejenere değilse ve periferik kan örneklerinde bulunan nötrofillere benziyorsa, lezyon bu durumda da enfekte olabilir fakat steril bir enfeksiyon olma ihtimali daha yüksektir. Steril yangının nedenleri içerisinde immun aracılı hastalık, kostik hasar ve travma vardır. Karyorektik ve piknotik nötrofiller ise (kümelenmiş, parçalara ayrılmış ve yoğunlaşmış kromatin) kronik yangısal süreçlerin göstergesidir. Nötrofillerle birlikte az sayıda makrofaj gözlenmesi kronik yangıyı düşündürür (23, 34).

Eozinofilik yangı alerjik reaksiyonlarda, immun aracılı hastalıklarda, eozinofilik granulomada, mantar enfeksiyonlarında, kollajen nekrozunda, mast hücre tümörlerinde, paraneoplastik durumlarda ve parazitlere bağı olarak gözlenebilir (1, 23). Bu lezyonlardan alınan sitolojik örnekler %10'dan fazla eozinofil içerir ve yer yer çok sayıda nötrofil de gözlenebilir (23, 34). Paraneoplastik eozinofilik yangı da çeşitli kanser tiplerinde gözlenebilir; yaygın örnek olarak köpeklerde mast hücre tümörü ile kedi ve köpeklerde karsinomlar verilebilir (23).

Bir lezyonda makrofajların artmış olması granulomatöz yangıyı gösterir. Çok çekirdekli dev hücreler granulomatöz yangının belirtecidir ve histiyositik tümörlerde görülen dev hücreleri ile karıştırılmamalıdır. Klasik granuloma nedenleri içinde yabancı cisim reaksiyonu, mantar enfeksiyonu, atipik bakteriyel enfeksiyon ve kronik irritasyon bulunur (23, 34).

Lezyonda nötrofil ve makrofajların karışımı gözlenirse bu tür olaylar piyogranulomatöz yangı olarak teşhis edilir. Şiddetli piyogranulomatöz yangı gözlendiğinde mantar etkenleri ve filamentöz bakteriler araştırılır (23, 34).

Lenfositik veya lenfositik-plazmasitik yangılı lezyonlarda küçük, yüksek derecede farklılaşmış lenfositler baskın hücre tipidir (23, 34). Antijenik uyarım bu yangı tipinin en yaygın nedenidir ve özellikle tip IV (gecikmiş tip) aşırı duyarlılık reaksiyonu düşünülmelidir. Antijenin yaygın kaynağı olarak aşular ve erken devre viral enfeksiyonlar sayılabilir. Nötrofil ve makrofajlarla birlikte gözlenen lenfositler ise kronik yangısal lezyonlarda gözlenir (yalama granulomu gibi) (23). Farklı tipteki yangı hücreleri (örn: nötrofil, lenfosit, makrofaj ve diğerleri) yabancı cisim reaksiyonu, pannikülitis, gerileyen hematom/ yangı ve protozoal, parazitik veya mantar enfeksiyonları ile de ilişkili olabilir (1).

6.1. Enfeksiyöz Nedenlere Bağı Olmayan Yangısal Lezyonlar

Kedi ve köpeklerde yangı hücrelerinin baskın olduğu lezyonlar çeşitlilik gösterir. Çoğu vakada tanı sitolojik bulguların yanısıra hastanın anamnezi ve eşgaline, lezyonun yerleşimine ve özelliğine yapılır. Bazı vakalarda sitolojik bulgular lezyonu tanımlayıcı özellikte olmaz veya çok karışık tipte hücrelerin bulunmasından dolayı kesin tanıya gidilemez. Bu vakalarda biyopsi gereklidir (24).

Çok sayıda nötrofilin bulunduğu preparatlar çeşitli bozukluklardan kaynaklanan yangısal lezyonlarda bulunabilir. Bu bozukluklar içerisinde pemfigus kompleksi ve diğer

immun aracılı lezyonlar, jüvenil selülitis, ilerlemiş akne, köpek subkorneal püstüleri dermatozisi, steril pannikülitis, idiyopatik steril granuloma/piyogranuloma, enjeksiyon reaksiyonları, sebaceöz adenitis ve bazı yabancı cisim reaksiyonları yer alır (18, 39).

İmmun aracılı kutanöz lezyonlar kedi ve köpeklerde yaygın değildir. Tipik olarak bu lezyonlar mukokutanöz bölgelerdeki deride gözlenirler ve vezikulobullöz ve püstüleri yapıda olurlar (39). Pemfigusun çoğu tipinde intra-epidermal püstüleri bulunur (18, 39). Nötrofiller aspirasyonda boldur. Eozinofiller bazı pemfigus tiplerinde bulunabilir. Sıklıkla akantolitik hücreler sitolojide gözlenirler (24). Jüvenil selülitis, köpek yavrularının submandibular lenf yumrularında, kulak kepçesinde ve yüz bölgesinde gözlenen granulatöz-püstüleri lezyonlardır. Bu püstüleri sitolojik preparatlarında çok sayıda nötrofil ve makrofaj gözlenir, ancak bakteri görülmez (39).

Jüvenil selülitis, steril pannikülitis, granulatöz sebaceöz adenitis, enjeksiyon yeri reaksiyonları, yabancı cisim reaksiyonları, akrall yalama furunkulozları, kalsinozis sirkumskripta ve eozinofilik granuloma gibi lezyonlarda baskın veya belirgin olan hücre makrofajlar olabilir (39). Bakteriler bu lezyonlarda sekonder enfeksiyon ile birlikte gözlenebilir (24).

Pannikülitis subkutanöz yağların yangısıdır ve travma, iskemi, yangısal hastalıklar ve enfeksiyonlara bağlı olarak şekillenebilir. Köpeklerde bu durum en çok boyun, ventrolateral göğüs ve abdomende bulunur. Sitolojik incelemede preparatlarda lipid vakuelleri ve karışık yangı hücreleri gözlenir (18, 24).

Aşı reaksiyonları kedi ve köpeklerde oluşabilir (40). Bu reaksiyonlar tipik olarak çok sayıda lenfosit, değişen sayıda nötrofiller, eozinofiller, makrofajlar, plazma hücreleri ve mast hücreleri ile karakterize karışık yangı hücreleri ile karakterizedir (18).

Parçalanmış kistler sonucu açığa çıkan keratine karşı veya yabancı cisme karşı şekillenen reaksiyonlar nötrofil ve makrofajların baskın olduğu ve farklı tipte yangı hücrelerinin bulunduğu yangıyla karakterizedir. Eozinofiller kedilerin eozinofilik granuloma kompleksi, eozinofilik püstülozis, eozinofilik fasial follikülitis ve furunkulozis, ürtiker, pire alerjisi, atopi ve örümcek ısırığı gibi lezyonlarda belirgindir (18, 39). Bakteriler sekonder enfeksiyon dışında bu lezyonlarda bulunmazlar (24).

6.2. Enfeksiyöz Nedenlere Bağlı Lezyonlar

6.2.1. Bakteriyel Lezyonlar

Deride normal florada çeşitli bakteriler bulunmaktadır. Normal mikrobiyal flora yüzeysel epidermiste ve kıl folliküllerinin infundibulumunda bulunur ve istilacı organizmaların kolonizasyonunu engeller. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar genellikle bazı kutanöz immun, travmatik veya metabolik hastalıklar sonucunda şekillenir (18, 39).

Derinin temel lezyonları içerisinde alerji, sebore veya folliküler anormallikler yer alır. En yaygın endokrin hastalıklar içerisinde hipotiroidizm ve hiperadrenokortisizm bulunur (39).

Derin piyodermalar kıl follikülünden ziyade derin dokuları kapsar. Lokalize derin piyodermalar genellikle travma veya delici yaralar neticesinde sekonder olarak oluşur. Eğer yaygın ise genellikle altta yatan diğer bir hastalık mevcuttur (39).

Bakteriyel enfeksiyonlarda nötrofiller ve makrofajlar baskın hücrelerdir (18). Sitolojik incelemede çok sayıda nötrofil ve bakteriler bulunur, ayırıcı tanıda süperfisyel piyoderma, piyotravmatik follikülitis/furunkulozis, nazal veya merme follikülitis/furunkulozisi, akral yalama furunkulozisi, aerobik ve anaerobik selülitis, subkutanöz apseler ve bakteriyel psödomisetomalar yer alır (39). Basit bakteriler nötrofilik yangıyı uyarır. Gelişmiş bakteriler (*Actinomyces*, *Nocardia* spp.) supuratif veya granulomatöz yangısal reaksiyona neden olurlar. *Actinomyces* ve *Nocardia* pleomorfik organizmalardır (çomak, kok, kokobasil ve filamentöz çomak şekilli). Sitolojik preparatlarda ince, filamentöz, dallı görünümde dirler (18, 29). Bu filamentöz organizmalar rutin boyamalarda genellikle mavi ve pembe noktalar içerirler (29). *Actinomyces* ve *Nocardia* enfeksiyonları sıklıkla bitki dikenleri veya tilki kuyruğu bitkisi gibi yabancı cisimlerin oluşturduğu travma alanlarından vücuda girerler (24).

Aside dirençli organizmalar (*Mycobacteria*) ile ilişkili lezyonlarda makrofajlar baskın hücredir. Nötrofiller ve diğer yangısal hücreler de değişen sayılarda bulunabilir. Bu organizmalar genellikle makrofajlar içerisinde açık, boya almayan çomaklar şeklinde gözlenir; hücreler arası doku sıvısında ise açık boşluklar şeklinde gözlenebilirler. Eğer mikobakterilerden kuşku ediliyor fakat preparat hali hazırda boyanmış halde ise, lamlar asit-alkol ile dekolorize edilerek uygun boyalar ile yeniden boyanabilir (18, 24).

Köpeklerde leproid granuloma sendromu primer olarak baş ve kulak kepçesinde, arasına da bacaklar veya gövdede gözlenir. Kutanöz tüberkülozis (*Mycobacterium bovis* veya *Mycobacterium tuberculosis* etkenlerine bağlı) genellikle dissemine tüberkülozisle ilişkilidir ve oldukça nadirdir (41). Sitolojik olarak çok sayıda hücre içi mikroorganizma içeren makrofajlar ile lenfositler, plazma hücreleri ve bazen çok çekirdekli dev hücreleri gözlenebilir (18).

6.2.2. Mantarlara Bağlı Deri Hastalıkları

Mikozlar maya, küf veya mantarların neden olduğu mantar hastalıklarıdır. Binlerce mantar türü mevcuttur, fakat bunlardan yalnızca bazıları hastalık yapabilme yeteneğindedir (39). Sitolojik olarak bu etkenler piyogranulomatöz reaksiyon meydana getirirler ve lezyonlarda dejeneren nötrofiller, makrofajlar, çok çekirdekli dev hücreleri, lenfositler, plazma hücreleri ve olgun fibroblastlar gözlenir (18).

6.2.2.1. Dermatofitler

Kıl, tırnak veya stratum korneumdaki mantar enfeksiyonları *Microsporum*, *Trichophyton* veya *Epidermophyton* spp. tarafından oluşturulur ve dermatofitozis olarak bilinir (18, 39). Kedi ve köpekte bu lezyonlar genellikle kılsız ve nemli bölgelerle, baş, kulak kepçesi ve tırnak veya patilerde sınırlıdır (39). Köpeklerde kuyruk da etkilenebilir. Bu lezyonlardan kazıntı yapmak dermatofit organizmalarını görmek için en iyi yöntemdir (1). *Trichophyton* miselleri ve sporları kıl gövdesinin içinde bulunurken, *Microsporum* spp. kıl gövdesi yüzeyinde bulunur (1). Mantar etkenleri aynı zamanda kıl gövdesini içermeyen preparatlarda da bulunabilir. Nötrofil, makrofaj, eozinofil ve lenfositlerin bulunduğu yangısal reaksiyon şekillenir (18, 24).

6.2.2.2. *Candida albicans*

Kandidiazis kedi ve köpeklerde deri, kulak, tırnak veya mukokutanöz bölgelerde nadiren şekillenen fırsatçı bir enfeksiyondur (39). Sitolojik preparatlarda *Candida* organizmaları septalı, dallı hifa yapısında gözlenir. Hücresel yanıt genellikle piyogranulomatöz-granulomatöz tiptedir (1).

6.2.2.3. *Malassezia*

Malassezia pachydermatis normal kedi ve köpeklerde deri, kulak kanalı, oral mukoza, anal keseler ve vajinada bulunur. *Malassezia* dermatitisi sıklıkla atopi, keratinizasyon bozuklukları, tekrarlayan bakteriyel piyoderma, otitis eksterna, seboreik dermatitis ve hipotiroidizm gibi diğer hastalıklarla ilişkilidir (18, 39). Organizma deri kazıntılarında

veya yüzeysel lezyonlardan hazırlanmış frotilerde bulunabilir. Pamuk svablar kulak kanalından örnekleme için kullanılabilir. Organizma 3-8 mikrometre çaplı, yuvarlak-oval şekillidir (39). Romanowsky tip boyalarla *Malassezia* koyu mavi-mor boyanır (18, 39). Tek kutuplu tomurcuklanan kız hücreler bazı organizmalarda bulunabilir. Az-orta sayıda lenfosit, plazma hücresi, histiyosit, nötrofil, eozinofil ve mast hücresinden oluşan yangısal infiltrasyon gözlenebilir (39).

6.2.2.4. Subkutanöz Mikozylar

Zigomikozylar çeşitli mantar türlerinin yol açtığı granümatöz reaksiyonlardır (39). Feohifomikozyis etkenleri sık rastlanan fırsatçı mantarlardır ve pigmentli hifa elementlerine sahiptirler. Bu enfeksiyonlar genellikle lokalizedir ve travma sonrası deri altı dokulara ulaşırlar. Mantar hifası genellikle sitolojik incelemede gözlenir, fakat bazı zigomikozyis etkenleri rutin boyamalarda boya almaz. Eğer negatif boyanan mantar hifasından şüphe ediliyorsa, Gomori metanamine silver benzeri özel boyamalar yapılabilir. Tüm preparatlar önceden boyanmışsa bile dekolorize edilerek yeniden boyama yapılabilir. Yangısal reaksiyon makrofajlar, çok çekirdekli dev hücreleri, nötrofiller, lenfositler ve değişen sayılarda eozinofil, mast hücresi ve plazma hücrelerinden oluşur (24).

Sporotrikozyis enfeksiyonu *Sporothrix schenckii* tarafından oluşturulur. Hastalık kedilerde yaygın değildir ve köpeklerde de nadiren görülür (39). Enfeksiyon etkenin derin dokulara ulaşması sonucunda oluşur. Lezyonlara immun baskılanma sonucunda rastlanabilir (1, 18, 39). Köpeklerde organizma seyrek bulunur ve dikkatli inceleme veya kültür gereklidir. *S. schenckii* sitolojik olarak 3-10 mikrometre boyutlarında, puro şekilli olarak gözlenir ve rutin mikrobiyolojik tekniklerle kültüre edilebilir (18, 24). *S. schenckii* rutin boyalar ile solgun veya orta derecede mavi boyanır ve küçük açık bir hale ile çevrilidir (1, 18, 29). Nötrofil ve makrofajlar sitolojide gözlenen primer yangı hücreleridir. Etkenler makrofajların sitoplazmaları içerisinde çok sayıda bulunurlar (24).

6.2.3. Sistemik Mikozylar

İç organları etkileyen bazı mantarlar aynı zamanda sekonder olarak deriyi tutabilir (24).

6.2.3.1. Blastomikozyis

Blastomyces dermatitidis dimorfik bir mantardır ve kedilerden çok köpeklerde gözlenir (18, 29). Etkenin sporları solunumla alınır ve akciğerde enfeksiyon oluşturur; fakat dissemine hastalıkta deri veya gözler de yaygın olarak etkilenir (29). Primer kutanöz

blastomikozis enfeksiyonu da şekillenebilir (29). Bu tür enfeksiyonlarda nötrofil ve makrofajların belirgin olduğu hücrel yanıt vardır. Organizma rutin boyalar ile koyu mavi renkte, 8-20 mikrometre çapında ve kalın refraktil dış duvara sahip yapılar olarak boyanır (29, 31). Bazen geniş tomurcuklar belirgindir. Organizma makrofajlar tarafından fagosite edilebilir veya serbest halde bulunabilir (18, 24).

6.2.3.2. Koksidiomikozis

Coccidioides immitis dimorfik bir mantardır. Enfeksiyon genellikle artrokonidiaların inhalasyonu sonucu oluşur ve genellikle solunum sisteminde sınırlıdır, fakat deri, kemik veya gözlere de yayılabilir (29). Organizma 10-100 mikrometre çapındadır ve büyük mavi sferüle ve mavi-yeşil refraktil çift duvara sahiptir (29, 31). Sferül içerisinde granüler ve olgunlaşmamış etkenler (sfer) bulunur ve 2-4 mikrometre çaplı endosporlar gözlenebilir (18, 30). Sferül boyutları farklılık gösterir, tomurcuk bulunmaz ve endosporların varlığı *Blastomyces*'ten ayırmasına yardımcı olur. Hücrel yanıt tipik olarak nötrofil ve makrofajları içerir (18, 24).

6.2.3.3. Kriptokokkozis

Cryptococcus neoformans sık sık enfeksiyonlara yol açan, kapsüllü, maya benzeri, monomorfik bir organizmadır (29). Organizma tipik olarak büyük ve boyanmayan kapsüle sahiptir. Bu mukopolisakkarit kapsülün yangısal yanıtı azalttığı düşünülür (31). Bu nedenle organizma çok sayıda gözlenir fakat yangısal hücreler azdır. *C. neoformans* pembe-gri renkte ve 3-10 mikrometre (kapsülsüz), 8-40 mikrometre (kapsüllü) çapındadır (1, 31). Makrofajlar başta olmak üzere, lenfositler ve çok çekirdekli dev hücreleri gözlenebilir (18, 24).

6.2.3.4. Histoplazmozis

Histoplasma capsulatum dimorfik, fırsatçı bir toprak mantarıdır (39). Köpeklerde bağırsak veya pulmoner hastalık en çok rastlanan formdur fakat organlar etkilenmeksizin sadece deri enfeksiyonu da gözlenebilir (1, 18, 29). Kedilerde en çok pulmoner hastalık şeklinde görülür. Organizma yuvarlak-hafif oval, 2-4 mikrometre çaplı, solgun mavi ve ekzantirik, pembe-mor çekirdekli. Çekirdek sıklıkla yarım ay şeklindedir ve organizma küçük açık renkte hale ile çevrilidir (1, 18). Organizma preparatlarda serbest halde veya makrofajlar içerisinde gözlenebilir. Yangısal hücre yanıtı nötrofil, lenfosit ve makrofajları içerir (18, 24).

6.2.3.5. Prototheca spp.

Prototheca spp. renksiz alglerdir, doğada yaygın olarak bulunurlar ve hayvanlarda özellikle immun baskılanma sonrasında fırsatçı enfeksiyona neden olurlar. Köpeklerde hastalık genellikle vücuda yayılır, fakat kedilerde sadece kutanöz form şekillenir (1, 18). Organizma yuvarlak-oval, 1-14 mikrometre genişliğinde ve 1-16 mikrometre uzunluğundadır. Bir sporangiyum tipik olarak 2-20 adet sporangiospor içerir (18, 29). Yangısal hücre yanıtı nötrofil, lenfosit, plazma hücresi ve daha çok makrofajlarla karakterizedir (18, 24).

6.2.3.6. Leishmania donovani

Leishmania donovani tatarcık sineğinin ısırıldığı yerlerde deri veya deri altı enfeksiyona neden olan bir protozondur ve farklı boyutlarda ülserasyona neden olur (1, 18, 29). Tuşe, kazıntı veya aspiratlarda çok sayıda nötrofil, lenfosit, plazma hücresi ve makrofaj gözlenir (1, 18). Organizmalar makrofajların sitoplazmalarında veya serbest halde bulunurlar ve küçük, 2-4 mikrometre çaplı, küçük, açık mor çekirdekli ve belirgin kinetoplastlıdır (1, 18, 29). Kinetoplast organizmanın *Leishmania* olarak tanınmasına yardımcı olur (18, 24).

6.2.4. Diğer mantarlar

Aspergillus, *Paecilomyces*, *Trichosporon*, *Geotrichum*, *Alternaria*, *Rhinosporidium* ve benzeri mantar enfeksiyonları köpeklerde deride nadiren rapor edilmiştir (39).

6.2.5. Kistik ve Sıvı Dolu Lezyonlar

Kistik ve sıvı dolu lezyonlar tümöral veya non-tümöral olabilir. Non-tümöral sıvı dolu deri ve deri altı lezyonlar içerisinde hematoma, seroma, higroma, siyalosel ve apseler yer alır (1). Bu lezyonlardan hazırlanan aspiratlarda yeterince hücrenin gözlenebilmesi için genellikle santrifüj yapılması gereklidir (23).

Hematoma genellikle eritrosit, makrofaj ve nötrofilleri içerir. Hematoidin kristalleri ile az sayıda eritrosit veya hemosiderin yüklü makrofajlar da bulunur (23, 24). Plateletler normalde görülmez fakat yeni şekillenmiş kanamalarda veya iatrojenik olarak örnek alma sırasında oluşan kanamalarda bulunurlar (24).

Seroma/higroma genellikle çok fazla hücre olmaksızın berrak veya bulanık sıvı içeren lezyonlardır. Hücresellik düşüktür ve gözlenen hücreler az sayıda eritrosit, mononükleer hücreler, bazen sitoplazmik vakuoller içeren reaktif makrofajlar veya kist duvarını döşeyen hücrelerdir. Az sayıda nötrofil de bulunabilir (1, 23), ancak platelet bulunmaz (23).

Apseler bulanık, sarı-pembe veya kahverengi renkte, çok sayıda nötrofil ve az sayıda makrofaj içeren lezyonlardır. Diğer yangı hücrelerine de rastlanabilir. Etiyoloji bakteriyel bir etkene bağlı ise dejenere nötrofiller gözlenir. Steril bir apsedden söz ediliyor ise dejenere nötrofiller çok azdır veya bulunmaz (1, 18).

Kistler genellikle non-tümöraldır ve epitel hücreleri ile döşeli bir kese görünümündedirler. Özel tipteki hücrelerin döşediği kist duvarlarını belirlemek için histolojik inceleme gereklidir (24). Kistik lezyonlarda gözlenen sitolojik bulgular aşağıda detaylandırılmıştır:

Epidermal inklüzyon kistleri veya folliküler kistler keratinize epitel hücrelerinin epidermis altında birikimi sonucunda oluşan kedi ve köpeklerdeki en yaygın kistlerdir (23, 24). Genellikle tek, iyi sınırlı, yuvarlak, düz ve sert ya da fluktuan lezyonlardır (24). Aspire edildiklerinde sıklıkla beyaz veya krem renkli, kalın ve tebeşir görünümünde kazeöz, hamurumsu bir materyal fark edilir (23, 24). Sitolojik olarak az sayıda çekirdekli hücre ile bol miktarda çekirdeksiz, keratinize, yassı epitel hücreleri görülür (1, 22, 23). Keratin bazofilik renkte, açılı kenarlı ve çekirdeksiz şekilde görülür (1). Ayrıca melanin granülleri ile hücre membranlarının yıkımlanması sonucunda oluşan açık renkte poligonol kolesterol kristallerine de rastlanabilir (1, 22-24). Folliküler kistler yırtılırlarsa çevre dokularda belirgin nötrofil, makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerini içeren yangısal reaksiyona neden olabilir (23, 24). Cerrahi olarak kistin uzaklaştırılması ile kedi ve köpeklerde tedavi mümkündür (23).

Apokrin kistler çevresi epitel hücreleri ile çevrili ve merkezinde hücrel proteinöz salgının bulunduğu kistlerdir. Bu kistler genellikle tek, iyi sınırlı ve düz yapıda, berrak, hücrel olmayan sıvı içerirler (23, 24). Sıvının frotisi ve rutin boyamalar sonucu preparatta ince bazofilik veya eozinofilik proteinöz bir arka plan oluşur. İyi huylu görünümde küçük kümeler halinde epitel hücreleri bulunabilir (23). Ter bezi kistleri köpeklerde yaygındır fakat kedilerde nadir olarak gözlenir (39).

Sebaseöz kistler kedi ve köpeklerde nadirdir (39). Sebaseöz epitel hücreleri sitolojik preparatlarda bulunabilir. Sebaseöz epiteller büyük, solgun, köpüksü, vakuoler sitoplazmalıdır ve küçük, yuvarlak çekirdeğe sahiptir. Çekirdek kromatini kümelenmiştir ve çekirdekçik belirsizdir. Hücrel olmayan sebaseöz veya lipid benzeri materyal de bulunabilir (24).

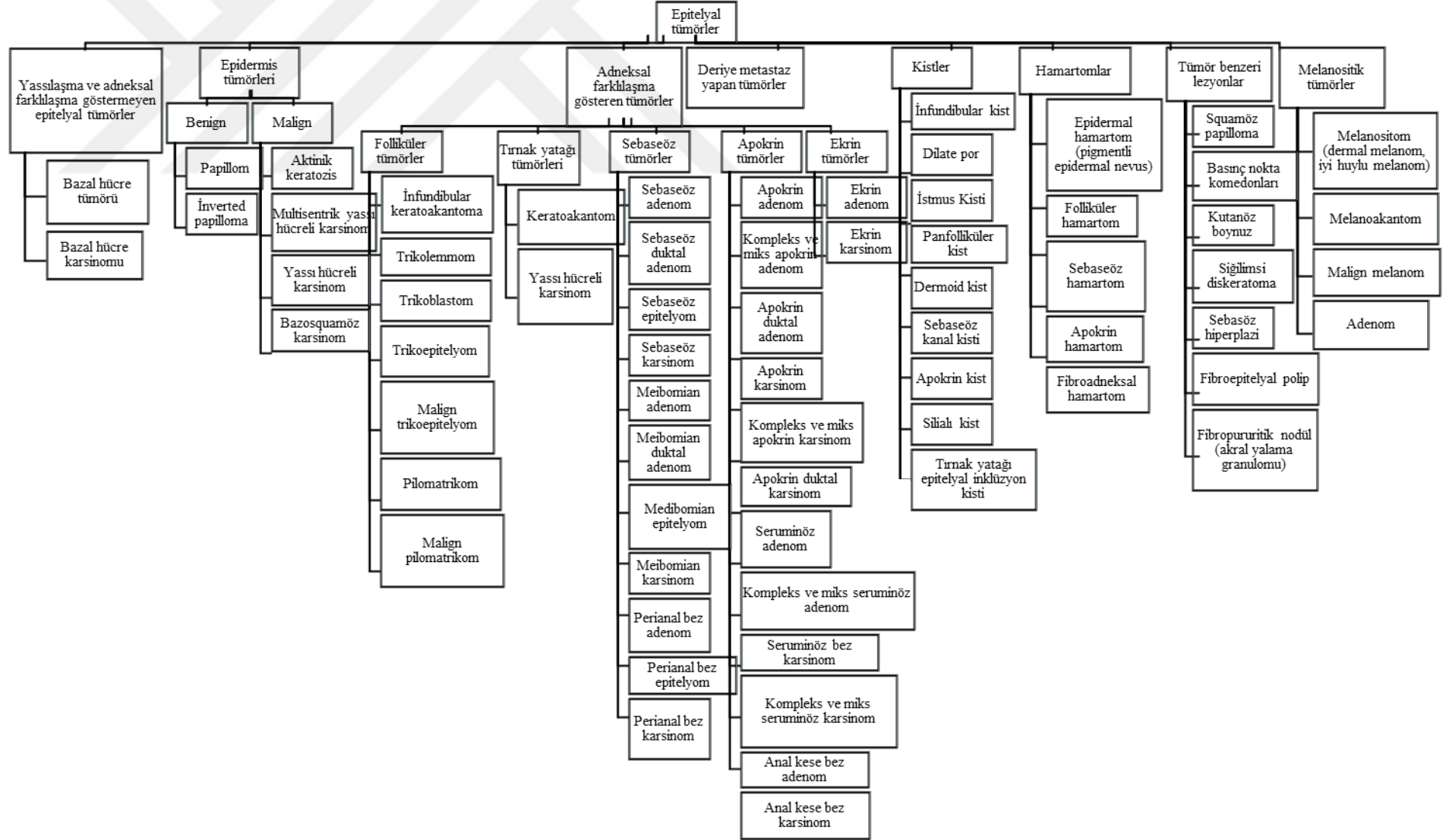
7. Deri ve Deri Altı Tümöral Oluşumlar

Köpeklerdeki tüm tümörlerin üçte biri ve kedilerde tüm tümörlerin dörtte biri deri tümörleridir (42). Tümöral lezyonlar değerlendirilirken, patolojik iyi huylu ve kötü huylu tümörleri birbirinden ayırt edebileceği kriterleri arar. İyi huylu tümörlerin tipik kriterleri içerisinde tüm hücrelerde veya çoğu hücrede bir örneklik bulunması, hücre boyutu ve şeklinin normal hücrelere benzemesi, boyanma özellikleri ve sitoplazma miktarlarının tüm hücrelerde benzer olması, hücrelerde birbirine benzer çekirdek şekli, boyutu ve makul çekirdek:sitoplazma oranları bulunması yer alır (1, 18, 43). Malignite kriterleri ise hücresel pleomorfizm, makrositozis, anizositozis, anizokaryozis, yüksek çekirdek:sitoplazma oranı, artmış veya anormal mitozlar, farklı veya makro çekirdekçik ve düzensiz hiperkromatik kromatin veya düzensiz marjinyasyon (1, 18, 43). Tüm bu malignite özellikleri bütün kötü huylu tümörlerde belirgin değildir. Dahası, hiperplastik hücreler kötü huylu özelliklere benzer bazı görünümlere sahip olabilirler. Bu yüzden yorumlama esnasında, özellikle de aspiratta yangı bulunduğu çok dikkatli olmak gerekir. Yangı epitel hücrelerinde değişikliklere neden olabilir ve bu durum sitolojik incelemede hatalı yorumlamalara yol açabilir (24).

Sitolojik inceleme sonucunda tanı genellikle geniş kategorilerde ifade edilir; örneğin trikoblastoma yerine epitelial tümör veya nörofibrosarkom yerine mekik hücreli tümör ifadesi kullanılır (24).

Deri ve deri altı tümöral oluşumlar epitelial-melanositik, mezenkimal ve yuvarlak hücre tümörleri olmak üzere üç farklı bölümde ele alınmış ve her bölüme ait tümör sınıflandırmaları Tablo-1'de verilmiştir (44).

Tablo-1. Deri ve deri altında gözlenen epitelyal ve melanositik tümörlerin sınıflandırması



7.1. Epitelyal ve Melanositik Tümörler

7.1.1. Papillom

Papillomlar köpeklerde yaygın, kedilerde ise nadirdir (42). Köpeklerde iki tip papillom tanımlanmıştır; birisi genç köpeklerde DNA papillomavirus ile ilişkili, diğeri ise daha yaşlı köpeklerde virusla ilişkisi olduğu düşünülmemeyen tiptir (42). Fakat farklı papillomaviruslarının bulunduğu ve yaşlı köpeklerde hastalık oluşturabileceği yönünde raporlar da mevcuttur (42, 45).

Papillomun makroskopik görünümünün tipik olması tanıda önemli rol oynar (22). Siğil benzeri yapılar karnıbahar benzeri büyüme gösterirler, yüzeyleri ise ince yarıklarla döşelidir (42). Daha az olarak karşılaşılan yassı papillomlar papiller üremeler halinde gözlenir; bunlar ince saplıdır ve yüzeye açılan porlar gözlenebilir (inverted papillomalar) (39, 45).

Köpeklerde şekillenen papillomlar sıklıkla çok sayıda kitleden oluşur ve genellikle baş, göz kapakları, ayak ve ağızda bulunur. Yaşlı köpeklerde tümörler genellikle tektir ve sıklıkla baş, ayak, göz kapağı ve genital bölgelerde gözlenirler (42). Frotilerde bir örnek, büyük, poligonal hücreler görülür, bunlar düşük çekirdek:sitoplazma oranına sahiptir (22, 45). Sitoplazma hafif bazofilik, eozinofilik ve köpüksü, granüler yapıda olabilir. Çekirdek yuvarlak-ovaldır ve kümelenmiş düz kromatin yapısı gözlenir (45). Tümörün yüzeyinden hazırlanan sitolojik preparatlarda çok sayıda yangı hücreleri, özellikle de nötrofiller dikkati çekebilir (22, 24). Bu tümörlerin yüksek derecede farklılaşmış yassı hücreli karsinomlardan ayırımında dikkatli olunmalıdır (22).

7.1.2. Yassı Hücreli Karsinom

Yassı hücreli karsinomlar kedi ve köpeklerde gözlenen kötü huylu epitelyal tümörlerdir (23, 42). Köpeklerde tümörler en çok gövde, bacaklar, parmaklar, skrotum, dudaklar, anüs ve burunda, özellikle de derinin pigmentsiz olduğu müköz membranların kenarında proliferatif veya ülserli şekilde gözlenebilirler ve genellikle bakterilerle enfekte ve yangılıdır (22, 23, 42). Parmaklarda gözlenen tümörler içerisinde en yaygın olanıdır. Yassı hücreli karsinomların sitolojik özellikleri farklılaşma derecesine göre değişkenlik gösterir. Ülserli lezyonlar sıklıkla yangılıdır ve sekonder olarak enfekteldir (1). Bu yüzden kazıntı veya tuşeden ziyade ince iğne aspirasyon sitolojisi önerilmektedir. Hücreler bol ve

solgun gri-mavi sitoplazmalı, küçük ve yuvarlak çekirdekli olabileceği gibi, daha bazofilik, pleomorfik, büyük, olgunlaşmamış çekirdekli olarak da gözlenebilirler (22, 24). Çoğu yassı epitelyal tümörde çeşitli karakteristik malignite bulguları bulunur. Bunlar içerisinde düzensiz keratinizasyon, anormal sitoplazmik vakuolizasyon nedeniyle hücrelerde mühür yüzüğü görünümü, çekirdek ve çekirdekçik boyut ve şeklinde değişimler; çekirdek:sitoplazma oranında artışlar; ve sitoplazma renginde bazofilikten gri renge değişen farklılıklar bulunur (1, 22, 23). Bazı hücrelerde birleşmiş veya çekirdek çevresinde yerleşim gösteren vakuoller, tüm hücre boyunca küçük vakuoller şeklinde de gözlenebilir (24).

Hücreler yuvarlaklardan poligonol, iribaş şeklienden, çizgisel veya dikdörtgen şekline kadar değişkenlik gösterebilir (1, 22). Büyük, bol sitoplazmalı olgun hücrelerde sıklıkla büyük ve fonksiyonel bir çekirdek bulunur (1). Çekirdek kromatini iri taneli-belirgin ve kenarda yoğunlaşmış olabilir. Nötrofiller bu tümörlerde yaygın olarak gözlenirler (24).

Yassı hücreli karsinomun tanısı yangının varlığından dolayı zordur (23). Nötrofiller ve diğer kötü huylu hücreler daha büyük kötü huylu hücrelerin sitoplazmaları içerisinde görünebilirler, bu durum emperipolesis olarak tanımlanır (18). Az farklılaşmış yassı hücreli karsinomlar bu belirgin özelliklerden yoksundur ve sitolojik incelemeyi yapanlar tarafından kolaylıkla karsinom olarak teşhis edilirler. İlgili lenf yumrusunun bu tümör tanısı konulan hayvanlarda metastaz açısından değerlendirilmesi gereklidir (23).

7.1.3. Bazal Hücre Tümörleri

Bazal epitel hücreleri epiderminin en alt kısmında bulunan yuvarlak çekirdekli ve yoğun kromatin yapısına sahip hücrelerdir. Bu hücreler belirgin hücre bağlantıları ile diziler şeklinde gözlenirler ve kaldırım taşı görünümü sergilerler (23).

Bazal hücre tümörleri epidermal ve adneksal kökenli bazal epitel hücrelerinden meydana gelirler (39, 42). Bu grup tümörler neredeyse daima iyi huyludur, bu yüzden bazal hücre tümörü terimi tercih edilir (42). Bu tümörlerin özel sınıflandırması için histopatolojik değerlendirme ile hücrelerin trikofolliküler epitele, ter bezine veya sebaceöz beze farklılaşma derecesine bakılmalıdır (44, 46, 47); aynı zamanda kitle içinde tümöral hücrelerin dizilimi de değerlendirilir (23).

Bazal hücre tümörleri kedilerde en yaygın deri tümörleridir fakat köpeklerde daha az gözlenirler. Tümör genellikle soliter, sert, kılsız, kubbe şekillidir ve en çok baş, boyun veya omuzlarda şekillenir (23, 39, 42). Kedilerde bu lezyonlar iyi huylu bazal hücre

tümörleri olarak teşhis edilir. Köpeklerde ise bazal epitel hücrelerini içeren tümörler patoloğlar tarafından trikoblastoma olarak tanımlanır. Bazal hücre karsinomu tanısı, bazal hücre popülasyonundaki kötü huylu değişimin derecesi temel alınarak yapılır. Bazal hücre karsinomunun sitolojik tanısı histoloji ile doğrulanmalıdır çünkü bu tümörlerin iyi huylu olanlarında belirgin displastik değişiklikler gözlenebilir (46). Histopatolojide bazal hücreli epitelyomları bazal hücreli karsinomlardan ayırt etmek için histolojik olarak çevre dokulara yayılma şekillenip şekillenmediğine, sirotik değişikliklerin varlığına ve damarsal yayılıma bakılır (25).

Sitolojik incelemede sıkı şekilde kümelenmiş hücreler gözlenir. Rutin boyalarda bu hücreler az mavi sitoplazmalı, yuvarlak çekirdekli ve yüksek çekirdek:sitoplazma oranına sahiptir. Hafif anizokaryozis ve yer yer mitotik figürler bulunur. Düşük sayıda olgun sebaceöz epitel hücreleri bazal epitel hücrelerinin arasında gözlenebilir (43).

Bazal hücre tümörlerinin sitolojisinde melanin pigmenti yaygın olarak gözlenir. Bazal hücreler küboidal, koheziv hücrelerdir ve kurdela benzeri veya papiller tip yapı gösterebilirler. Boyut ve şekilleri kısmen bir örnektir (42). Keratin artıkları kistik bazal hücre tümörlerinde yaygındır. Bu özellikler bazal hücre tümörlerini melanositik tümörlerden ayırt etmeye yardımcı olur (43).

7.1.4. Kıl Follikül Tümörleri

İyi huylu kıl follikül tümörleri kıl haznesinin içerisindeki proliferen olan hücre popülasyonuna göre sınıflandırılır (trikoepitelyom, trikoblastoma, trikolemmoma, infundibular keratinize akantoma, pilomatrikoma) (39, 42, 48). Bu tümörler çoğunlukla iyi huyludurlar ve eksizyon ile genellikle tedavi edilirler. Bununla birlikte trikoepitelyomların ve pilomatrikomaların (matrikal karsinom) kötü huylu tipleri de vardır (48).

Bu tümörler sitolojik olarak birbirinden ayırt edilemezler. İyi huylu olanları kötü huylu olanlardan ayırt etmek de sadece sitoloji ile zor olabilir. Bu lezyonlarda keratinize yüzeysel yassı epitel hücreleri, keratin ve amorf hücresel artık gözlenir (1, 25). Sitolojik preparatlar genellikle kalındır ve folliküler kistlerle benzer görünümde dirler. Bunlarda baskın olarak olgun, çekirdeksiz yassı epitel hücreleri, karışık olarak yassı veya bazofilik epitel hücreleri ve yassı hücre artıkları ile amorf bazofilik materyal gözlenir (1). Serbest melanin granüllerine farklı oranlarda rastlanır. Keratinize materyal çevre dokuya sızmış ise yangısal reaksiyona bağlı nötrofiller gözlenebilir (24).

7.1.4.1. Trikblastoma

Köpeklerde trikblastomalar yaygın, iyi huylu kutanöz kıl follikülü tümörleridir ve kurdele, trabeküler, mekik hücreli ve granüler hücre alt tipleri bulunur (22, 47-50). Makroskopik olarak genellikle soliter, katı, alopesik nodül olarak kubbe şekilli veya polip benzeri şekilde görünürler (47). Granüler hücre tipi trikblastoma köpeklerde ve insanlarda nadir bir çeşittir ve genellikle baş bölgesinde şekillenir (47, 49). Çoğu vakada fibröz stromayla çevrili kurdela tipin baskın olduğu bu tiplerin karışımı gözlenir (47, 50). Tümöral epitel hücreleri az miktarda, solgun eozinofilik sitoplazmaya ve bir örneklik gösteren, ovoid ve ökromatik çekirdeğe sahiptirler. Mitotik figürler genellikle az sayıdadır (47). Karakteristik özellik, bazılar epitelyal hücrelerin büyük granüler hücreler içerisinde kaynaşmış şekilde görülmesidir, bu nedenle nadiren immunohistokimya gerekir (47-49). Bazı hücrelerde sebaceöz farklılaşmalar olabilir ve hücreler arası adezyonlar belirgindir (22). Bu tümörlerin biyolojik davranışlarının iyi huylu özellikte olduğu düşünülür (49).

Trikblastomaların tanısında sitokeratinler ile immun boyamalar nadiren gerekmektedir. Bu boyamalar bu tümörlerin orijininin araştırıldığı çalışmalarda kullanılmakta ve ayırıcı tanıda nadiren faydalı olmaktadır (47). İmmunohistokimyasal olarak kedi ve köpeklerin trikblastomaları sitokeratin 1, 5, 10 ve 11 ile yaygın boyanma, sitokeratin 14 ile düzensiz ve değişen derecelerde güçlü boyanma (47, 50-52), sitokeratin 15 ile güçlü sitoplazmik boyanma gösterirler ve sitokeratin 18 ile boyanmazlar (52). Ek olarak p63 bazaloid hücre belirteci olarak kullanılır ve trikblastomalarda da sunulur (53, 54). Trikblastomalar bu immunohistokimyasal özellikleri ile bazal hücre karsinomlarına benzerler fakat epidermisle komşuluğun olmayışı ve nispeten düşük malignite özelliği ile bazal hücre karsinomlarından ayırt edilebilirler (47).

7.1.4.2. İfundibular Keratinize Akantoma

İfundibular keratinize akantomalar köpeklerde yaygın olarak gözlenen folliküler bazaloid epitelyal hücrelerin proliferasyonu ile karakterize iyi huylu tümörlerdir (48, 55). Genellikle 4-9 yaş arasında ve çoğunlukla aynı hayvanda çok sayıda, dermal veya subkutanöz yerleşimli olarak ve daha çok sırt, boyun ve kuyrukta gözlenirler (48).

Histolojik olarak intrasitoplazmik keratohyalin granülleri içeren yassı epitel hücreleri ile döşeli tek veya multiloküler kaviteler keratin ile doludur (48, 55). Merkezi keratin birikimi nedeniyle lamellasyon görünümü mevcuttur. Keratin tabakası altında tümör duvarı büyük, solgun ve bazofilik keratohyalin granülleri içeren keratinositlerden oluşur.

Müsinöz stromaya sahiptirler. Fokal yırtılma yaygın olarak gözlenir ve bunun sonucunda dermiste granulomatöz veya piyogranulomatöz reaksiyon şekillenir (48).

7.1.4.3. Trikoepitelyom

Trikoepitelyom kıl follikülünün her üç segmentinin de farklılaşmasını içeren ve çoğunlukla iyi huylu olan folliküler bir tümördür (48, 55, 56). Bu tümör köpeklerde yaygın olarak ve genellikle 5-9 yaşlar arasında gözlenir (48). Trikoepitelyom çoğunlukla yayılım veya metastaz derecesine göre iyi huylu veya kötü huylu olarak bölümlenir (55). Makroskobik olarak tümörün kesit yüzünde çok sayıda gri-beyaz odak bulunur; çoğunlukla iyi sınırlıdır fakat bazı trikoepitelyomlar alt dokulara yayılım sergileyebilir. Tümör genellikle sırt, boyun, toraks ve kuyrukta görülür (48).

Histopatolojide birden fazla bazal hücre adacıkları ile bu hücrelerde eksternal veya internal kılıfa farklılaşma ile hücrelerin çevresinde kalın bazal membran bulunur; her bir adacığın merkezi kademeli ve düzensiz keratinizasyon gösterir ve keratin doku içerisinde hayalet hücreleri gözlenir (48, 55). Kötü huylu trikoepitelyomlar mitotik aktivite ve subkutise yayılım ile birlikte bazen desmoplazi gösterebilir, bölgesel lenfatik yayılım ve akciğer metastazı gözlenebilir (48).

Eğer keratin içerisinde gözlenen ve matrikal keratinizasyon gösteren karakteristik hayalet hücreleri yoksa, basit epitelyal kistleri iyi huylu adneksal tümörlerden ayırt etmek zor olabilir (25).

7.1.4.4. Trikolemmoma

Köpeklerde çok yaygın değildir, kedilerde de nadirdir. Özellikle 5-13 yaş arası köpekler etkilenir; ırk ve cinsiyet predispozisyonu yoktur (48). Bu tümör iki tipe ayrılır;

Inferior trikolemmoma (kıl follikülünün inferior segmenti), soğan tip: Eksternal kök kılıfının iç segmentinden köken alır. Tümör hücreleri ince kollajenöz stroma ile ayrılmış diziler halindedir, bol eozinofilik sitoplazmalı ve periferleri açık renktedir; bu açıklık belirgin sitoplazmik glikojen birikiminden dolayıdır (48, 57).

Eksternal kök kılıfı, istmik tip: Eksternal kök kılıfının istmik segmentinden köken alır (48, 57). Kordonlar, adacıklar ve ışınal kordonlar epidermisle ilişkili olabilir, tümör hücreleri merkezi trikolemmal keratinizasyon (keratohyalin veya trikohyalin granülleri oluşmaksızın) gösterir (48, 57). Tümöral hücrelerin arasında melanin pigmenti bulunabilir (48).

7.1.4.5. Pilomatrikoma

Pilomatrikoma folliküler matriks veya kıl soğanının doğurucu hücrelerinden köken alan ve özel bir matrikal farklılaşma ile karakterize bir tümördür. Başlıca köpeklerde (47) ve insanlarda rapor edilmiştir (55, 58). Bu tümör iyi huylu ve kötü huylu olarak bölümlenir (55).

Pilomatrikoma köpek deri tümörlerinin %1-3'ünü oluşturur (47, 59) ve en çok 2-7 yaş arası köpeklerde gözlenir (48).

Kötü huylu pilomatrikomalar köpeklerde nadir olarak şekillenir. Tümör lokal olarak agresiftir ve çeşitli organlara metastaz yapabilir (47, 59-61). Kötü huylu pilomatrikomalı köpeklerde tümörün yerleşim yerine göre topallık veya nörolojik bulgular gözlenebilir (59, 60).

Histolojik olarak tümörler kollajenöz stroma ile ayrılmış lobüller içerirler. Lobül periferlerinde bazofilik hücre üremeleri bulunur. Bu bazofilik hücreler lobülün merkezine doğru farklılaşma gösterir, bununla birlikte matrikal farklılaşmayı temsil eden hayalet veya gölge hücreleri gözlenir (55). Osseöz metaplazi iyi huylu ve kötü huylu pilomatrikomalarda yaygın olarak gözlenir (47).

Çoğu köpek pilomatrikomaları iyi huyludur (57). Kötü huylu olanlarda farklılaşmanın olmaması, atipik histolojik özellikler, anaplazi, tutarsız ve hızlı büyüme, artmış mitotik indeks, infiltratif büyüme, lenfatik yayılım ve kesin kriter olan metastaz gözlenmesi ile tanı konulabilir (44, 62).

7.1.4.6. Keratoakantoma (İntrakutanöz Kornifiye Epiteyom)

Keratoakantoma kıl follikülleri arasındaki yüzeysel epitelden köken alan epitelyal proliferasyonlardır. Tipik olarak yüzeye açılan bir por bulunur ve por içerisinde keratin ve kıl gövdesi bulunabilir. Sitolojik incelemede, az sayıda sağlam çekirdekli hücreler ile bol miktarda keratin gözlenir. Nötrofilik yangı belirgin olabilir, özellikle de kist yırtılmışsa keratine karşı çevre dokularda da reaksiyon gözlenebilir (42).

7.1.5. Sebeseöz Tümörler

Sebeseöz bez tümörleri histolojik olarak dört grupta incelenen kompleks bir dizi tümördür (42) ve genellikle iyi huyludurlar (23). En yaygın olanı sebeseöz hiperplazidir ve ardından sebeseöz epiteyom ve sebeseöz adenom gelir. Sebeseöz karsinom ise en az gözlenen sebeseöz bez tümürüdür (42).

Sebaseöz hiperplazi ve sebaseöz adenom benzer olarak siğil benzeri (wart-like) görünümündedirler (1, 22). Sebaseöz hiperplazi ve sebaseöz adenomlar aynı sitolojik görünüme sahiptir (22, 23): çok sayıda vakuole sahip, bazofilik sitoplazmalı, küçük yuvarlak çekirdekli, yoğun kromatin yapısında yuvarlak hücre kümeleri gözlenir ve bu hücreler bazen asiner yapılar oluşturabilirler (22, 23). Hücreler genellikle kalın kümeler halinde görülürler (23). Çekirdekçik belirgin değildir ve bazal rezerv hücreleri gözlenebilir (22).

Histolojik olarak olgun, bir örnek sebaseöz epitel hücreleri gözlenir. Bu hücreler kümeler halinde ve çok sayıda köpüksü, solgun, vakuollü sitoplazmaya sahiptirler. Çekirdek küçük ve yuvarlaktır ve hücrenin bir kenarında yerleşim gösterebilir. Kromatin hafifçe iri tanelidir, çekirdekçik belirsizdir (1). Malignite kriterleri yoktur. Tümör çoğunlukla bacak, gövde ve göz kapaklarında gözlenir (42).

Sebaseöz epitelyom köpeklerde tüm sebaseöz lezyonların %37'sini oluşturur ve sebaseöz diferensiyasyon gösteren bazal hücreli karsinom olarak tanımlanabilir (39). Bu yüzden ince iğne aspirasyonu veya non-aspirasyon sitolojilerinde bazal ve sebaseöz epitel hücrelerine karışık olarak rastlanır. Melanin granülleri bazal hücre popülasyonunda bulunabilir (1, 39).

Kedi ve köpeklerde nadir olarak gözlenen sebaseöz karsinomlar daha agresiftirler ve hücrelerde belirgin malignite kriterleri mevcuttur (1, 22, 23, 42). Tümörde bazofilik rezerv hücre kümeleri gözlenebilir ve büyük vakuollü hücreler çekirdeği baskılar (22).

7.1.6. Ter Bezi Tümörleri

Ter bezi tümörleri kedi ve köpeklerde nadirdir; ancak kedilerde sebaseöz bez tümörlerinden daha yaygındır (39, 42). Adenokarsinomlar iyi huylu olanlara oranla daha fazla görülür (42). Bu tümörler vücudun her yerinde şekillenebilir ve genellikle soliter, sert, iyi sınırlı ve sıklıkla ülserlidir (39, 42).

Sitolojide hücreler orta miktarda fakat değişen derecelerde solgun granüler sitoplazmaya ve pleomorfik yuvarlak-oval çekirdeğe sahiptir. Yangı bulunabilir ve bazı malignite özellikleri de gözlenebilir (24).

7.1.7. Perianal Bez Adenomu

Perianal bez tümörleri köpeklerde çok yaygındır (48, 63). Kitleler tipik olarak hayvanın kaudal yarımında, kuyruk, perineum, prepusyum, kalça, lumbosakral alanda ve

arka bacakların çevresinde bulunurlar. Kitleler büyük ve lobüllü olabilirler (39, 48). Sıklıkla ülserleşmişlerdir (22). Çoğu perianal bez tümörü iyi huyludur ve en çok kısırlaştırılmamış erkeklerde gözlenir, fakat kısırlaştırılmış erkek veya dişilerde de rapor edilmişlerdir (43).

Perianal bez adenomları androjenlere yanıt verir, bu nedenle kastrasyon ile tümörde gerileme gözlenir. Tümör hücreleri sitolojik incelemede hepatoid görünümündedirler; bu nedenle tümöre hepatoid bez adenomu adı da verilmiştir. Yuvarlak-polihedral, bol, gri-koyu renkte sitoplazmalı ve yuvarlak çekirdek ile birkaç adet belirgin yuvarlak çekirdekçikli hücreler görülür (1, 22, 43, 48). Sitolojide adenomlar ile hiperplazilerin ayrımı net olarak yapılamaz (1, 22).

Histolojik olarak perianal bez adenomu sıklıkla skuamöz metaplazi ve duktal oluşumlarla ilişkilidir. Lamellar skuamöz epitelyal odaklar oluşur ve sıklıkla merkezi keratinizasyon gözlenir (48). Az sayıda yassı rezerv hücrelerine (yüksek çekirdek:sitoplazma oranına sahip, oval çekirdekli, daha küçük, daha bazofilik hücreler) rastlanabilir (1, 22).

7.1.8. Perianal Bez Adenokarsinomu

Hepatoid bez karsinomları nadirdir. Bu tümörlerde malignite özellikleri nadiren gözlenir, bu nedenle kitleler mutlaka histopatolojik incelemeye tabi tutulmalıdır. Histopatolojide çok az hücrede hepatoid hücre farklılaşması gözlenir. Rezerv hücreleri gözlenir ve bu hücrelerin çekirdeklerinde pleomorfizm ile birlikte bol mitotik figür dikkati çeker. Histolojik olarak malignitenin en belirgin göstergesi tümör hücrelerinin çevre destek dokuya ve lenfatiklere yayılım özelliğidir (48).

7.1.9. Anal Kese Adenomu

Anal kese adenomu anal kesenin duvarında bulunan apokrin sekretuar epitelden köken alan iyi huylu bir tümördür. Bu tümör kedi ve köpeklerde oldukça nadirdir. Bu tümörler kötü huylu olanlarından ayırt edilemezler. Histolojik olarak çok sayıda ince fibrovasküler bağ doku stroması ile çevrili bez epitel adacıkları gözlenir. Hücrelerde çok az derecede çekirdek pleomorfizmi ve mitotik aktivite gözlenir (48).

7.1.10. Anal Kese Adenokarsinomu

Anal kese adenokarsinomu anal kesenin apokrin bezlerinin kötü huylu epitelyal tümörüdür. Bu özel tümör en çok yaşlı, dişi köpeklerde gözlenir (42).

İnce iğne aspirasyonu ile çok sayıda hücre elde edilir. Bunlar çoğunlukla yığınlar veya diziler şeklinde bulunurlar ve belirgin olmayan sitoplazmik sınırlara sahiptirler (43). Sitolojik görünüm nöroendokrin orijini düşündürmektedir. Bunun nedeni ise çok sayıda çıplak, yuvarlak çekirdeklerin hücre membranları olmayan solgun sitoplazma göletleri içerisinde gömülü halde bulunmalarındandır (43). Hücre çekirdekleri yuvarlaktır; hafif derecede anizokaryozis ve anizositozis gözlenir. Sağlam hücrelerde çekirdek kromatini ince granüler yapıdadır, belirgin olmayan fakat artmış sayıda çekirdekçik gözlenir (22, 24). Tümörlerin yaklaşık %50'si bölgesel lenf yumrusuna metastaz yapar. Pelvik veya sublumbar lenf nodüllerinden ince iğne aspirasyon sitolojisi yapılırsa metastaz ile lenfadenopatiye yol açan diğer nedenleri ayırt etmeye yardımcı olur (23, 24). İyi farklılaşmış tümörlerin adenomlardan ayrımı zordur (22).

Anal kese adenokarsinomları dıştan genellikle farkedilmez ve rektal palpasyon sırasında belirlenir. Tümöral hücreler paratiroid hormon ilişkili protein üretebilirler ve bu da önemli ölçüde hiperkalsemiye neden olur (42, 64). Bu nedenle anal bez kitlesi bulunan hastalarda serum kimyasına bakılmalıdır (23).

7.1.11. Apokrin Bez Adenomu ve Adenokarsinomu

Nadir gözlenen tümörlerdir. Sitolojide adenomlar daha az hücrelidir. Arka planda sekresyon materyali gözlenebilir. Karsinomlarda da hücreler genellikle uniform gözlendikleri için sitolojik olarak adenomlardan ayrımları zordur (22).

7.1.12. Melanositik Tümörler

Melanositik tümörler melanositlerin dönüşümünden köken alır ve yaygın bir tümöral hastalıktır (23, 48). Transformasyona uğrayan melanositler sıklıkla çevrelerindeki keratinositlerle olan normal bağlantılarını kaybederek çevre dokuya doğru çoğalmaya başlarlar (65). Köpeklerde melanositik tümörler deri tümörlerinin %9-20'sini oluşturur, kedilerde ise nadir olarak gözlenir (42, 66, 67). Tümörün anatomik yerleşimi de malignitenin değerlendirilmesinde önemlidir (22). Köpeklerin parmak bölgesindeki ve ağız boşluğundaki tümörler genellikle hızlı büyür ve invaziv karakterdedir; bu nedenle cerrahi uzaklaştırmayı takiben sıklıkla nükseder (23, 42, 65-67). Bu tümörlerde metastaz oranı yaklaşık %70-90'dır ve prognozu oldukça kötüdür (65, 67). Tırnak yatağındaki tümörlerin yaklaşık olarak yarısı maligndir (23, 42) Oral veya parmak melanomları dışında kıllı deriden köken alan melanositik tümörler sıklıkla (%85'ten fazlası) iyi huylu karakter taşır ve cerrahi yöntemle tedavi edilebilir (42, 65).

Bazı patoloğlar bu tümörleri mezenkimal olarak sınıflandırırken, bazıları da yuvarlak hücre kategorisinde ele alırlar. Melanositler mekik şekilli veya yuvarlaktan farklı şekillere sahip hücreler olarak gözlenebilir (68). Sitolojide hücreler tek tek dağılmış, fakat mekik şekilli veya epiteloid olabilirler. Bazen her iki hücre tipi birlikte de bulunabilir (43, 68). İyi farklılaşmış hücrelerin sitoplazmalarında kahverengi-siyahtan yeşil-siyaha kadar değişen renklerde granüller gözlenir. Granüller çekirdeğin görülmesini engelleyebilirler (24, 68).

Az farklılaşmış melanomalarda hücreler oldukça pleomorfiktir ve bu özelliklerinden dolayı bu tümörler “büyük taklitçi” olarak adlandırılırlar. Tümör hücreleri yuvarlak hücre, epitelyal veya mezenkimal hücre özelliklerini sergileyebilirler (1, 22, 43). Hücreler çok sayıda kötü huyluluk özelliği gösterirler; bunlar içerisinde farklı çekirdek:sitoplazma oranları, büyük çekirdek, ince granülerden kaba taneli kromatin yapısı ve belirgin çekirdekçik sayılabilir. Bu hücreler seyrek olarak pigment granülleri içerirler, fakat genellikle bir miktar pigment bulunabilir (1, 43). Pigmentasyonun derecesi tümörün farklılaşma derecesi ile ilişkilidir (22). Kötü huylu melanomların çoğunluğu amelanotik melanomlardır. Bu tümörler ilgili lenf yumrularına hızla yayılma eğilimi gösteren agresif tümörlerdir. İlgili lenf yumrusunun aspirasyonunun yapılması metastazın kontrolü açısından önemlidir (23).

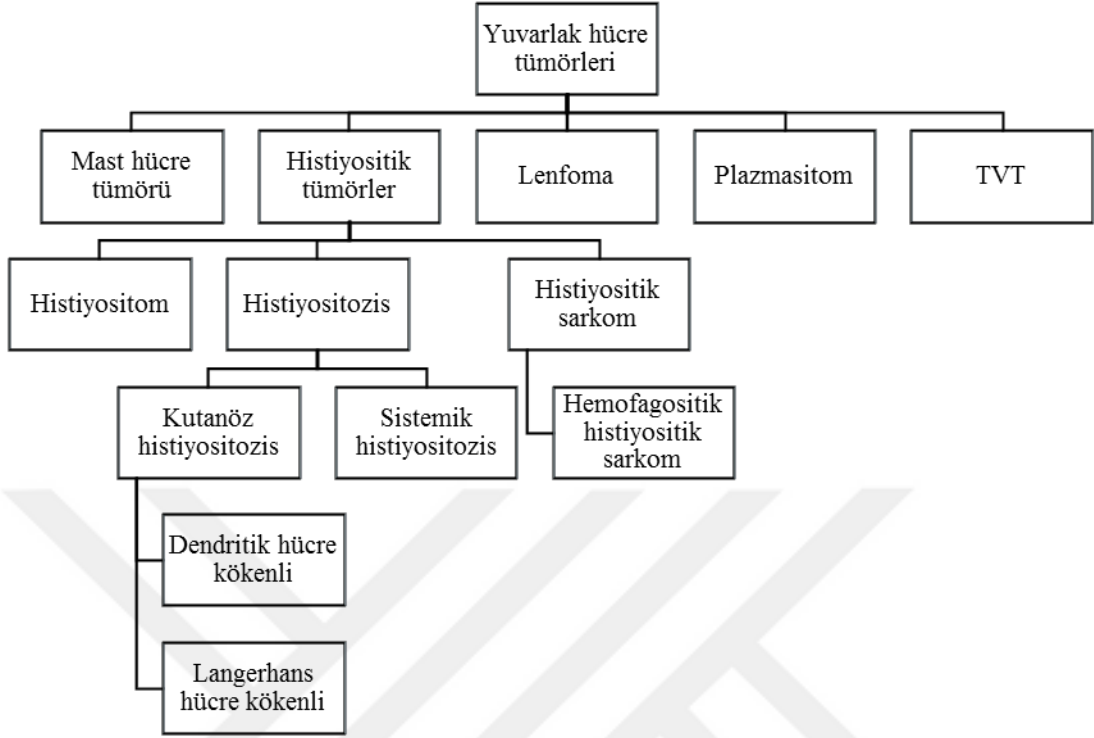
Melanofajlar (melanin içeren makrofajlar) melanomalarda sıklıkla gözlenir, fakat diğer aspiratlarda da bulunabilir. Melanofajlar genellikle yuvarlak hücrelerdir ve ince melanin granüllerinden ziyade melanin agregatları içerirler (24). Melanofajlar, mast hücreleri ve hemosiderinofajlardan ayırt edilmelidirler (22).

Amelanotik melanomaların tanısı sitolojik ve histopatolojik incelemede zordur ve S-100 veya Melan-A gibi immunohistokimyasal boyamalara ihtiyaç duyulur (68, 69).

7.2. Yuvarlak Hücre Tümörleri

Yuvarlak hücre tümörleri içerisinde TVT, kutanöz lenfoma, plazmasitom, histiyositom ve mast hücre tümörleri yer alır (18, 70). Bu tümörler sitolojik preparatlarda oldukça hücrelidirler ve genellikle belirgin hücre morfolojisine sahiptirler. Köpeklerin kutanöz yuvarlak hücre tümörlerinde histopatoloji tek başına sıklıkla yeterli olmamakta ve immunohistokimyasal boyamalar gerekmektedir. Farklı yuvarlak hücre tümörleri benzer morfolojik görünümde olabilir ve özellikle farklılaşma derecesi düşük tümörlerde özel boyamalar dahi yetersiz kalabilir. Doğru tanı ise prognozu ve tedaviyi belirlemede önemlidir. İmmunohistokimya nispeten pahalı bir tanı prosedürü olduğu için, patologlar bir veya iki antikor ile tanıyı doğrulama yoluna gitmektedirler, fakat bu sonuçlar -eğer bu antikorların spesifitesi sorgulanır durumda ise- genellikle güvenilir değildir. Belirli antikorlar iyi derecede farklılaşmış tümörlerde çalışabilmesine rağmen, düşük derecede farklılaşmış tümörlerde sıklıkla daha az etkili olmaktadır (70). Yuvarlak hücre tümörlerine ait sınıflandırma Tablo-2'de sunulmaktadır (48, 71).

Tablo-2. Deri ve deri altında gözlenen yuvarlak hücre tümörlerinin sınıflandırılması



* TVT: Transmissible venereal tumor

7.2.1. Lenfoma

Kutanöz lenfoma kedi ve köpeklerde nadir olarak gözlenir (1, 72). Bununla birlikte köpeklerde kedilere oranla daha yaygındır (23). Tümör ilerleyici bir seyir gösterir ve genellikle yaşlı hayvanlar etkilenir (72). Çoğu kutanöz lenfomalar T-hücre lenfomalarıdır (73). Epitelyotropik kutanöz T-hücre lenfoma yaşlı köpeklerde deri ve müköz membranlarda gözlenen tümörlerdir ve kutanöz T-hücre lenfomasının bir alt tipidir (1, 74). Daha yaygın olan non-epitelyotropik büyük hücreli lenfoma ise generalize veya multifokal gözlenir. Lezyonlar nodüler, sert ve kırmızı-mor renktedir (1). Sitolojide büyük yuvarlak hücrelerin bir örnek popülasyonu gözlenir, bu hücrelerde koyu mavi sitoplazma, büyük yuvarlak çekirdek ve yüksek çekirdek:sitoplazma oranı gözlenir. Çekirdek kromatini iri tanelidir, çekirdekçik belirgin ve çok sayıda olabilir (24).

Kedi ve köpeklerde lenfomalar çoğunlukla lenfoblastik tiptedir (22, 23). Lezyonlar neredeyse tamamen monomorfik lenfosit popülasyonundan oluşur. Bu lenfositler küçük, orta veya büyük boyutta olabilir (23). Büyük lenfositlerin %50'den fazla görüldüğü durumlarda lenfoma tanısı güvenli bir şekilde koyulabilir. Hücreler arasında dağılmış şekilde lenfositlerin sitoplazma parçaları olan "lenfoglandular cisimcikler" bulunur. Normal lenf yumrusunda anizokaryozis bulgusu normaldir. Orta boyutlu lenfositlerden oluşan lenfomaların tanısı zor olabilir. Bu hücreler az miktarda bazofilik sitoplazmaya ve yuvarlak veya düzensiz çekirdeğe sahiptirler. Bazı vakalarda çekirdek çentikli veya lobüllü olabilir. Bazı yüksek derecede farklılaşmış lenfomalarda ise küçük lenfositlerin sayıca fazla olması nedeniyle sitolojik olarak tanı konulamaz ve histopatolojik inceleme gerekir. Histopatolojik olarak doku bütünlüğünün kaybolması ve kapsüller yayılımının varlığı incelenir (22, 23).

Köpeklerde epitelyotropik kutanöz T lenfomada lenfoid infiltrasyonlar sitolojik olarak farklıdır. Plak tarzı lezyonlarda küçük-orta boyutlu, hiperkromatik çekirdekli, az miktarda sitoplazmalı ve belirgin çekirdek sınırlarına sahip lenfositler bulunurken, tümör aşamasında bol, eozinofilik-amfofilik sitoplazmalı, büyük yuvarlak oval-katlanmış çekirdekli çok sayıda büyük lenfosit gözlenir (74).

İnsanlardaki hematopoietik ve lenfoid doku tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasına göre üç farklı kutanöz epitelyotropik kutanöz T lenfoma mevcuttur; bunlar içerisinde klasik mikozis fungoides (yama, plak ve tümör formu), pagetoid

retikülozis ve Sezary sendromu yer alır (74, 75). Moore ve arkadaşlarının (74) 56 köpek üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 39 vakada mikozis fungoides, 16 vakada pagetoid retikülozis ve bir vakada da Sezary sendromu tanısı konulmuştur.

Kutanöz T lenfoma insanlarda ve köpeklerde farklı klinik ve morfolojik özellikleri olan bir tümör grubudur . Mikozis fungoides, kutanöz T lenfomanın çoğunluğunu oluşturur ve T hücre infiltrasyonlarının belirgin epitelyotropizm göstermesi ile diğer periferik T hücre lenfomalarından ayrılır (76-78). Pagetoid retikülozis ve Sezary sendromu ise kutanöz T lenfomanın nadir gözlenen formlarıdır ve mikozis fungoidesin varyantları olarak düşünülürler (79). Pagetoid retikülozis yüksek oranda epitelyotropizm gösterir ve neredeyse lenfoid infiltrasyonların tamamı epidermis ile sınırlıdır ve lezyonun yama benzeri aşamasını oluşturur (72, 80, 81). Sezary sendromu generalize epitelyotropik T hücre lenfoma ile birlikte eritroderma, lenfadenopati ve kanda tümöral T hücrelerinin bulunmasıyla karakterizedir (79).

Köpeklerde epitelyotropik kutanöz T lenfoma yaygın değildir fakat mikozis fungoides, Sezary sendromu ve pagetoid retikülozise benzer vakalar tanımlanmıştır (76, 82). Lezyonlar insanlardakine çok benzemekle beraber köpeklerde kutanöz T lenfomada lenfoid infiltrasyonlar kıl folliküllerine ve apokrin ter bezlerine belirgin bir tropizm gösterir. Bu tropizm tümör aşamasında dahi devam etmektedir. Köpeklerde epitelyotropik kutanöz T lenfomanın klinik hastalık süreci başlangıç tanısından 3 ay ile 4 yıl arasında değişim gösterir (76). Lezyonlar eritematöz lekeler ve plaklardan, nodül ve tümörlere doğru ilerler. Başlangıçta bu lezyonlar deri ve müköz membranlarda sınırlı iken daha sonra lenf yumrusuna ve daha ötesine metastaz şekillenir (72, 74). Yama ve plaklar sıklıkla birlikte görülür ve tümörün ilerlemesi köpeklerde insanlara göre daha hızlıdır. Klinik tablo göz önüne alındığında, ayırıcı tanıda alerjik hastalıklardan immün aracılı/otoimmün durumlara kadar değişen hastalıklar ele alınır; kesin tanı için dikkatli bir histopatolojik inceleme önemlidir (72).

Makroskobik olarak deri lezyonları eritem, pullanma, kaşınma, depigmentasyon, alopesi, plak oluşumu, nodül veya kitle oluşumu, ülserasyon ve kabuklanma şeklinde gözlenebilir, fakat plak benzeri lezyonlar en yaygın olanlardır (23, 74).

Histolojide tipik olarak tümöral T hücreleri dermiste ve epitelyal yapılar içerisinde gözlenir ve subkutise kadar ilerleyebilir (75). Epitelyotropik lenfositler ya epitel içerisinde diffuz olarak yayılmıştır ya da fokal birikimler şeklinde gözlenir (Pautrier'in mikro

birikimleri). Moore PF ve arkadaşlarının (74) bir çalışmasında, 18 köpekte lenfoid infiltrasyonlar neredeyse tamamen epidermis içerisinde görülmüş, yüzeysel dermiste çok az sayıda nötrofil infiltrasyonu gözlenmiş ve bu lezyonlar dissemine pagetoid retikülozis olarak sınıflandırılmıştır. Diğer köpeklerdeki dermal lenfoid infiltratlar yüzeysel dermiste ve dermal-epidermal birleşim bölgesinde görülmüştür. Dermal infiltrat derinlere uzanmıyorsa bu lezyonlar “yama-plak” olarak adlandırılmıştır.

Tümöral hücrelerin immunfenotipi immunohistokimyasal belirteçler kullanılarak belirlenebilir. İmmunofenotipin bilinmesi de prognozun belirlenmesine yardımcı olabilir. Primer kutanöz lenfoma köpeklerde daha zayıf prognoza sahiptir (42). Bununla birlikte tek bir lezyon varsa, cerrahi uzaklaştırma genellikle tedavi edicidir. Eğer çok sayıda deri lezyonu varsa tedavi faydalı olabilir ancak nüksetme beklenir (23).

T lenfositler CD3 ve CD18 pozitiflerdir. Köpeklerde hem dinlenme halindeki hem de aktive olmuş T lenfositlerin aynı zamanda MHC-II sunduğu bildirilmiştir (83, 84). B lenfositler ise CD79a, CD18 ve MHC-II sunmaktadır. Makrofajlar ve granulositler lenfositlere göre 10 kat daha fazla CD18 sunar ve formalinde tespit edilip parafine gömülmüş dokularda lenfositlerde CD18 belirlenemeyebilir (84).

Köpeklerde epitelyotropik lenfomalar CD8+ T hücre orijinli olarak rapor edilmiştir (73, 74). Moore ve arkadaşlarının (74) çalışmasında epitelyotropik, dermal ve submukozal T hücrelerinin hepsinde CD3 sunumu görüldüğü bildirilmiştir. Bununla birlikte Fernandez ve arkadaşları (70) bir vakada epitelyotropik lenfosarkomun B hücre orijinli olduğunu bildirmişlerdir. Non-epitelyotropik lenfomalar köpeklerde T lenfosit orijinli olmakla birlikte B lenfosit orijinli de olabilir (73). Non-T ve non-B lenfoma köpeklerde nadiren bildirilmiştir ve “natural killer” hücrelerinden orijin aldığı düşünülür (85). Bu tümörlerde CD3 ve CD79a boyamaları sonucunda lenfoma olasılığını ortadan kaldırmak kolay değildir. Bu hücrelerde gözlenen granularite özelliği tanıda faydalı olabilir, fakat perforin gibi ek immunohistokimyasal boyamalardan da faydalanılabilir (86).

7.2.2. Plazmasitom

Plazmasitolar köpeklerde yaygın, kedilerde ise nadir olan ve genellikle tek bir kitle halinde gözlenen iyi huylu tümörlerdir (1, 23, 42, 43). Bu tümörler ağız boşluğu, kulaklar, parmaklar, arka bacaklar ve gastrointestinal sistemde oluşma eğilimindedirler (43).

İnce iğne aspirasyonu ile plazmasitomlardan çok sayıda hücre elde edilir. Hücreler bireysel olarak yuvarlak-oval şekilli ve belirgin sitoplazmik sınırlara, orta miktarda koyu

bazofilik sitoplazmaya, yuvarlak-böbrek biçiminde, hiperkromatik çekirdeğe sahiptirler. Çekirdek sıklıkla hücrenin periferinde yerleşmiştir; sitoplazmada perinükleer açık renkli alan olarak gözlenen Golgi cisimciğine sahiptirler (22, 23, 43). Preparatlarda iki veya çok çekirdekli hücreler bulunabilir.

Plazmasitolar multiple myeloma ve ekstrapredüller plazmasitom olarak iki sınıfa ayrılırlar. İyi farklılaşmış plazmasitolar normal plazma hücrelerine benzerler. Düşük derecede farklılaşmış tümörlerde belirgin malignite kriterleri gözlenir. İki ve daha çok çekirdekli hücrelere hem iyi, hem de düşük derecede farklılaşmış tümörlerde bol miktarda rastlanır (22, 23, 87) fakat kötü huylu olanlarda ek malignite özellikleri ile birlikte daha agresif davranış görülür (23). Plazmasitolar lenfoglansular cisimciklerin gözlenmemesi ve morfolojik özellikleri dikkate alınarak lenfomadan ayrılırlar. Plazmasitolar ekstraselüler amiloid birikimi gözlenebilir (22).

Plazmasitolar CD79a ile ortalama %80 oranında pozitif boyanırlar (88) ve MHC-II pozitif olabilirler (70). Plazmasitoların tanısında immunglobülinler ve kappa ve lambda hafif zincir için immunohistokimyasal boyamalar da yapılabilir (89).

7.2.3. Mast Hücre Tümörü

Mast hücre tümörleri kedi ve köpeklerde en sık gözlenen deri tümörlerinden biridir ve köpeklerde tüm deri tümörlerinin %20'sini oluşturur (24, 90, 91). Mast hücre tümörleri tipik olarak yaşlı köpeklerde gözlenir, ancak üç haftalık kadar genç köpeklerde de bildirilen vaka raporları mevcuttur (92). Köpeklerde mast hücre tümörleri genellikle tek bir kitle şeklinde gözlenirken, %15'ten daha azı çok sayıda gözlenir (42). Bu tümörler en çok baş, boyun, gövde, perineal bölge ve ekstremitelerde bulunur ve sert, eritematöz kutanöz nodüller ile derin, yumru halinde subkutanöz kitleler şeklinde gözlenirler (35, 36, 43, 90, 91). Kedilerde çoğu mast hücre tümörü iyi huyludur (42, 43). Genç kedilerde gözlenen histiyositik mast hücre tümörü farklı bir tiptir ve genellikle kendiliğinden geriler (39, 42).

Mast hücre tümörleri ince iğne aspirasyon tekniği ile diğer yuvarlak hücre tümörleri gibi iyi dökülürler ve sitolojik tanı oldukça kolaydır (13, 28, 93). Sitolojik olarak genellikle yuvarlak, merkezi yerleşim gösteren çekirdeğe ve belirgin, metakromatik sitoplazmik granüllere sahip yuvarlak hücreler gözlenir. Bu karakteristik mavi-mor granüller tümörün ayırt edici özelliğidir (35, 36, 93). Fonda kollajen ile uyumlu ekstraselüler eozinofilik materyale rastlanabilir. Granüllerin gözlenmediği durumlarda

eozinofilik infiltrasyonların gözlenmesi ile mast hücre tümöründen şüphelenilir (35, 36). Diff-Quik boyamada mast hücre tümörleri plazma hücreleri ve makrofajlarla karıştırılabilirler. Anaplastik hücrelerde genellikle daha az granül gözlenir. Degranulasyon sonucunda granüller hücre sitoplazmalarından ziyade arka planda yoğun olarak gözlenebilir (22). Bazı mast hücre tümörlerinde eozinofiller ve reaktif fibroblastlar çok sayıda bulunabilir; bu nedenle de tümörün aşırı duyarlılık reaksiyonlarından ayrımında dikkatli olunmalıdır (22, 35, 36).

Mast hücre tümörlerinin metastatik potansiyeli güçlü bir şekilde tümörün aşamasına ve çoğalma endeksine göre değişir ve erken tanı ve tedavi olumlu sonuç almada çok önemlidir (93). Köpeklerde mast hücre tümörleri genellikle yavaş büyürler; ancak, düşük derecede farklılaşmış mast hücre tümörleri hızlı büyüme gösterir ve sıklıkla ülserlidir (42). Agresif karakter ve metastaz potansiyeli tümör hücrelerinin sitolojik farklılaşma özellikleri ve lezyonun anatomik yerleşimi kullanılarak bir ölçüde derecelendirilebilir (43). Prepusyal, inguinal, tırnak altı ve mukokutanöz bölgede bulunan köpek mast hücre tümörleri daha agresif karaktere sahiptir (42, 43). Kedilerde mast hücre tümörlerinin sitolojik görünümü prognostik bilgi sağlamayabilir (43).

Mast hücre tümörlerinin davranışlarını yüksek oranda tahmin edilebilir kılan histolojik derecelendirmeler gösterilmiştir. Hem sitolojik, hem de histolojik preparatlarda, anaplastik tümörlerden yüksek hücresellikte örnekler elde edilir. Bu hücrelerde düşük sayıda sitoplazmik granüller, düzensiz çekirdek ve artmış mitotik figürler gözlenirken (35, 36, 42, 43), yüksek derecede farklılaşmış mast hücreleri bol, büyük ve koyu boyanan sitoplazmik granüller içerirler ve çekirdekleri eğer granüller sebebiyle belirsiz değilse bir örnek ve yuvarlak-oval şekillidir (42, 43). Bununla beraber mast hücrelerinde anizokaryozis ve anizositozis gibi malignite kriterleri doğrudan tümörün biyolojik davranışı ile ilişkili değildir (35, 36) ve malignite bulguları çekirdeklerin net olarak gözlenememesi ve histopatolojik incelemede gözlenebilen yayılım derecesinin değerlendirilememesi nedeniyle net olarak yapılamaz (22).

Köpeklerde mast hücre tümörlerinin histolojik derecelendirilmesinde derece 1 tümörler iyi huylu olarak düşünülür. Derece 2 tümörler iyi huylu ya da kötü huylu olabilir, bu nedenle metastaz açısından yakın takip gereklidir. Derece 3 mast hücre tümörleri histolojik incelemede anaplazi sergiler ve artmış mitotik indeks gözlenir; bu nedenle kötü huylu olarak düşünülürler (23).

Triptaz ve kimaz mast hücre granüllerinde bulunur ve bu hücelere spesifiktirler (94). Serotonin ise mast hücre granüllerinde depolanan bir biogenik amindir (95) fakat başka dokularda da bulunur. Köpeklerde mast hücrelerinin triptaz ve kimaz içerikleri baz alındığında 3 alt tipi vardır: sadece triptaz içerenler, sadece kimaz içerenler ve hem triptaz, hem de kimaz içerenler (sonuncusu köpeklerin derisinde gözlenen en yaygın alt tiptir) (94, 95).

7.2.4. Histiyositik Tümörler

Histiyositik bozukluklar köpeklerde ilk kez 1970'li yılların sonlarında tanımlanmıştır. Köpeklerde histiyositik hastalıklar iyi tanımlanmış olmasına karşın, kediler bu hastalıktan nadiren etkilenirler (96). Köpeklerde histiyositik hastalıklar kutanöz histiyositom; reaktif histiyositozis (kutanöz ve sistemik) ve histiyositik sarkom olmak üzere başlıca üç kategoride sınıflandırılır (97-100). Diğer bir tümör, aslında bir yumuşak doku sarkomu olan malign fibröz histiyositomdur ki bu tümör hem histiyositik, hem de fibroblastik hücre tiplerinden oluşur (48). Bu tümör histiyositik orijinli değildir, fakat benzer morfolojik özelliklerinden dolayı histiyositik sarkomdan ayırt edilmelidir (101).

Histiyositik hastalıklar lokalizeden reaktife ve iyi huylu oluşumlardan hızlı progresyon ve ölüme neden olan sistemik sarkomlara varan farklılıklar içerir. Önceleri bu bozuklukların köpeklerde tanı ve tedavisinde çeşitli nedenlerden dolayı zorluklar çekilmiştir. Bunlar içerisinde histokimyasal belirteç yetersizlikleri, farklı bozuklukları tanımlamada kullanılan terminolojinin kafa karıştırıcı olması ve varsayılan hastalıkla ilişkili klinik prognozun yüksek değişkenlikte olması sayılabilir (101).

Histiyositler dokularda immun sistem fonksiyonunda tamamlayıcı role sahip olan lökosit alt elemanlarıdır. Bu hücreler kemik iliği kaynaklı CD34+ kök hücre öncülerinden meydana gelirler; çeşitli sitokinlerin etkisi altında monosit/makrofaj soyuna veya dendritik hücre soyuna farklılaşırlar (102). Dendritik hücreler adaptif immun yanıtın bir parçası olarak etkili bir şekilde antijen sunma görevindedirler. Kemik iliğinde oluşturulduktan sonra dendritik hücreler kan ile çeşitli kutanöz ve mukozal epitelyal bölgelere göç eder. Göç bir kere olduğunda dendritik hücreler epitel tabaka içerisinde veya dermis ve lamina propriada ikamet ederler. Antijen işlendiğinde, dendritik hücreler deriden lenf yumrularının parakorteksine göç eder, burada antijeni naif T hücrelerine sunarlar ve böylece immun yanıtı başlatırlar (84). Köpeklerde en iyi tanımlanmış dendritik hücreler

deride bulunur; bunlar epidermal dendritik hücreler (veya Langerhans hücreleri) ve dermal dendritik hücrelerdir (intersitisyel dendritik hücre soyunun bir parçası) (103).

Histiyositik tümörlerin immunohistokimyasal tanısında MHC-II, CD18, E-kaderin ile boyamaların yapılması ve bunun yanında T ve B lenfomadan ayrımı için CD3 ve CD79 belirteçlerinin kullanılması önerilmektedir (87).

7.2.4.1. Kutanöz Histiyositom

Histiyositomlar genç ve yetişkin köpeklerde (genellikle dört yaş altında) yaygın olarak gözlenen genellikle iyi huylu karakter sergileyen tümörlerdir. Bu tümörler genellikle soliter olarak gözlenen alopesik, düz, eritematöz, ağrısız kutanöz nodüller olarak tanımlanır (23, 39, 42, 43, 48, 71, 103). Tümör en çok baş veya kulak kepçesinde gözlenir, fakat vücudun herhangi bir bölgesinde de görülebilir (101). Genç köpeklerde tümörler tanıdan birkaç ay sonra kendiliğinden geriler ve bu süreçte sitolojik ve histopatolojik incelemede tümörün yanısıra olgun CD8+ T lenfosit infiltrasyonları gözlenir (22-24, 42). Bununla beraber son raporlarda B lenfositlerin de gerilemekte olan kutanöz histiyositomda artışı bildirilmiştir (104, 105). Kipar ve arkadaşları (83) kutanöz histiyositomda fokal yangısal infiltrasyonların içerisinde B lenfosit ve plazma hücrelerinin hafif artışını bildirmiştir.

Yaşlı köpeklerde bu tümörlerin davranışı iyi anlaşılammıştır fakat cerrahi uzaklaştırma lezyonun malign histiyositik tümöre ilerlemesini önlemek için sıklıkla önerilmektedir (23, 101). Bazı köpeklerde multiple lezyonlar veya çok nadir vakalarda lenf düğümüne metastaz şekillenebilir, fakat bu çok ender gözlenen bir durumdur (101).

Kutanöz histiyositomlar sitolojik incelemede çok kolay tanınırlar (101). Bu tümörler hücre kenarlarına doğru daha solgun olan açık bazofilik sitoplazmalı yuvarlak hücrelerden oluşur. Çekirdek ovaldir ve ekzantirik yerleşimlidir, belirgin olabilen veya olmayan çekirdekçik bulunur. Nadiren hücreler çift çekirdeklidir ve mitotik figürler gözlenebilir (22-24). Örnekler bazofilik proteinöz bir arka plana sahiptir. Küçük lenfosit infiltrasyonları gözlenmesi ile bu tümörler gerilemeye başlar ve bu bulgu ile plazmasitomlardan ayrımı kolaylaşır (23). Yaşlı köpeklerde ise bilinmeyen morfolojideki histiyositomlar sitolojide düşük-orta derece hücresellik ve lenfoid ve tümöral hücrelerin karışık popülasyonları nedeniyle sitolojik olarak zor tanı konulan vakalardır. Lenfoid ve histiyositik hücre tiplerini ayırt etmek genellikle zordur. Lenfomalarda tanı sitolojiden ziyade histopatoloji ile daha güvenilir olmaktadır (106). Deride epitelyotropik olan ve

olmayan lenfomalar histiyositik morfolojide olabilir (107). Menard ve arkadaşlarına göre lenfomaların histiyositik formlarını sitolojik olarak tanımlamak güçtür (28). Kutanöz histiyositomun ayırıcı tanısında plazmasitomlar, lenfomalar, amelanotik melanomlar, az granüllü mast hücre tümörleri ve TVT yer alır (47, 70). Kutanöz histiyositom, plazmasitom, mast hücre tümörleri ve kutanöz lenfomalar arasında yalnızca histopatoloji ile ayırım yapmak oldukça zordur (70). Kutanöz histiyositomda intraepidermal histiyosit kümeleri sıklıkla not edilmiştir ve bu yönüyle epiteliotropik lenfomadaki Pautrier'in mikro birikimlerine benzerlik göstermektedir (47, 103). Dahası, gerilemekte olan kutanöz histiyositomda gözlenen çok sayıdaki lenfositlerden dolayı kutanöz histiyositom ve nonepiteliotropik lenfomaların ayırımı oldukça zordur (71).

Tümörün fenotipi köpek epidermal Langerhans hücreleri ile aynıdır (103). Lökositler arasında, E-kaderin sunumu Langerhans hücrelerine özgüdür ve spesifik olarak histiyositomların tanısında kullanılır (108). E-kaderin ekspresyonu kutanöz histiyositomdaki Langerhans hücre farklılaşmasının değerli bir göstergesi olmakla birlikte bu tümörlerdeki E-kaderin ekspresyonunun insidensi bilinmemektedir, bununla beraber E-kaderin ekspresyonu göstermeyen kutanöz histiyositomların varlığı bilinmektedir (71). Langerhans hücreleri için en spesifik belirteç CD1a molekülüdür fakat bu belirtecin analizi için ani dondurulmuş (snap-frozen) doku örnekleri kullanılması gereklidir ve rutin histopatolojide kullanılamaz (70, 103).

Formalinde tespit edilmiş ve parafine gömülmüş dokularda histiyositik hücreleri tanımlayabilmek için en kullanışlı kriter CD18 pozitifliği ile birlikte CD3 ve CD79a negatifliğidir (99, 103). CD18 tüm lökositlerin yüzeyinde bulunur (109). Tümöral histiyositler aynı zamanda MHC-II sunar (103). MHC-II boyaması dendritik hücrelere CD18'den daha spesifiktir fakat T ve B lenfositler de MHC-II sunar ve pozitif olarak boyanabilir (83).

7.2.4.2. Reaktif Histiyositozis

Reaktif histiyositozis kutanöz ve sistemik histiyositozis olarak iki formda gözlenir. Kutanöz ve sistemik histiyositozis immun düzensizliklerle ilgili olarak aktive olmuş intersitisyel dendritik hücrelerden kaynaklanan ve benzer klinik davranış sergileyen, reaktif, proliferatif histiyositik bozukluklardır (71, 97, 98). Her iki formda da kutanöz ve subkutanöz dokular etkilenir. Sistemik histiyositozis aynı zamanda diğer organ

sistemlerini de etkiler. Nodüller en çok baş, boyun, bacaklar ve skrotumda oluşur. Gözlenen hücreler histiyositler (pleomorfik makrofajlar), lenfositler ve nötrofillerdir (24).

İmmunofenotipik çalışmalar ışığında, bu histiyositler dermal dendritik antijen sunan hücrelerdir ve CD1, CD4, CD11c, MHC-II ve Thy-1 (CD90) pozitifler (39, 98). Lenfositler CD3, CD8 ve TCR^{αβT} pozitifler (98).

7.2.4.3. Histiyositik Sarkom

Köpeklerde histiyositik sarkom, intersitisyel dendritik hücrelerden köken alan en agresif köpek tümörlerinden birisidir (71, 101, 110). En çok orta yaşlı Bernese dağ köpeklerinde (sıklıkla ailesel ilişki ile), Rottweillerlarda, yassı tüylü retrieverlarda ve Golden retrieverlarda gözlenir (71, 101). Histiyositik sarkom lokalize ve dissemine olarak iki farklı dağılım gösterebilir (71, 99, 101, 110, 111).

Lokalize histiyositik sarkom en sık ekstremiteler üzerindeki deri ve deri altında primer lezyon olarak gözlenir fakat büyük eklemlerin çevresindeki periartiküler dokularda, dalakta, lenf düğümlerinde, akciğer, dil, vertebral kemik, epidural boşluk ve kemik iliğinde de gözlenebilir. Etkilenen köpekler genellikle ekstremiteler üzerinde yumuşak doku şişkinliğine sahiptirler. Bu histiyositik sarkom formunda lokal olarak yayılım ve bölgesel lenf yumrusuna metastaz yaygın olarak gözlenir (99).

Dissemine histiyositik sarkomlar en çok dalak, karaciğer, akciğer, kemik iliği ve lenf düğümlerinde bulunur (99). Dissemine histiyositik sarkomun malign histiyositozisten ayırt edilmesi zordur. Malign histiyositozis primer olarak Bernese dağ köpeklerinde görülen ve deri, dalak, karaciğer, lenf yumruları ve kemik iliği gibi çeşitli organları etkileyen bir hastalıktır. Eğer bu lezyonlarda primer bölgeden metastaz şekillenmiş veya tüm tümörler eş zamanlı olarak ortaya çıkmışsa, birbirinden ayırt etmek neredeyse imkânsızdır. Bu nedenle halihazırda kullanılan terminoloji her iki durum için de dissemine histiyositik sarkomdur (101, 111).

Lokalize ve dissemine histiyositik sarkom arasında patolojik veya immunohistokimyasal farklılık bulunmadığı için aynı hastalığın farklı aşamaları olarak kabul edilir (99, 101). Hem lokalize, hem de dissemine histiyositik sarkom oldukça agresif davranış potansiyeline sahiptir. Bu nedenle tedaviden önce hastalığın derecesini belirlemek için tam bir derecelendirme yapılması önerilmektedir. Bunun için de tam kan sayımı, biyokimyasal panel, idrar analizi; toraks ve abdomen radyografisi ve/veya ultrasonografi

ve kemik iliği biyopsisi elde olması gereken minimum verilerdir. Bölgesel lenf yumrusu aspiratları da metastaz açısından değerlendirilmelidir (101).

Köpeklerde histiyositik sarkomlar farklı sitolojik görünümüne sahiptir ve iyi huylu histiyositomlarla kolay kolay karışmaz (23). Büyük yuvarlak şekilli hücreler ile mekik şekilli hücreler dikkati çeker; ayrıca atipik morfolojide çok çekirdekli dev hücreleri de sıklıkla gözlenir. Yangısal infiltrasyon gözlenebilir (22, 112). Histopatolojik olarak, histiyositik sarkom zayıf şekilde sınırlandırılmıştır ve hücre çoğalması nedeniyle normal doku yapısı yıkılmıştır. Populasyon büyük, vakuollü yuvarlak hücrelerden ve buna eşlik eden dolgun mezenkimal hücrelerden oluşur. Tuhaf şekilli ve çok çekirdekli dev hücreler de karakteristik bir bulgudur (99, 112, 113). Genellikle belirgin anizokaryozis, anizositozis ve yüksek mitotik indeks mevcuttur. Tümör hücreleri tarafından nötrofil, eritrosit veya hücre parçalarının fagositozu da azımsanamaz ölçüdedir (112). Mekik hücreleri baskın olan histiyositik sarkomlar diğer pleomorfik sarkomlara benzeyebilirken, yuvarlak hücre baskın histiyositik sarkomlar Langerhans hücre histiyositozisi, az granüllü mast hücre tümörleri ve amelanotik melanomalardan ayırt edilmelidir (47). Histiyositik sarkomlar geniş ölçüde farklılık sergiledikleri için tanının doğrulanmasında immunofenotipik değerlendirme gereklidir (99).

İmmunohistokimyasal boyamalar histiyositik sarkomun hücresel kökenini belirlemede ve ayrıca hastalığın lokalize ve dissemine formları arasındaki hücre fenotip farklılıklarını belirlemede faydalıdır. Bununla beraber, lokalize ve dissemine histiyositik sarkomu birbirinden ayırt edebilecek immunohistokimyasal veya histopatolojik bulgular bulunmamaktadır (99).

Histiyositik sarkomun ayırıcı tanısında morfolojik özelliklerin immunohistokimya ile desteklenmesi gereklidir (99). Köpeklerde histiyositik sarkom sürekli olarak CD1, CD11c, CD18, CD45 ve MHC-II antijeni sunar fakat E-kaderin sunmadığı bildirilmiştir (47), bu da dendritik hücre orijinini gösterir (99). Histiyositik sarkomun optimal tanısı dondurma kesitlerinde CD1 belirtecini gösterilmesi ise de (99; 110) rutin olarak kullanışlı değildir. Parafin kesitlerde immunohistokimya için CD18 (veya MHC-II) pozitifliği ve CD3, CD79a negatifliği baz alınmaktadır (87, 99, 113, 114). CD18 kemik iliği kökenli lökositlerin ve dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunan formaline dirençli bir beta-2 integrin molekülüdür. Bu yüzden CD3 ve CD79a negatif olan CD18 pozitif tümöral hücreler histiyositik kökenli olarak düşünülür (114). Ancak nadiren atipik

immunofenotipe sahip tümörler rapor edilmiştir (110, 111). Örneğin null lenfomalar CD3 ve CD79a veya hafif ve ağır zincir immunglobulin sunmazlar (85, 115, 116). Bazı null lenfomalar agresif büyük granular lenfositik lenfoma olarak sınıflandırılmışlardır (85, 115) ve bunların azurofilik granülleri Giemsa boyamada gözlenebilir. Fakat diğer raporlarda null lenfomalar pleomorfik mikks lenfoma ve pleomorfik büyük hücreli lenfoma olarak sınıflandırılmıştır (116). CD18'e ek olarak veya onun yerine MHC-II de diğer immunohistokimyasal belirteçler ile kombine edilerek köpeklerde histiyositik sarkom tanısında sıklıkla kullanılmaktadır (117-119). Fakat yapılan bir çalışmada (120) MHC-II belirteci lenfomalarda %80, plazmasitomlarda %25 ve kutanöz histiyositomlarda %100 pozitif olarak belirlenmiştir. Görüleceği gibi MHC-II histiyositik sarkom için spesifik değildir (120).

Histiyositik sarkomun daha az yaygın bir türü de, hemofagositik histiyositik sarkom olarak tanımlanır. Bu türdeki hücreler dalak ve kemik iliğindeki makrofajların belirteçlerine ($\beta 2$ integrin, CD11b, CD11c, CD11d) sahiptir (100, 110). Bu tümör ayrı klinik ve patolojik durum sergiler. Agresif klinik gidişat çoğunlukla splenomegali, hepatomegali, Coombs-negatif anemi, trombositopeni ve hipoalbuminemi nedeniyle. Bu tip histiyositik sarkom sürekli olarak güçlü CD11d pozitifdir, bu da tümörün dalak kırmızı pulpası ve kemik iliği makrofajlarından köken aldığını göstermektedir (100).

7.2.5. Transmissible Venereal Tumor (TVT)

TVT hücre kökeni tam bilinmeyen bir yuvarlak hücre tümörüdür (121). TVT, duyarlı bireye hücrelerin transplantasyonu sonucunda oluşan bir çeşit doğal allografttır. Tümör en çok genital kanalda veya nazal boşlukta bulunur (22, 23, 43). TVT tropikal bölgelerdeki köpeklerde yaygındır fakat daha ılıman iklimlerde nadir olarak gözlenir (122). Tümör hayvanlar arasında özellikle cinsel temasa yoluyla yayılabilir (23).

Sitolojik preparatlarda farklı miktarlarda bazofilik sitoplazmaya ve anizokaryozis gösteren yuvarlak çekirdeklere sahip bireysel yuvarlak hücrelerden oluşan çok sayıda popülasyon gözlenir. Çekirdek kromatini iri tanelidir ve bir veya iki belirgin çekirdekçik görülür. Mitotik figür yaygındır. Sitoplazmalarında TVT'nin karakteristik özelliği olan küçük, belirgin vakuoller bulunur (22, 43, 48).

Bu tümörler deneysel vakalarda genellikle canlının tümöre karşı şekillenen immun yanıtı sonucunda kendiliğinden geriler fakat doğal vakalarda kendiliğinden gerileme nadirdir (43, 48).

7.3. Mezenkimal Tümörler

Mezenkimal tümörler yumuşak destek dokudan köken alan mezenkimal tümörlerdir. Vücutta herhangi bir bölgede şekillenebilirler; en çok da kutanöz ve subkutanöz bölgelerde görülürler. Köpek ve kedilerde en çok tanı konulan kutanöz tümörler mezenkimal tümörlerdir (123).

Karakteristik kötü huyluluk özellikleri bulunmayan mezenkimal hücrelerden oluşan kitlere sitolojik incelemede genellikle iyi huylu mezenkimal tümör tanısı konulur. Bunlara örnek olarak fibrom, nörofibroma, mikzom, sinir kılıf tümörleri ve perivasküler duvar tümörleri verilebilir. Genellikle bu tümörlerin daha ileri sınıflandırması için histopatolojik inceleme gerekir fakat mikzom ve bazı perivasküler duvar tümörleri (özellikle hemangioperisitomlar) patoloğun tanınmasını sağlayabilecek özelliklere sahiptir. Klinik olarak iyi huylu olarak ifade edilen bu tümörler lokal olarak invaziv özellik sergileyebilir ve ciddi hastalık tablosu meydana getirebilir; ancak genellikle nadir metastaz yaparlar. Bu tümörler invaziv olabildiği için lezyonlara histolojik incelemede sıklıkla yumuşak doku sarkomu olarak tanı konulur. Daha ileri sınıflandırma için ise immunohistokimyasal boyamalar gereklidir (124). Sitolojik örneklerde en az 5 malignite özelliği gösteren mezenkimal hücreler varsa sarkom tanısı konulur. Bazı sarkomlar bir diğerinden sitolojik incelemeler sonucunda ayırt edilebilir (23).

Yumuşak dokudan kaynaklanan çeşitli mezenkimal tümörler vardır. Bu tümörler arasında histiyositik sarkom, lenfangiosarkom, hemangiosarkom, sinovial hücre sarkomu, leyomiyosarkom, rabdomiyosarkom, fibrosarkom, brahial pleksus periferik sinir kılıf tümörü bulunur. Periferik sinir kılıf tümörleri Schwannoma, nörofibroma (125) veya sinir kılıf tümörleri (126) olarak da adlandırılmıştır (127-133). Veteriner hekimlikte tanı ve prognostik çalışmalarda genellikle yumuşak doku sarkomu kapsamına alınan mezenkimal tümörler içinde periferik sinir kılıf tümörleri (non-brahial pleksus), fibrosarkom, mikzosarkom, liposarkom, perivasküler duvar tümörleri ve pleomorfik sarkom yer alır (134).

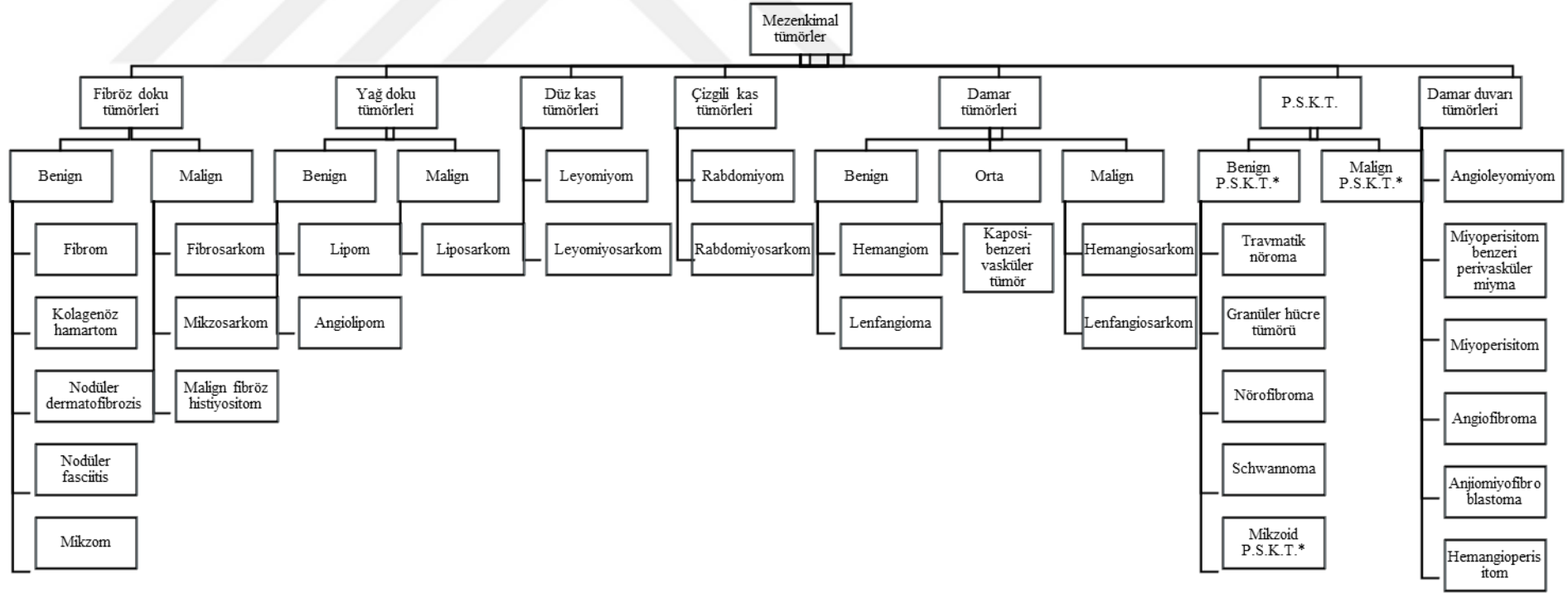
Mekik hücre terimi, bu tümörlerdeki hücrelerin ince uzun şekilli olmasındandır. Çoğu hücrede sitoplazmik uzantı şeklinde gözlenen ve bir veya iki yöne uzayan kuyruk görülür. Genelde hücreler orta miktarda sitoplazma ve yuvarlak oval çekirdek içerirler. Çekirdek kromatini ince-dantelli görünümündedir. Çekirdekçik belirgin olabilir veya olmayabilir fakat büyük değişken boyutlarda çekirdekçik yapısı malign özelliğin göstergesidir. Kötü huylu

hücreler aynı zamanda daha pleomorfiktir, bazıları mekik şeklinden ziyade dolgun, oval veya poligonal şekillidir. Diğer kötü huyluluk özellikleri arasında artmış çekirdek:sitoplazma oranı, artmış bazofili ve sitoplazma hacmi bulunur (1).

Sitolojik olarak yumuşak doku tümörlerini birbirinden ayırt edebilmek neredeyse imkânsızdır. Genellikle hepsi için mekik hücreli tümör tanısı önerilir (22, 24). Mezenkimal tümörlerde sitolojiyi doğrulamak ve tümörün tiplendirmesini yapmak için sıklıkla histopatolojik inceleme istenir (22). Farklı sarkom tiplerinde bazıları hariç olmak üzere birbirlerine benzer morfolojiler gözlenir (135, 136). Bunun yanısıra granülasyon dokusu veya fibröz reaktivite de mezenkimal hücrelerden oluşan yaygın bir lezyondur (23, 24). Bu lezyonlar sitolojik incelemede düşük sayıda orta derecede mekik şekilli, bazofilik sitoplazmalı, reaktif fibroblastlar içerirler (1, 23). Hücre çekirdeği tipik olarak açık kromatin yapısına sahip, oval görünümde ve çekirdeğin polar uçlarında gözlenen iki küçük çekirdekçiğe sahiptir. Orta derecede anizositozis ve anizokaryozis bulunabilir ve hücreleri yorumlarken dikkatli olunmalıdır. Granülasyon dokusunu sitolojik olarak fibrom veya fibrosarkom ile karıştırmak olasıdır. Klinik anamnez granülasyon dokusunun tanısının koyulmasında kilit rol oynar (1, 23, 24).

Histolojik olarak yumuşak dokunun kötü huylu tümörlerinde sınıflandırma tartışmalıdır ve bazı yazarlar bu tümörlerin bazıları için geniş bir terim olan yumuşak doku sarkomu ifadesini kullanırlar (137). Yumuşak doku sarkomları köpeklerde benzer histolojik özelliklere ve biyolojik davranışlara sahip oldukları düşünüldüğünden dolayı genellikle ortak bir grup olarak kabul edilirler (127, 129, 137). Köpeklerdeki tüm kutanöz ve subkutanöz tümörlerin %8-15'ini yumuşak doku sarkomları kapsar ve özellikle orta yaştaki ve orta ve büyük köpek ırklarında yaygındırlar (130, 138). Bu tümörlerin çoğu lokal olarak yayılma özelliğindedirler (130). Genellikle yalancı bir kapsülle çevrilidirler. Kutanöz ve subkutanöz yumuşak doku sarkomları cerrahi operasyondan sonra düşük metastaz oranlarına sahiptirler (%17) (127, 130). Mezenkimal tümörlere ait sınıflandırma Tablo-3'te verilmiştir (47, 124, 139).

Tablo-3. Deri ve Deri Altında Gözlenen Mezenkimal Tümörlerinin Sınıflandırılması



* P.S.K.T: Periferik sinir kılıf tümörü

7.3.1. Fibrom

Fibrom iyi huylu bir deri tümörüdür ve tanısı için histolojik inceleme gereklidir (29). Tümöre kedi ve köpeklerde nadiren rastlanır. Genellikle soliterdir ve sıklıkla bacaklar, vücut yanları ve kasık bölgesinde bulunur (39). Fibromdan aspirat yapıldığında çok az hücre elde edilir. Sitolojide hücreler genellikle tek tek düşer fakat küçük gruplar halinde hücrelere de rastlanabilir (1, 22). Hücreler mekik şekillidirler (22). Bu hücreler bir örnek boyut ve şekillerde, çekirdeğin iki yönünde de gözlenen açık mavi sitoplazmalıdırlar. Çekirdek yuvarlak-ovaldır ve koyu boyanan dantelli kromatin yapısına ve belirgin olmayan çekirdekçiğe sahiptir (24). Kazıntı tekniği sitolojik incelemede iyi sonuç verir. Granulomatöz yangılarda da fibroblastlar gözlenebilir. Bu durumda fibromdan ayrımlarının yapılmaları zor olabilir (22).

7.3.2. Fibrosarkom

Fibrosarkomlar kedilerde yaygın, köpeklerde ise nadirdir. Bu tümörler genellikle düzensiz nodüler yapıda ve zayıf sınırlıdırlar. Fibrosarkomlar en çok bacaklar veya gövde ya da kedilerde aşı yeri bölgesinde gözlenir (42). Fibromlara kıyasla sitolojide daha hücrelidirler (22). Fibrosarkom hücreleri pleomorfik özelliktedir ve mekik şekilden dolgun ve oval şekle kadar değişkenlik gösterirler (22, 42). İri taneli çekirdek kromatini ve belirgin farklı büyüklükte çekirdekçiğ gözlenebilir. Hücreler arasında anizositozis ve anizokaryozis gözlenir (22). Bazı hücrelerde çok çekirdek bulunabilir ve yüksek çekirdek:sitoplazma oranı gözlenir (22, 42). Fibrosarkomların yaklaşık %20'si metastaz yapabilir (42).

7.3.3. Mikzom ve Mikzosarkom

Bu tümörler bol miktarda yapışkan müsinöz salgı içerirler. Sitolojide oldukça ince mekik, yıldız şekilli, bazıları daha oval şekilli hücreler gözlenir. Arka planda eozinofilik, proteinöz materyal görülür. Mikzosarkomlar mikzomlara benzer olarak gözlenir, fakat mezenkimal hücreler daha büyüktür ve çeşitli kötü huyluluk özellikleri sergilerler (22, 23, 124).

7.3.4. Periferik Sinir Kılıf Tümörleri

İyi huylu periferik sinir kılıf tümörleri insanlarda Schwannomalar (neurilemmomalar) ve nörofibromalar, perinöral hücre tümörleri, sinir kılıf mikzomları (nörotekomalar) ve birkaç diğer nadir oluşumu içerirler (140-143). Hayvanlarda periferik sinir kılıf tümörleri en çok köpeklerde ve ineklerde (144, 145), daha az olarak da kedilerde ve atlarda (48, 146,

147) bildirilmiştir. Veteriner literatürde periferel sinir kılıf tümörlerinin sınıflandırması uyumsuz ve kafa karıştırıcıdır. Bir kısım araştırmacılar Schwannomayı nörofibrom, nörolemmom, ve pleksiform olmak üzere üç histolojik tipte sınıflandırmıştır (148). Gross ve arkadaşları iyi huylu periferel sinir kılıf tümörleri içerisinde ayrıca mikzoid bir tipin varlığını ifade etmiştir (47).

Hayvanlardaki vaka takdimlerinde genel bir tanımlama olan “sinir kılıf tümörü” tanımı kullanılmıştır (125). Son yıllarda ise bazı yazarlar Schwannoma veya nörofibroma yerine iyi huylu periferel sinir kılıf tümörü terimini kullanmışlardır (47, 149).

Daha önceleri hemangioperisitomlar olarak bilinen çoğu köpek tümörünün, şu anda ya periferel sinir kılıf tümörleri (125) ya da perivasküler duvar tümörleri olduğu düşünülmektedir fakat hücre kökenleri henüz tartışmalıdır (150). Bu adlandırmaların kullanımı uluslararası veteriner patoloji topluluğu içerisinde de uyumluluk göstermemektedir (134).

Schöniger’in çalışmasında (151) 1979-2005 yılları arasında 12 köpek, 2 at ve 1 tavuktan toplanan kitlelere histopatolojik incelemelerin yanı sıra, S100 ve nörofilament antikoları kullanılarak immunohistokimyasal boyamalar ve ayrıca elektron mikroskopik incelemeler yapılmıştır. Histopatolojide bütün tümörler nörofibromdaki özellikleri sergilemiştir. Tümörlerin uzun şekilli, hücre sınırları belirgin olmayan tümöral hücrelerden oluştuğu, her bir tümöral hücrenin dalgalı, bükülmüş ve incelmış tek bir çekirdeğe ve orta derecede eozinofilik sitoplazmaya sahip olduğu gözlenmiştir. Tümöral hücrelerde hafif derecede anizositozis, anizokaryozis ve hücresel pleomorfizm görülmüştür (151). Tüm nörofibroma alt tipleri Schwann hücre belirteci S100 ile pozitiflik göstermiş, pozitiflik oranı tümöral hücre alt popülasyonlarında %30-80 arasında değişim göstermiştir. Nörofilament ile immunohistokimyasal boyama sonucunda çoğu tümör içerisindeki sinir lifleri pozitif olarak boyanmıştır. Köpeklerin deri altı yerleşimli bütün periferel sinir kılıf tümörlerinde nörofilament pozitiflik gösterirken yalnızca bir köpeğin dilinde şekillenen ve hibrit yaygın klasik nörofibroma/Schwannoma tanısı alan tümörde boyanma gözlenmemiştir (151).

Malign periferel sinir kılıf tümöründe genellikle epinöriumaya yayılım şekillenir ve tümörlerin çevresinde epinöral tümör kapsülü bulunmaz. Histolojik olarak mitotik figürler yaygındır ve çevre yapılarına yayılım gözlenir (152).

7.3.5. Hemangiom

Bu tümörler sitolojik preparatlarda bol miktarda eritrosit içerirler. Oval çekirdekli, mekik şekilli, belirgin sitoplazmalı ve bir örneklik sergileyen hücreler görülür. Sitolojik olarak hematomlarla karıştırılabilirler. Hematomlarda trombositler bulunmazken, hemangiomlarda trombositler gözlenir (22).

7.3.6. Angiosarkom

Angiosarkomlar köpeklerde yaygın olarak gözlenen damar endotel hücrelerinden köken alan kötü huylu tümörlerdir (42, 153, 154). Kısa tüylü ve açık renkli deriye sahip ırklar (örn: Boxer, Amerikan Staffordshire Terrier, Whippet) kutanöz angiosarkom gelişimi için daha fazla risk taşırlar (48, 155, 156). Etkilenen köpekler genellikle 9-12 yaşlarındadır ve cinsiyet predispozisyonu bildirilmemiştir. Histolojik olarak angiosarkomlar belirgin şekilde heterojen tümörlerdir ve bu yüzden sitolojik tanıları zordur (153). Kutanöz hemangiosarkomlar kedi ve köpeklerde solar radyasyona maruz kalmayla ilişkili olarak şekillenebilir (42).

Angiosarkomları oluşturan hücrelerin oldukça pleomorfik hücreler olarak büyük mekik-yıldız şekilliden yuvarlak-oval hücrelere kadar değiştiği ve bazofilik sitoplazmaya sahip oldukları, belirsiz veya iyi sınırlı olduğu ve bazen de benekli vakuolasyonlar içerdikleri bildirilmiştir (23, 29, 157, 158). Hücreler yüksek çekirdek:sitoplazma oranına sahip, oval çekirdekli, kaba kromatinli ve belirgin çok sayıda çekirdekçikli olarak gözlenirler (157, 158). Orta-yüksek düzeyde anizositozis ve anizokaryozis mevcuttur (29); çok çekirdeklik gözlenebilir. Tek bir büyük intrasitoplazmik makroveziküle sahip hücreler (mühür yüzüğü benzeri hücreler) nadiren insanlarda ve köpeklerde gözlenir (29, 157, 158). Hücresellik genellikle düşüktür fakat anaplastik tümörlerde daha yüksek olabilir (18). Hemangiosarkom örnekleri kanlı olmaya eğilimlidir ve eritrofaji sergilerler veya hemosiderin ile uyumlu pigment içerirler (18, 23, 29). Plateletler gözlenebilir ve nötrofillerde eritrosit yoğunluğuna nazaran artış görülebilir (1).

İyi derecede farklılaşmış hemangiosarkomları iyi huylu hemangiom ve/veya hematomlardan (duvarını reaktif fibroblastlar oluşturur) ayırt etmek sitolojik örneklerde zor olabilir. Kesin tanı için sıklıkla histolojik inceleme gereklidir (24).

Histolojik olarak, angiosarkom aynı tümöral kitle içerisinde dahi heterojen morfoloji sergiler (48). Tümör iyi derecede farklılaşmış alanlar içerebilir ve rahatlıkla endotel hücreleri tanımlanabilir veya tam tersine anaplastik stromal hücrelerden oluşan solid

alanlar gözlenebilir (29, 48). Köpeklerde epitelooid özellikler de tanımlanmıştır (157, 158). Geniş hemoraji alanları, lenfoid infiltrasyon veya ekstramedüller hematopoiesis sık gözlenen bulgulardır (18, 48) Bu nedenlerden dolayı angiosarkomun sitolojik tanısı patoloğlar açısından zorludur (157, 158).

Yapılan çalışmalarda köpek yumuşak doku sarkomlarında (angiosarkom hariç) histolojik derecelendirme ile prognoz arasında bir ilişki olduğu görülmüştür (129). Angiosarkomlar tümörün parçalanmasından sonra lokal yayılma ile veya hematolojik olarak hızla metastaz yapmaya yatkın oldukları için prognozları oldukça kötüdür (154, 159). Yalnızca iyi sınırlı primer angiosarkomlar az sıklıkla metastaz yapma özelliğindedirler (154).

Hemangiosarkomların tanısında CD31 ve FVIII-ra belirteçleri kullanılır fakat bu belirteçler ile endotel hücrelerinin kan damarından mı yoksa lenf damarından mı köken aldığı tespit edilemez (160). Lenfangiosarkom ve hemangiosarkom ayrımı ultrastruktürel olarak yapılmalıdır fakat damar yapılarının içerisinde eritrositlerin varlığı tümörün kan damarı kökenli olduğunu gösterebilir (48, 160). Angiosarkom neredeyse tamamen epitelyal fenotip kazanarak, sitokeratin K7, K8 ve K18 ve epitelyal membran antijeni sunabilirler (161).

7.3.7. Perivasküler Duvar Tümörleri

Perivasküler duvar tümörleri kan damarlarının endotel hücreleri dışındaki bileşenlerinden köken alan tümörler olarak tanımlanır (162). Damarlar kompleks duvar yapısına sahiptir, bunlar ince endotel katı, perisitler ve bazal membrandır. Büyük damarlarda ve arterlerde endotel, subendotelyal hücreler, bazal membran, düz kas hücrelerinin medial katı ile miyofibroblast ve fibroblastlardan oluşan adventisyal kat bulunabilir (163).

Perivasküler duvar tümörleri köpeklerde hemangioperisitom (48, 124, 164), angioleyomyom/sarkom (165) ve glomus tümörleri (166) şeklinde rapor edilmiştir.

Köpeklerde hemangioperisitom Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırması tarafından malign sınıflandırılmayan yumuşak doku tümörleri içerisine dahil edilmiştir (139) ve karakteristik olarak perikapillar parmak izi benzeri üremeler ile karakterizedir (48, 139, 150, 167). Hemangioperisitom köpeklerde yaygın, kedilerde nadir olarak gözlenir. Bu tümörler en çok bacaklarda, özellikle de dirsek ve diz yakınında şekillenir (42). Tümörler multinodüler, sert-yumuşak, iyi sınırlıdır ve dermis veya subkutanöz dokularda

gözlenirler (1, 39, 42). Güncel literatüre göre, köpeklerde hemangioperisitom tanısı başlıca perivasküler girdap yapısı ve farklı derecelerde desmin, pan-aktin, S100 ve CD34 ekspresyonu ile yapılmaktadır (48, 139, 150, 167). Köpeklerde hemangioperisitomlar hakkında elde edilen çelişkili verilerden yola çıkarak, hemangioperisitom teriminin gerçekte farklı histolojik kökene sahip çeşitli tümörler için de gelişigüzel olarak kullanılabilirdiği söylenebilir (124).

Cerrahi öncesinde sitolojik inceleme yapılması perivasküler duvar tümörünün mekik hücreli melanom, angiosarkom, histiyositik sarkom ve diğer köpek deri tümörlerinden ayırımı için çok önemlidir (17). Sitolojik inceleme yüksek oranda perivasküler kökeni gösterir fakat alt tiplendirme yapılamaz. Orta-yüksek derecede hüresellik, birleşik mekik hücreler, kapılların varlığı ve çok çekirdeklik tipik köpek perivasküler duvar tümörü bulguları olarak düşünülür, bu özelliklerin bir arada bulunması diğer köpek kutanöz mekik hücreli tümörlerinde gözlenmez (1). Mezenkimal hücrelerin iç şekilli ve yıldızvari oldukları, belirgin olmayan sitoplazmik membrana ve değişik miktarlarda solgun bazofilik sitoplazmaya sahip oldukları, sıklıkla boya almayan sitoplazmik vakuoller içerdiği görülebilir. Çekirdek kromatini ince granüler yapıdadır ve çekirdekçik belirgin değildir. İki ve daha fazla çekirdekli dev hücrelerine normal kapıllarlar arasında yaygın olarak rastlanır (24, 124).

Histolojik olarak damarsal büyüme şekilleri bildirilmiştir. Buna göre bu tümörler geyik boynuzu, plasentoid (168), perikapıllar girdaplaşma (169), media veya adventisyadan girdaplaşma (141, 165) ve ışınsal tunika media demetleri (141) şeklinde sınıflandırılmıştır. Ek olarak örgülü veya paralel demetler, solid, iç şekilli, mikzoid ve Verokay-benzeri (çit benzeri çekirdeklerin paralel şekilde dizilmesi) şekiller gözlenebilir. Dev hücreleri, nekroz, hemoraji ve çok lobluluk da bildirilmiştir (124).

Avallone ve arkadaşları (124) yaptıkları çalışmada köpek perivasküler duvar tümörlerini önceki çalışmalardaki histolojik ve immunohistokimyasal kriterlerle uyumlu olarak sınıflandırmıştır. Buna göre tümörlere, glomus tümör, hemangioperisitom, miyoperisitom, angioleyomiyom/sarkom, angiofibroblastom veya angiofibrom tanısı konulmuştur.

İmmunohistokimyasal olarak perivasküler duvar tümörlerinin tanısında laminin, smootelin, miyosin, desmin, pan-aktin, alfa-SMA, ağır form kaldesmon, kalponin ve CMG-3G5 gibi çeşitli belirteçler kullanılabilir. Ayrıca epitelooid hemangiosarkom için

Factor VIII ve CD31 (153), periferik sinir kılıf tümörü için GFAP ve S100 (48), melanoma için Melan-A ve S100 (68, 69), rabdomiyosarkom için miyogloblin, histiyositik sarkom için CD18 (99) ve bifazik sinovial sarkom için sitokeratin (114) kullanılabilir.

Özet olarak hemangioperisitom daha önceleri düşünül­düğünden daha az gözlenmektedir ve köpeklerde perivasküler duvar tümörleri farklı biyolojik özellikler gösteren bir grup tümörü içermektedir. Bunlar arasında hemangioperisitom, angioleyomyom, miyoperisitom ve en yüksek olasılıkla angiomiyofibroblastom ve angiofibrom yer alır. Köpeklerde perivasküler duvar tümörü tanısında sitoloji, histoloji ve immunohistokimya gerekebilir fakat her zaman bu tümörleri -özellikle periferik sinir kılıf tümörlerinden- ayırt etmek için bu teknikler yeterli olmayabilir (124).

7.3.8. Lipom

Lipomlar köpeklerde oldukça yaygın, kedilerde ise nadir gözlenen, normal görünüm­lü lipositlerden oluşan iyi huylu tümörlerdir (22, 23, 42). Sıklıkla klinikte büyük, yumru yumru, subkutanöz kitle şeklinde kendini gösterir (23). Aspire materyal lam üzerinde berrak ve yağlı görünüm sergiler. Bu yağlı materyal zamanla çok az kurur (29). Sitolojik incelemede yalnızca lipid ve tekli veya gruplar halinde normal lipositler gözlenir (22-24). Bu hücreler büyük, ince membranla çevrili sitoplazmaya sahiptir. Çekirdek piknotik, bir örnek, küçük ve genellikle hücrenin bir kenarında yerleşmiş vaziyettedir (22, 24). Romanowsky tip boyalarda yağ boyanmaz (22). Dikkatsiz yapılan aspirasyonlarda deri altı yağ dokusu da sitolojide lipom gibi gözlenir (24, 170). Kas dokuya yayılımın göz­lendiği durumlarda bölgesel olarak uzaklaştırılmaları çok zordur (22). Oil Red O boyaması hücre içi lipid varlığını göstermek amacıyla kullanılabilir (170).

7.3.9. Liposarkom

Liposarkomlar oldukça nadirdir ve genellikle büyük vakuoller içermeyen fakat koyu bazofilik sitoplazmalı, küçük veya büyük oval çekirdekli ve çok sayıda malignite özelliği gösteren hücrelerden oluşurlar (22, 42, 170). Çoğu hücre sitoplazmasında bir veya daha fazla küçüklü büyüklü lipid vakuolü gözlenir. Bu vakuoller çekirdeği perifere doğru itebilirler (22, 42). Çekirdekçikler belirgin ve sayıca artmıştır (22). Liposarkomlar agresif, lokal olarak invaziv kompakt kitlelerdir. Metastaz ise sıklıkla akciğerler, karaciğer ve kemiğe şekillenir (42).

7.3.10. Malign Fibröz Histiyositom

Malign fibröz histiyositom kedi ve köpeklerde sıklıkla histiyositik sarkom ile karıştırılan infiltratif bir yumuşak doku sarkomudur (42, 171). Dorsal torasik ve skapular alanlar en yaygın gözlenme bölgeleridir (42). İnsanlarda da tanımlanan bir tümördür ve çoğunlukla bu tanıyı alan tümörler leyomyosarkom, mikzofibrosarkom veya bilinmeyen kökenli farklılaşmamış sarkom olarak yeniden sınıflandırılmıştır (171). İnsanlardaki immunohistokimyasal ve moleküler çalışmalar bu tümörün başlı başına bir oluşumdan ziyade bir grup farklılaşmamış pleomorfik sarkom olduğu yönündedir. Bu nedenle malign fibröz histiyositom son Dünya Sağlık Örgütü'nün tümör sınıflandırmasından çıkarılmıştır (172).

Malign fibröz histiyositom ilk olarak 1979'da iki köpekte rapor edildiğinden beri, veteriner hekimliğinde bu tümörün tanısı gitgide yaygınlaşmıştır (173). Köpeklerde en çok ekstremitte veya gövdede gözlenmekle beraber, dalak ve diğer organlarda da görülebilir (173, 174). Etkilenen hayvanlar genellikle orta yaşlı veya daha yaşlıdır ve Rottweiler ve Golden retrieverlarda predispozisyon rapor edilmiştir (48).

Çoğu yazara göre malign fibröz histiyositom diğer yumuşak doku sarkomları gibi bölgesel yayılım ve düşük-orta derecede metastaz potansiyelindedir (175). Gleiser ve arkadaşları iki köpek ve üç kedide tanımladıkları malign fibröz histiyositomda tüm tümörlerin deri veya deri altında olduğunu ve uzak metastaz bulunmadığını gözlemişlerdir (173). Hendrick ve arkadaşları 6 köpekte dalakta malign fibröz histiyositom rapor etmiş ve bunların yalnızca birinde ölüm zamanında hepatik metastaz bildirmişlerdir (176). Bazı raporlarda ise malign fibröz histiyositom diğer yumuşak doku sarkomlarından daha agresif olarak bildirilmiştir (174, 177, 178). Fakat bu raporlarda immunohistokimyasal boyamalar yapılmamış olması tümörlerin farklı bir hücresel kökeni olduğu düşüncesini de akla getirmektedir (178).

Sitolojik incelemede, hücreler pleomorfiktir ve fibroblastlar, histiyosit benzeri hücreler ve dev hücreleri şeklinde gözlenirler (29, 48, 101). Bu nedenle hücreler preparatlarda mekik şekilliden yuvarlağa ve dolgun çok çekirdekliye değişen şekillerde gözlenirler (24). Aynı zamanda çok çekirdekli dev hücreler (20-30 çekirdeğe varabilen) gözlenir. Hücreler belirgin anizozitozis ve anizokaryozis gösteren, yüksek çekirdek:sitoplazma oranına sahip yapıdadırlar (22, 101).

Köpeklerde histiyositik sarkom düzenli şekilde CD18 pozitif ve çoğunlukla da vimentin pozitifken, malign fibröz histiyositomlar vimentin pozitif ve CD18 negatif fenotip sergiler (99, 114, 178). Bir çalışmada (114) iki köpekte malign fibröz histiyositomda düz kas aktini (SMA) pozitifliği belirlenmesine rağmen farklı bir çalışmada (178) SMA'nın damar düz kaslarını veya stromal hücreleri boyadığı fakat tümöral hücreleri boyamadığı gözlenmiştir. Ayrıca dağınık şekilde CD18 pozitifliği de malign fibröz histiyositomda beklenmelidir. Bunun nedeni de monosit-makrofaj serisinden gelen lökositlerin tümöre infiltre olmasıdır (101). İlginç olarak insan ve hayvanlarda malign fibröz histiyositomun immunofenotipi neredeyse leyomiyosarkomlar ile aynıdır ve bu yüzden insanlarda çoğu malign fibröz histiyositom tanısı almış tümör daha sonra leyomiyosarkom olarak yeniden sınıflandırılmıştır (171). Bazı veteriner patologlar da malign fibröz histiyositomun hayvanlarda ayrı bir oluşum olmadığını, gerçekte farklı orijinden gelen fakat benzer histopatolojik özelliklere sahip bir grup sarkomlardan oluştuğunu ileri sürmektedirler (179, 180).

Histiyositik sarkom ile malign fibröz histiyositom ayrımı tedavinin belirlenmesi ve prognoz farklılığı açısından önemlidir. Malign fibröz histiyositomda lokal tedavi ile uzun süre kontrol sağlanmasına rağmen, histiyositik sarkom oldukça kötü huylu karakter sergiler ve etkili bir tedavi lokal agresif tümörlü veya metastazlı hayvanlar için henüz belirlenememiştir (101).

Formalin ile tespit edilmiş dokular için CD3, CD11d, CD18, CD45RA, CD79a ve E-kaderin panel antikorları lenfoid köken, histiyositik tümörler, mast hücre tümörleri, leyomiyosarkomlar ve malign fibröz histiyositomlar için önerilmektedir (99, 108).

8. Çalışmada Kullanılan Tümör Belirteçleri

Çalışmada kullanılan belirteçlerle ilgili özet bilgiler aşağıda açıklanmıştır:

8.1. Sitokeratin

Bu antikorun deri, serviks, kolon, özefagus, ince bağırsak, mide ve tonsillerin yassı ve kolumnar epitel sitoplazmalarında ve epitelyal tümörlerde pozitiflik gösterdiği görülmüştür (181). Çalışmamızda kullanılan bu antikorun köpek dokusunda çalıştığı bilinmektedir (182, 183).

8.2. Vimentin

Bu antikorun fibrositleri, lipositleri, düz kas hücrelerini, damar endotelial hücrelerini, periferel sinir (Schwann) hücrelerini, makrofajları, ter bezi ve tükürük bezi miyoepitel hücrelerini güçlü şekilde boyadığı gösterilmiştir (184). Ayrıca melanom, meningom, mezotelyom, Schwannoma, nöroblastom, paragangliom ve sarkomlarda pozitiflik görülmüştür. Bununla birlikte epitelyal tümörlerde de (adenokarsinom, kolangiokarsinom, hepatoselüler karsinom, küçük hücreli karsinom, yassı hücreli karsinom ve pleomorfik adenom) pozitiflik görüldüğü bildirilmiştir (184). Çalışmamızda kullanılan bu antikorun köpek dokusunda çalıştığı bilinmektedir (125).

8.3. Desmin

Bu antikor damar düz kas hücrelerini ve özefagus düz kas hücrelerini işaretlemektedir (185). Ayrıca mezotel hücrelerinde pozitiflik gözlenmektedir (186). Bununla birlikte çizgili ve düz kas tümörlerinde de pozitiflik görülmüştür (185). Çalışmamızda kullanılan bu antikorun köpek dokusunda çalıştığına dair raporlar mevcuttur (182, 183, 187).

8.4. S-100

S-100 için derinin bazı Langerhans hücrelerinde ve melanositlerde, kondrositlerde, adipositlerde, tükürük bezi ve memenin miyoepitelyal hücrelerinde, sinir dokunun Schwann hücreleri ve glial hücrelerinde pozitiflik gösterilmiştir (188). Ayrıca kötü huylu melanomlarda, iyi huylu nevilerde (189), Langerhans histiyositozis olgularında (190), kondroblastomlarda (191), iyi huylu ve malign Schwannomalarda, nörofibromlarda (192), leyomiyosarkomlarda, rabdomiyosarkomlarda ve bazı karsinomlarda da pozitiflik bildirilmiştir (193). Çalışmamızda kullanılan bu antikorun köpek dokusunda çalıştığına dair raporlar mevcuttur (125, 151, 182, 194).

8.5. Düz kas aktini

Antikor ile daha önce yapılan çalışmalarda kan damarlarının düz kas hücrelerinde, uterusun kas tabakasında, tükürük bezi çevresindeki miyoepitel hücrelerinde ve tükürük kanallarında, aynı zamanda leyomiyoma, leyomiyosarkomda ve pleomorfik adenomda miyoepitel hücrelerinde pozitiflik saptanmıştır (195, 196). Çalışmamızda kullanılan bu antikorun köpek dokusunda çalıştığı bilinmektedir (182, 183).

8.6. Sarkomerik aktin

Bu antikor iskelet kas hücreleri ve kardiyomiyositlerin I bandlarını işaretlemektedir. Ayrıca rabdomiyosarkomlarda pozitifliği bildirilmiştir (197, 198). Çalışmamızda kullanılan bu antikorun köpek dokusunda çalıştığı bilinmektedir (199).

8.7. CD31 (PECAM-1)

Bu antikorun çeşitli dokularda endotel hücrelerinde pozitifliği gösterilmiştir. Ek olarak kemik iliğindeki megakaryositler ve bazen de plazma hücreleri pozitiflik sergileyebilir (200). Ayrıca angiosarkomlarda, hemangiomda, epiteloid hemangiomda, angiofibromda, hemangioperisitomda da pozitiflik görülmüştür (200, 201). Çalışmamızda kullanılan bu antikorun köpek dokusunda çalıştığı bilinmektedir (183).

8.8. Nörofilament

Nörofilament Auerbach ve Meissner pleksusundaki aksonlarda pozitiflik göstermiştir (202, 203). Ayrıca gangliogliomlarda ve Merkel hücre tümörlerinde de pozitiflik görülmüştür (204, 205). Bu antikorun köpek dokusunda çalıştığı bilinmektedir (151).

8.9. MART-1/Melan-A

Mart-1 ve Melan-A melanositik farklılaşmanın gösterilmesinde oldukça duyarlı antikorlardır (206-208). Çalışmamızda kullanılan bu antikorun köpek dokusunda çalıştığı bilinmektedir (209).

8.10. Triptaz

Triptaz, normal ve tümöral mast hücrelerinde pozitif olarak gösterilmiştir (210, 211). Çalışmamızda kullanılan bu antikorun köpek dokusunda çalıştığı bilinmektedir (212).

8.11. CD3 epsilon

Bu antikorun timusta, tonsil ve lenf yumrusunda antikorun güçlü şekilde T lenfositleri işaretlediği görülmüş, çeşitli T lenfoma tiplerinde de antikorun pozitif olduğu gösterilmiştir (213). Çalışmamızda kullanılan bu antikorun köpek dokusunda çalıştığı bilinmektedir (214).

8.12. CD20

Bu antikor ile doku örneklerindeki normal B lenfositler güçlü şekilde pozitiflik göstermiştir (215). Çalışmamızda kullanılan bu antikorun köpek dokusunda çalıştığı bilinmektedir (216).

8.13. CD18

CD18 tüm lökositlerin yüzeyinde bulunan bir moleküldür (109). CD18 pozitifliği, T ve B hücrelerinde ve aynı zamanda da daha güçlü şekilde makrofaj ve granulositlerde gösterilmiştir (83, 84). Aynı zamanda bu belirtecin lenfomalarda, plazma hücre tümörlerinde, bazı mast hücre tümörlerinde ve histiyositik tümörlerde pozitiflik gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmamızda kullanılan bu antikörün köpek dokusunda çalıştığına dair raporlar mevcuttur (70, 100).

8.14. CD204

CD204 bir makrofaj belirteci olarak deri, lenf yumrusu, karaciğer, kemik iliği, vb. birçok doku makrofajını ve kan monositlerini işaretlemektedir (217, 218). Çalışmamızda kullanılan bu antikörün köpek dokusunda çalıştığı bilinmektedir (120).

8.15. E-kaderin

E-kaderin deride bazal keratinositlerin ve suprabazal katmandaki epitellerin periferinde, derinin Langerhans hücrelerinde ve özefagusun yassı epitel hücrelerinde bulunan bir belirteçtir (87, 219-221). Ayrıca melanositik nevilerde, malign melanomada, özefagusun yassı hücre karsinomunda ve histiyositik tümörler dahil olmak üzere çeşitli tümörlerde pozitiflik bildirilmiştir (87, 219, 221). Çalışmamızda kullanılan bu antikörün köpek dokusunda çalıştığı bilinmektedir (222).

GEREÇ ve YÖNTEM

1. Gereç

Çalışmamızın materyalini 2013-2014 yıllarında köpeklerin deri ve deri altı bölgelerinden alınmış olan ve Anabilim Dalımıza teşhis amacıyla gönderilen 71 adet kitle oluşturdu. Bu kitlelerden farklı tekniklerle hazırlanan sitolojik preparatlar ile aynı olgulara ait dokuların histopatolojik ve immunohistokimyasal boyama sonuçları değerlendirildi.

Bu tez çalışması için gerekli olan etik kurul belgesi Uludağ Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu'nun (HADYEK) 04.02.2014 tarih ve B.30.2.ULU.0.8Z.00.00-13 nolu kararı ile alınmıştır.

2. Yöntem

2.1. Sitolojik Preparatların Hazırlanması

Kullanılan teknikler:

1. İnce iğne biyopsi yöntemi
2. Basma (imprint) yöntemi
3. Kazıma yöntemi

Bu çalışmada sitolojik preparatlar kliniğe deri ve deri altı kitle şikâyeti ile gelen köpeklerden, kaynaklarda anlatılanlara uyumlu olarak yukarıda belirtilen teknikler ile hazırlandı (1) ve Romanowsky tipi boyama metodu ile (Hemacolor™, Merck Millipore, Darmstadt, Germany) ile boyandı.

İnce iğne aspirasyon biyopsi tekniği ile hazırlanan ve tanı için yetersiz bulunan preparatlar için, olguya ait kitle alındıktan sonra ayrıca tuşe ve/veya kazıntı tekniği ile sitolojik preparatlar hazırlandı.

2.2. Sitolojik Preparatların Uygunluğu

Preparatların teşhise uygunluğunun değerlendirilmesinde daha önce bazı çalışmalarda kullanılan sınıflandırmalara benzer bir sınıflandırma yapıldı (223):

Kategori 1: Kesin teşhis konulabilir: Sitolojik inceleme ile tam teşhise ulaşılabilen örnekler. Örn: Mastositom.

Kategori 2: Klinik olarak faydalı: Sitolojik teşhis konabiliyor. Örn: Tümör (iyi huylu, kötü huylu), yangı, kist, vb.

Kategori 3: Klinik olarak orta derecede faydalı: Sitolojik teşhis konamıyor, ancak bilgi verici nitelikte tanımlama yapılabiliyor. Örn: “Tümör şüpheli, ancak örnek kalitesinin kötü olması tam teşhisi imkânsız kılıyor”.

Kategori 4: Uygun değil: Sitolojik preparat örneği kötü kalitede (yetersiz hücre, kalın preparasyon, vb.) olduğu için değerlendirilmedi.

Belirtilen bu kategorilerden kategori 1, 2 ve 3’e dahil edilen (ve ardından kitlesi bölümümüze ulaşan) vakalar çalışmamızda incelendi.

2.3. Doku Takibi ve Histopatolojik Preparatların Hazırlanması

Olgulara ait kitleler Anabilim Dalımızda uygulanan rutin doku takip prosedürüne alındı ve ışık mikroskopik incelemeye hazır hale getirildi. Özet olarak doku örnekleri % 10’luk tamponlu formaldehit içerisine alınarak, bir gün tespit olduktan sonra trimleri yapıldı. Trimlenen dokular kasetlere alınarak %10’luk formaldehit solüsyonunda 24 saat tespite bırakıldı. Tespit sonrası dokular otomatik doku takip cihazına (Shandon Excelsior ES[®], Thermo Fisher Scientific, Kalamazoo, MI, ABD) konularak dereceli alkollerden ve ksilolden geçirildi ve parafine gömüldü. Bloklanan dokulardan RM 2155 model mikrotomda (Leica, Wetzlar, Almanya) 3-5 µm kalınlığında kesitler alınarak hematoksilin-eozin boyası (Merck Millipore) ile boyandı.

2.4. İmmunohistokimya İşlemi

İmmunohistokimyasal boyamalarda üretici firma tarafından köpek dokusunda reaksiyon verdiği belirtilen ve/veya daha önce köpek dokularında reaksiyon verdiğine dair çalışmalar bulunan belirteçler kullanıldı. Bu belirteçler streptavidin-biyotin peroksidaz tekniği kullanılarak immunohistokimyasal olarak işaretlendi. Kullanılan primer antikolar, ticari katalog numaraları, kökenleri, klonları, sulandırma oranları, inkubasyon süreleri ve antijenlerin açığa çıkartılması için yapılan ön işlemler Tablo-4’te özetlenmiştir.

Tablo-4. Çalışmada kullanılan antikörlara ait bilgiler

Antikör	Marka ve katalog no		Köken	Klon	Sulandırma oranı	Süre	Antijen açığa çıkarma
Sitokeratin	Dako	M3515	Mouse anti-human	AE1-AE3	1:100	60 dk	Kaynatma, sitratlı tampon, pH 6
Vimentin	Dako	M7020	Mouse anti-cow	Vim 3B4	1:200	60 dk	Kaynatma, sitratlı tampon, pH 6
Desmin	Dako	M0760	Mouse anti-human	D33	1:100	O.N.*	Kaynatma, tris/EDTA tamponu, pH 9
S100	Dako	Z0311	Rabbit anti-cow	poliklonal	1:400	45 dk	Kaynatma, sitratlı tampon, pH 6
SMA	Dako	M0851	Mouse anti-human	1A4	1:100	O.N.*	Kaynatma, tris/EDTA tamponu, pH 9
Sarkomerik aktin	Dako	M0874	Mouse anti-rabbit	Alpha-Sr-1	1:100	O.N.*	Kaynatma, sitratlı tampon, pH 6
CD31	Dako	M0823	Mouse anti-human	JC70A	1:20	60 dk	Kaynatma, sitratlı tampon, pH 6
Nörofilament	Dako	M0762	Mouse anti-human	2F11	1:100	60 dk	Kaynatma, sitratlı tampon, pH 6
MART1/Melan-A	Thermo Scientific	MS-799-PO	Mouse anti-human	A103	1:200	60 dk	Kaynatma, tris/EDTA tamponu, pH 9
Triptaz	Dako	M7052	Mouse anti-human	AA1	1:200	45 dk	Kaynatma, sitratlı tampon, pH 6
CD3	Dako	M7254	Mouse anti-human	F7.2.38	1:25	O.N.*	Kaynatma, sitratlı tampon, pH 6
CD20	Thermo Scientific	RB-9013-P	Rabbit anti-human	Polyclonal	1:300	120 dk	-
CD18	Dr. Peter Moore	-	Mouse anti-canine	CA16.3C10	1:20	60 dk	Kaynatma, sitratlı tampon, pH 6
CD204	Trans Genic	KT022	Mouse anti-human	SRA-E5	1:800	O.N.*	Kaynatma, sitratlı tampon, pH 6
E-kaderin	Dako	M3612	Mouse anti-human	NCH-38	1:100	60 dk	Kaynatma, sitratlı tampon, pH 6

* O.N.: Bir gece boyunca

2.4.1. İmmunohistokimyasal Boyama Protokolü

İmmunohistokimyasal boyamalarda aşağıdaki protokol takip edilmiştir.

1. Hazırlanan parafin bloklardan 3-5 µm'lik kesitler poli-l-lizin kaplı lama (Leica, Wetzlar, Almanya; Menzel-Glaser, Braunschweig, Almanya) çekildi.
2. Lamlar en az 1 saat 60 derecelik etüvde tutuldu.
3. Deparafinizasyon işlemi için kesitler 2 defa 5'er dk süre ile ksilolden geçirildikten sonra, 100 derecelik alkolde 10 dk ve 95 derecelik alkolde 10 dk süre ile rehidre edilerek, 5'er dk 2 defa distile su içerisinde bekletildi.
4. Endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak için distile su içerisinde hazırlanan %3'lük H₂O₂ (30% hydrogen peroxide solution, Sigma Aldrich, Taufkirchen, Almanya) solüsyonunda oda ısısında tutulan dokular 10 dk fosfatlı tampon solüsyonu (PBS) ile yıkandı.
5. Bir antikor hariç tüm antikorlar için ısı etkisiyle antijen açığa çıkarma işlemi uygulandı. Bu amaçla dokular buharlı otoklavda 115 °C'de 20 dk tutuldu. Bu işlem sonrası aynı solüsyon içerisinde dokular 20 dk soğumaya bırakıldı. Kullanılan antijen açığa çıkarma solüsyonları Tablo-4'te verilmiştir.
6. Dokular 10 dk süre ile çalkalayıcı üzerinde PBS ile yıkandı.
7. Protein bloklama solüsyonu (Ultra V Block [TA-060-UB, Lab Vision™ UltraVision™ Large Volume Detection System: anti-Polyvalent, HRP], Thermo Fisher Scientific) dokuların üzerini kapatacak şekilde eklenerek 5-10 dk oda ısısında inkübe edildi.
8. Protein bloklama solüsyonu uzaklaştırıldıktan sonra yıkama işlemi yapılmaksızın lamların üstüne Large Volume Ultrab Diluent (TA-125-UD, Thermo Fisher Scientific) ile uygun oranda sulandırılmış primer antikor koyularak dokular inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süreleri ve koşulları Tablo-4'te belirtilmiştir. İnkübasyonu takiben primer antikor uzaklaştırılarak lamlar 10 dk süre ile çalkalayıcı üzerinde PBS ile yıkandı.
9. Biotinli sekonder antikor (Biotinylated Goat Anti-Polyvalent [TP-060-BN), Lab Vision™ UltraVision™ Large Volume Detection System: anti-Polyvalent, HRP], Thermo Fisher Scientific) dokuların üzerini kapatacak şekilde uygulanarak 10 dk oda ısısında inkübe edildi. Ardından lamlar 10 dk süre ile PBS ile yıkandı.

10. Lamlar üzerine streptavidin-peroksidaz (Streptavidin Peroxidase [TS-060-HR], Lab Vision™ UltraVision™ Large Volume Detection System: anti-Polyvalent, HRP, Thermo Fisher Scientific) eklenerek 10 dk oda ısısında inkübe edildi. Ardından lamlar 5-10 dk süre ile çalkalayıcı üzerinde PBS ile yıkandı.
11. Lamlar üzerine kromojen olarak 3,3'-diaminobenzidin (DAB Plus Substrate System TA-060-HDX, Thermo Fisher Scientific) 2 ml substrat içerisinde 1 damla (40 µl) kromojen olmak üzere 1-5 dk uygulandı ve ardından lamlar distile su içerisinde 5 dk tutuldu. Yalnızca CD20 boyaması için kromojen olarak 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC) kullanıldı.
12. Harris hematoksilende (Merck Millipore) 10-15 dk karşı boyama yapıldıktan sonra lamlar akarsuda 5-10 dk yıkandı.
13. Lamlar 10'ar saniye süre ile 95 ve 100 derecelik alkolde ve 10-20 dk ksilolde bekletildikten sonra Entellan (Merck Millipore) kullanılarak lamel ile kapatıldı.

2.4.2. Çalışmada Kullanılan Belirteçler

2.4.2.1. Sitokeratin

Bu antikor çalışmamızda epitelyal kökenli tümörlerin tanısında yardımcı olarak kullanıldı. Pozitif kontrol olarak deri dokusu seçildi.

2.4.2.2. Vimentin

Bu antikor çalışmamızda mezenkimal kökenli tümörlerin tanısında yardımcı olarak kullanıldı. Pozitif kontrol olarak deri dokusu seçildi.

2.4.2.3. Desmin

Bu antikor çalışmamızda tümörlerdeki miyojenik farklılaşmanın gösterilmesi amacıyla kullanıldı. Pozitif kontrol olarak kalp dokusu seçildi.

2.4.2.4. S-100

Bu antikor çalışmamızda sinir kökenli ve melanositik tümörlerin tanısında kullanıldı. Pozitif kontrol olarak periferik sinir dokusu seçildi.

2.4.2.5. Düz kas aktini

Bu antikor çalışmamızda düz kas farklılaşmasının gösterilmesi amacıyla kullanıldı. Pozitif kontrol olarak uterus dokusu seçildi.

2.4.2.6. Sarkomerik aktin

Bu antikor çalışmamızda çizgili kas farklılaşmasının gösterilmesi amacıyla kullanıldı. Pozitif kontrol olarak kalp dokusu seçildi.

2.4.2.7. CD31

Bu antikor çalışmamızda damar endotellerinden köken alan tümöral yapıların teşhisi için kullanıldı. Pozitif kontrol olarak deri dokusu seçildi.

2.4.2.8. Nörofilament

Bu antikor çalışmamızda nörojenik farklılaşmanın gösterilmesi amacıyla kullanıldı. Pozitif kontrol olarak merkezi sinir sistemi seçildi.

2.4.2.9. MART1/Melan-A

Bu antikor çalışmamızda melanositik farklılaşmaların belirlenmesi için kullanıldı. Pozitif kontrol olarak pigmentli deri dokusu ile bilinen melanom dokusu seçildi.

2.4.2.10. Triptaz

Bu antikor çalışmamızda mast hücre tümörlerinin teşhisi için kullanıldı. Pozitif kontrol olarak daha önce Anabilim Dalımızda farklı boyama yöntemleri kullanılarak teşhisi netleştirilen bir köpek mast hücre tümörü seçildi.

2.4.2.11. CD3

Bu antikor çalışmamızda T lenfomaların teşhisi amacıyla kullanıldı. Pozitif kontrol amacıyla mezenteriyel lenf yumrusu ve dalak seçildi.

2.4.2.12. CD20

Bu antikor çalışmamızda B lenfomaların ve plazmasitomların tanısında yardımcı olarak kullanıldı. Pozitif kontrol olarak köpek mezenteriyel lenf yumrusu seçildi.

2.4.2.13. CD18

Bu antikor çalışmamızda yuvarlak hücreli tümörlerin tanısında kullanıldı. Pozitif kontrol olarak mezenteriyel lenf yumrusu seçildi.

2.4.2.14. CD204

Bu antikor çalışmamızda histiyositik sarkomların tanısında yardımcı olarak kullanıldı. Pozitif kontrol olarak deri seçildi.

2.4.2.15. E-kaderin

Bu antikor çalışmamızda histiyositik tümörlerin tanısında yardımcı olarak kullanıldı. Pozitif kontrol olarak deri dokusu seçildi.

2.4.3. Kullanılan Kontrol Dokuları

2.4.3.1. Pozitif Kontrol Dokuları

Her antikor için belirlenen normal veya tümöral köpek dokuları pozitif kontrol amacıyla kullanılmıştır. Bu dokular ile işaretlenen hücreler/yapılar Tablo-5’te verilmiştir.

Tablo-5. Pozitif kontrol dokuları ve işaretlenen hücreler

Antikor	Pozitif Kontrol Dokusu	İşaretlenen Hücreler/Yapılar
Sitokeratin	Deri	Keratinize epitel tabakası Dermal adneksal yapı epitel hücreleri
Vimentin	Deri	Dermal mezenkimal hücreler
Desmin	Uterus	Düz kas hücre sarkoplazmaları
S100	Periferel sinir dokusu	Schwann hücreleri
SMA	Uterus	Düz kas hücre sarkoplazmaları
Sarkomerik aktin	Kalp	Çizgili kas hücre sarkoplazmaları
CD31	Deri Hemangiom	Dermal endotel hücreleri Tümöral endotel hücreleri
Nörofilament	Beyin	Aksonlar
MART1/Melan-A	Deri Melanom	Melanositler Tümöral melanositler
Triptaz	Mast hücre tümörü	Mast hücre granülleri
CD3	Lenf yumrusu	T lenfositler
CD20	Lenf yumrusu	B lenfositler
CD18	Lenf yumrusu	Lenfositler
CD204	Deri	Dermal makrofajlar
E-kaderin	Deri	Keratinize epitel hücre sınırları

2.4.3.2. Negatif Kontrol Dokuları

Negatif kontrol amacıyla her bir immunohistokimyasal boyamada, kullanılan antikor açısından pozitif hücre içerdiği bilinen dokular kullanıldı. Primer antikor aşamasında bu dokulara primer antikor yerine PBS uygulanmak suretiyle negatif kontroller oluşturuldu. Boyama protokolleri bu aşama dışında aynı şekilde uygulandı. Negatif kontrol amacıyla kullanılan dokuların hiç birinde uygulanan antikorlara yönelik bir pozitiflik gözlenmedi.

2.5. Hazırlanan Preparatların İncelenmesi

Sitolojik preparatlar ışık mikroskop altında (Olympus, model U-D03, Tokyo, Japonya) incelenerek bulgular ve konulan teşhisler not edildi. Aynı vakalardan hazırlanmış olan histopatolojik preparatlar da yine ışık mikroskop altında incelenerek bulgular ve konulan teşhisler yazıldı. Tümör tanısı konulan vakalar için tümörün tipi dikkate alınarak çeşitli immunohistokimyasal boyamalar yapıldı.

Çalışmamızda sitolojik preparatların incelemesi Araş.Gör. Volkan İPEK tarafından yapılmış, daha sonra histopatolojik ve immunohistokimyasal boyamalar sonucu hazırlanan preparatlar ise ek olarak farklı iki patolog (Doç.Dr. Ahmet AKKOÇ ve Yard.Doç.Dr. İ.Taci CANGÜL) tarafından değerlendirilmiştir. İmmunohistokimyasal boyamaların değerlendirilmesinde boyanma şiddetinin ölçülmesine yönelik herhangi bir skorlama yapılmamış, immun reaksiyonun olup olmaması (+, -) değerlendirilmiştir.

2.6. Bulguların Karşılaştırılması

Sitolojik tanımlar ile histopatolojik tanımlar karşılaştırılırken, tümöral ve tümöral olmayan olarak ve tümöral vakalarda iyi huylu, kötü huylu ayrımına göre tanımların doğruluğu karşılaştırılmış ve istatistikler buna göre yapılmıştır. Bunun dışında ise mezenkimal tümörler hariç olmak üzere bazı tümöral olguların net tiplendirmesinde uyumsuzlukların varlığı görülmüş (örneğin sitolojide trikoblastom tanısı konulan olguya histopatolojik inceleme sonucunda sebaceöz epitelyom tanısı konulması), ancak bu durum olgunun tümör-tümöral olmayan ve iyi huylu-kötü huylu tanısına olumsuz etki etmediği için uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Son olarak histolojik ve immunohistokimyasal tanımların karşılaştırılması tümörlerin kesin tiplendirmeleri ve tanımları baz alınarak yapılmış ve uyum oranı belirlenmiştir.

2.7. İstatistik

Sitolojik, histopatolojik ve immunohistokimyasal bulgular arasındaki uyum oranlarının belirlenmesinde daha önceden bildirilen istatistiksel yöntemden faydalanıldı (12,

224). Bu yöntem ile sitolojinin rutinde kullanımına ilişkin sensitivitesi, spesifitesi, pozitif tahmin değeri, negatif tahmin değeri ve toplam doğruluk derecesi belirlendi. Kullanılan yönteme dair kullanılan terimler, açıklamaları ve hesaplamalar aşağıda verilmiştir (Tablo-6).

Tablo-6. Doğruluk oranlarının hesaplamasında kullanılan istatistiksel yöntem

Sitolojik Tanı	Histopatolojik Tanı		
	Tümöral	Non-Tümöral	Toplam
Tümöral	DP	YP	DP+YP
Non-Tümöral	YN	DN	YN+DN
Toplam	DP+YN	YP+DN	N=DP+DN+YP +YN

DP: Doğru pozitif, YP: Yanlış pozitif, YN: Yanlış negatif, DN: Doğru negatif, N: Toplam olgu sayısı

$$\text{Sensitivite (doğru pozitif oranı)} = \text{DP/DP+YN}$$

$$\text{Spesifite (doğru negatif oranı)} = \text{DN/DN+YP}$$

$$\text{Pozitif tahmin değeri (PTD)} = \text{DP/DP+YP}$$

$$\text{Negatif tahmin değeri (NTD)} = \text{DN/DN+YN}$$

$$\text{Toplam doğruluk derecesi} = \text{DP+DN/Toplam olgu sayısı}$$

BULGULAR

Olgulara ait klinik bilgiler toplu olarak Tablo-7’de verilmiştir.

İncelenen 71 kitlenin alındığı köpeklerin yaşlarının 3 ay - 19 yaş arasında değiştiği, dört olguda kaydedilmediği, ve ortalama yaşın 7,26 olduğu belirlendi.

Köpek cinsiyetlerinin 22 dişi, 45 erkek olduğu, dört olguda ise kaydedilmediği belirlendi.

Irklar arasında çeşitlilik olduğu, en fazla olgunun 17 olgu ile melez ırklardan (%24) alındığı görüldü. Bunu golden Retriever ırkından 12 olgu (%17), Terrier ırkından 9 olgu (%12), Kangal ırkından ise 7 olgunun (%10) takip ettiği belirlendi. Yalnızca bir olgu dışında tüm ırklar kaydedildi. Irk dağılımı Tablo-7 ve Tablo-8’de verilmiştir.

Tümörlerin yerleşim yerleri incelendiğinde ise dört olguda tümörün yerinin kaydedilmediği, 67 olguda ise en fazla kitlenin gözlendiği bölgenin 21 olgu (%31) ile ekstremiteler olduğu belirlendi. Bunu sırasıyla gövde (n=20), baş (n=17), kalça (n=4), boyun (n=3) ve kuyruk (n=2) takip etti. Tümörlerin yerleşimlerinin dağılımı Tablo-7 ve Tablo-9’da verilmiştir.

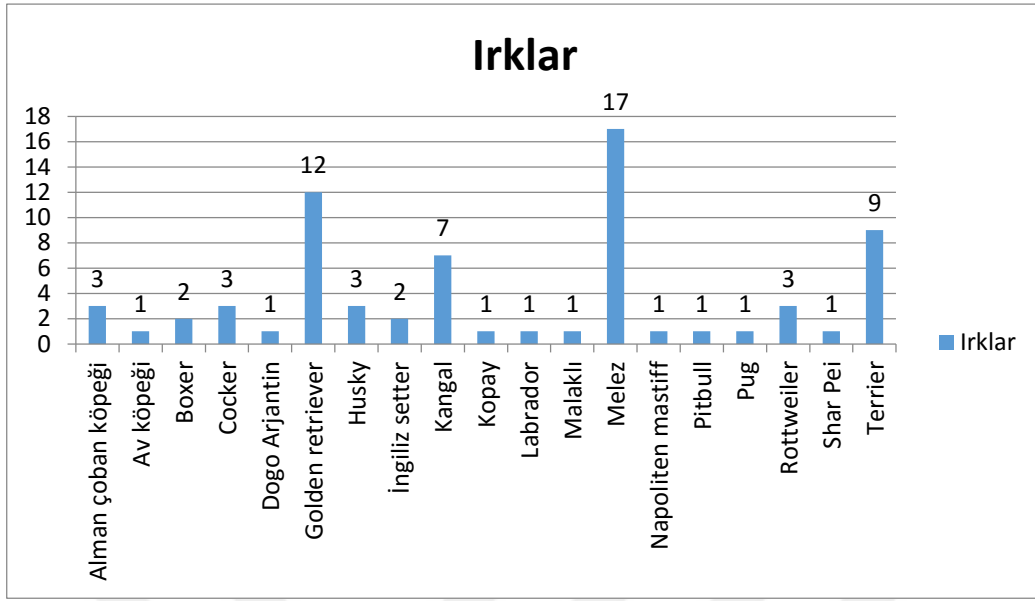
Tablo-7. Çalışmamızda incelenen 71 olguya ait klinik bilgiler

No	Protokol No	İrk	Cinsiyet	Yaş	Alındığı Bölge
1	27-13	Golden retriever	-	5 yaş	Sağ dirsek üstü bölge derisinde
2	33-13	Shar pei	Erkek	4 yaş	Artikulyasyon karpinin kaudolateralinde
3	53-13	Golden retriever	Erkek	2 yaş	Göbek bölgesi derisinde
4	91-13 185-13	Melez	Erkek	4 yaş	Maksillada deri altında
5	95-13	Golden retriever	-	5 yaş	Tarsal bölge derisinde
6	97-13	Husky	Dişi	14 yaş	Deri altında
7	122-13	İngiliz setter	Dişi	4 yaş	Göğüs kafesi üzerinde deride
8	130-13	Golden retriever	Erkek	13 yaş	Parmak ucunda
9	155-13	Kangal	Erkek	10 yaş	Kafa derisinde
10	167-13	Golden retriever	Erkek	4 yaş	Gözün medialindeki deride
11	176-13	Melez	Erkek	1 yaş	Deride
12	180-13	Melez	Dişi	16 yaş	Humerus distalinde
13	182-13	Kangal	Dişi	2 yaş	Sol arka ayakta
14	217-13	Melez	Erkek	10 yaş	Göğüs ventrali derisinde
15	222-13	Puky	Erkek	9 yaş	Göğüs ventrali,ekstremiteler derisinde
16	223-13	Melez	Erkek	2 yaş	Ağız bölge derisinde
17	249-13	Golden retriever	Erkek	7 yaş	Ayağın palmar yüzünde deride
18	302-13	Av köpeği	Dişi	-	Sağ skapula bölge derisinde
19	314-13	Cocker	Erkek	7 yaş	Sol abdominal bölge derisinde
20	363-13	-	-	7 yaş	Meme bölgesi deri altında
21	379-13	Melez	Erkek	2 yaş	Sağ kulak iç yüzünde
22	394-13	Dogo Arjantin	Erkek	12 yaş	Sağ art. genu lateralinde
23	399-13	Alman çoban köpeği	Erkek	10 yaş	Kuyruk bölgesinde deri altında
24	401-13	Pitbull terrier	Dişi	12 yaş	Parmak bölgesinde
25	415-13	Alman çoban köpeği melezi	Dişi	10 yaş	Sağ sağrı bölgesinde deri altında
26	428-13	Terrier	Dişi	4 yaş	Sağ regio lumbalisteri deri altında

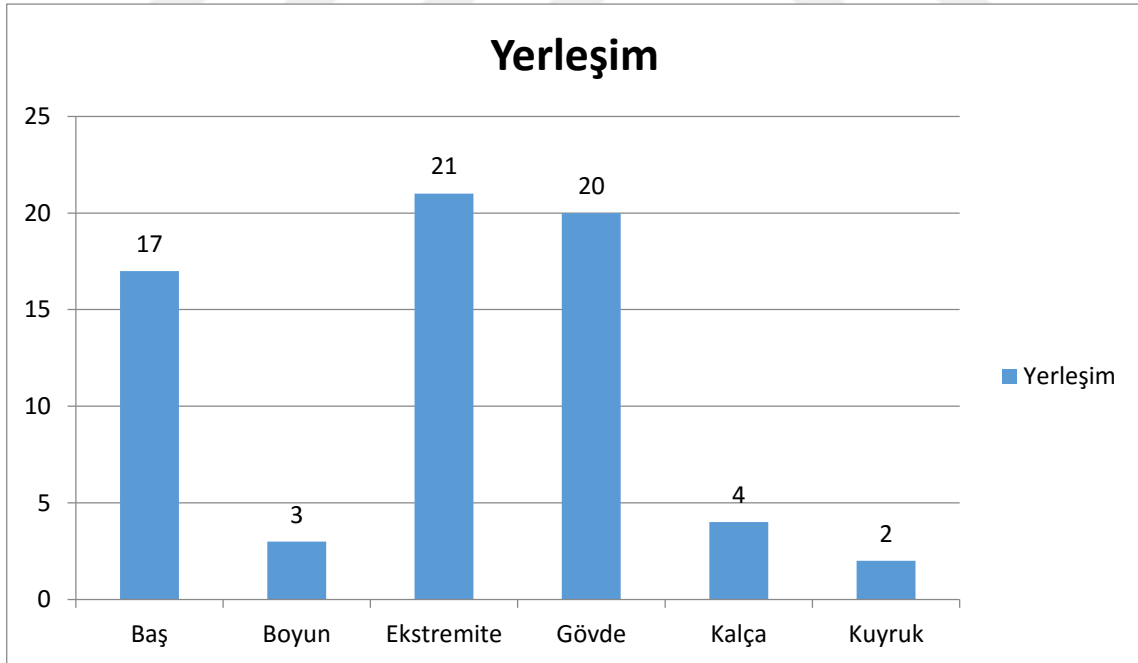
No	Protokol No	İrk	Cins	Yaş	Alındığı Bölge
27	431-13	Rottweiler	Erkek	1 yaş	Kulak kepçesi üzerinde deride
28	442-13	Rottweiler	Dişi	3 ay	Sağ kosta ve femurda deride
29	443-13	Labrador	Erkek	6 yaş	Sağ olekranonda deride
30	446-13	Terrier	Erkek	3 yaş	Kulak kepçesi üzerinde deri altında
31	452-13	Melez	Dişi	4 yaş	Sol abdomen duvarında
32	457-13	Alman çoban köpeği melezi	Erkek	11 yaş	Kulak tragusu derisinde
33	474-13	Terrier	Erkek	10 yaş	Kulak altı derisinde
34	475-13	Kopay	Erkek	-	Sol ön ekstremitte ikinci parmak arkasında
35	485-13	Melez	Dişi	6 ay	-
36	486-13	Cocker	Dişi	4 yaş	Sol kulak derisinde
37	502-13	Terrier	Erkek	10 yaş	Çene bölgesi deri altında
38	504-13	Rottweiler melezi	Erkek	9 yaş	Art. kübitinin medialinde deride
39	507-13	Napoliten mastiff	Dişi	11 yaş	Sol metakarpal eklem üzerinde deride
40	522-13	Malaklı	Dişi	6 ay	-
41	536-13	Alman çoban köpeği	Dişi	-	İnguinal meme bölgesinde deri altında
42	10-14	Golden retriever	Erkek	6 yaş	Sırt bölgesi derisinde
43	35-14	Kangal	Dişi	9 ay	Sağ olekranon üzeri deri altında
44	50-14	Alman çoban köpeği	Erkek	10yaş	Sol göz kapağı derisinde
45	72-14	Kangal	Erkek	9 yaş	Sağ göğüs duvarı derisinde
46	79-14	Golden retriever	Erkek	5 yaş	Kuyruk bölgesi deri altında
47	81-14	Golden retriever	-	12 yaş	Boyun derisinde
48	142-14	Sibirya kurdu	Erkek	6 yaş	Sırt bölgesi derisinde
49	150-14	Golden retriever	Erkek	7 yaş	Sağ ikinci metatarsus derisinde
50	228-14	Golden retirever	Erkek	1 yaş	Aksillar bölge deri altında
51	240-14	Boxer	Dişi	10 yaş	Toraksın ventralinde
52	241-14	İngiliz setter	Erkek	3 yaş	Sol ayak tabanı derisinde
53	258-14	Terrier	Erkek	3,5 yaş	Sağ boyun orta bölge derisinde

No	Protokol No	İrk	Cins	Yaş	Alındığı Bölge
54	260-14	Boxer	Erkek	13 yaş	Sol dirsek eklemi derisinde
55	265-14	Kangal	Erkek	6 yaş	Sol ön ekstremitte derisinde
56	270-14	Kangal melezi	Erkek	3 yaş	Karpal eklemin arka yüzünde deri altında
57	280-14	Kangal	Erkek	6 yaş	Sol ön ekstremitte derisinde
58	289-14	Melez	Dişi	14 yaş	Alt çene medialinde deri altında
59	292-14	Rottweiler	Erkek	12 yaş	Yanak bölgesi deri altında
60	295-14	Kangal melezi	Dişi	4 yaş	Ventral göğüs duvarı derisinde
61	316-14	Rus Terrier	Erkek	12 yaş	Sol humerusta deri altında
62	388-14 (1)	Melez	Dişi	19 yaş	Sternal bölge derisinde
63	388-14 (2)	Melez	Dişi	19 yaş	Sternal bölge derisinde
64	409-14	Amerikan coccer	Dişi	2,5 yaş	Ağız kenarında deride
65	416-14	Terrier	Erkek	-	Sol kulak altında deride
66	421-14	Sivas kangalı	Erkek	3 yaş	Sol abdominal deri altında
67	435-14	Melez	Erkek	10 yaş	Çene altında deri altında
68	436-14	Golden retriever	Erkek	4 yaş	Boyun bölgesinde deri altında
69	438-14	Husky	Erkek	12 yaş	Sağ arka ekstremitte derisinde
70	457-14	Terrier	Erkek	13 yaş	Perianal bölgede
71	467-14	Terrier	Erkek	15 yaş	Perianal bölgede

Tablo-8. Irklara göre olguların dağılımı



Tablo-9. Olguların vücuttaki yerleşim bölgelerine göre dağılımı



1. Sitolojik Değerlendirme

İncelenen 71 örnekten sitolojik olarak 56 tanesinin tümöral oluşum, 13 tanesinin yangısal reaksiyon ve iki tanesinin kistik lezyon olduğuna karar verildi. Tümöral olgulardan 21 tanesine mezenkimal tümör, 16 tanesine yuvarlak hücre tümörü, 15 tanesine epitelyal tümör ve dört tanesine de melanositik tümör olarak tanı konuldu.

Epitelyal tümörler beş trikoblastom, dört papillom, üç karsinom (bir perianal bez adenokarsinomu, bir karsinom, bir adenokarsinom), iki adenom (bir sebaceöz adenom, bir perianal bez adenomu) ve bir fibropapillom olarak belirlendi.

Melanositik tümörler üç melanositom ve bir malign melanom olarak belirlendi.

Mezenkimal tümörler altı lipom, dört iyi huylu mezenkimal tümör, iki malign fibröz histiyositom, bir mikzom, bir hemangioperisitom, bir hemangiom ve bir hemangiosarkom olarak belirlendi. Beş vakada hücre kökeni tam belirlenemediği için kötü huylu mezenkimal tümör teşhisi konuldu.

Yuvarlak hücre tümörleri ise sekiz mastositom, dört kutanöz histiyositom, üç histiyositik sarkom ve bir lenfoma olarak belirlendi.

2. Histopatolojik Değerlendirme

İncelenen 71 örnekten histopatolojik olarak 55 tanesinin tümöral oluşum olduğu, sekiz tanesinin yangısal reaksiyon, altı tanesinin tümör benzeri/hiperplastik değişiklik (bir sebaceöz hiperplazi, bir fibröz hiperplazi-mastositozis, bir granülasyon dokusu, bir organize hematoma, iki fibroepitelyal polip), iki tanesinin kistik lezyon olduğuna karar verildi. Tümöral olgulardan 17 tanesine epitelyal tümör, 17 tanesine mezenkimal tümör, 17 tanesine yuvarlak hücre tümörü ve dört tanesine de melanositik tümör olarak tanı konuldu.

Epitelyal tümörler beş papillom, dört karsinom (iki yassı hücreli karsinom, bir perianal bez adenokarsinomu, bir sebaceöz adenokarsinom), üç trikoblastom, iki sebaceöz adenom, bir perianal epitelyom, bir sebaceöz epitelyom ve bir trikoepitelyom olarak belirlendi.

Mezenkimal tümörler altı lipom, üç perivasküler duvar tümörü, iki hemangiom, bir perinöroma, bir mikzom, bir yumuşak dokunun dev hücreli sarkomu, bir fibrom, bir malign fibröz histiyositom ve bir farklılaşmamış sarkom olarak belirlendi.

Yuvarlak hücre tümörleri yedi mastositom, dört kutanöz histiyositom, üç histiyositik sarkom, iki lenfoma ve bir malign histiyositozis olarak belirlendi.

Melanositik tümörler ise iki melanositom ve iki malign melanom olarak belirlendi.

2.1. Tümöral Olgularda Gözlenen Sitolojik ve Histopatolojik Bulgular

2.1.1. Epitelyal Tümörlerde Gözlenen Sitolojik ve Histopatolojik Bulgular

Papillom tanısının dört olguda sitolojik olarak doğru konulduğu ve bu olgularda sitolojik incelemede çok sayıda olgun keratinositlerin yanısıra çok sayıda bakteri kümesi ve nötrofil lökositler bulunduğu gözlemlendi (Şekil-1). Histopatolojik inceleme sonucu papillom teşhisi konulan bir olguda (33-13) ise sitolojik incelemede yalnızca yangısal reaksiyon dikkati çekti. Histopatolojik incelemede beş papillom olgusunda hiperkeratozis ile birlikte stratum spinosum hücrelerinin üremesi nedeniyle yüzeysel taşkın uzantılar şekillendiği, bu hücrelerin çoğunluğunda vakuoler dejenerasyonlar ile bazı tümöral oluşumlarda dermis içerisinde mononükleer lökosit infiltrasyonları bulunduğu dikkati çekti (Şekil-2).

Sitolojik incelemede üç olguda konulan trikoblastom tanısı histopatoloji ile doğrulanırken, bir olguda (474-13) ise tanı sebaceöz epitelyom olarak değiştirildi. Sitolojik incelemede sözü geçen üç trikoblastom olgusunda tipik olarak çit benzeri dizilimlerin de gözlenebildiği, dar bazofilik sitoplazmalı, yuvarlak-oval çekirdekli, kümeler halinde yerleşik hücreler görüldü (Şekil-3). Histopatolojik inceleme sonucu sebaceöz epitelyom tanısı konulan olguda ise bu hücrelerin çevresinde çok sayıda belirgin sitoplazmik vakuolleşme sergileyen sebaceöz hücrelerin varlığı da dikkati çekti. Histopatolojik incelemede üç trikoblastom olgusunda solid, çit tarzında dizilim gösteren, dar sitoplazmalı bazal hücre proliferasyonlarının bazı preparatlarda solid alanlar şeklinde yerleşim gösterdiği, bazılarında ise kurdele ve medüzoid formu şekillendirdiği dikkati çekti (Şekil-4). Sebaceöz epitelyom tanılı olguda ise çok sayıda sebaceöz farklılaşma gösteren hücre ile birlikte, sitoplazmik vakuoller içermeyen, yuvarlak-oval çekirdekli, yer yer geniş sitoplazmalı ve yer yer ise dar sitoplazmalı bazal hücreleri içeren üremeler dikkati çekti. Hücreler arasında bir örneklik görüldü.

Sitolojik inceleme ile malign fibröz histiyositom teşhisi konulan bir vakada (475-13) histopatolojik inceleme sonucu tanı trikoepitelyom olarak konuldu. Bu olguda sitolojik incelemede dar ve hafif bazofilik sitoplazmalı, yuvarlak çekirdekli hücreler ile çok sayıda

nötrofil lökosit ve çok çekirdeklilik de gösteren dev hücrelerine rastlandı. Histopatolojide ise dermiste kıl follükülleri çevresinde multifokal olarak dar sitoplazmalı solid bazal hücre üremeleri dikkati çekti. Aynı zamanda çok sayıda nötrofil, makrofaj ve dev hücrelerinden oluşan piyogranulomatöz bir reaksiyonun da tümöre eşlik ettiği görüldü.

Sitolojik olarak yangısal reaksiyon tanısı konulan iki vakaya histopatolojik inceleme sonucu yassı hücreli karsinom teşhisi konuldu. Bazı preparatlarda bol miktarda pleomorfik epitel hücrelerine rastlandı (Şekil-5). Histopatolojide ise bu tümörlerde derin dermise doğru çoğalan stratum spinosum hücrelerinin genellikle hafif-orta derecede anizokaryozise, bol miktarda mitotik figüre, sitoplazmik keratinizasyona ve yer yer de hücre kümeleri arasında keratin incilerine sahip oldukları dikkati çekti (Şekil-6).

Sitolojik inceleme sonucu perianal bez adenomu tanısı konulan bir olguda histopatolojik tanı perianal bez epitelyomu olarak konuldu. Sitolojik incelemede hepatoid şekil sergileyen ve kümeler halinde gözlenen, açık bazofilik sitoplazmalı, yuvarlak ve merkezi yerleşim gösteren çekirdeğe sahip bir örnek hücreler dikkati çekti (Şekil-7). Histopatolojik incelemede ise çoğunlukla rezerv hücreleri ile daha az sayıda kümeler halinde gözlenen bol, gri sitoplazmalı, bir örneklik gösteren çekirdeğe sahip, hepatoid görünümde polihedral hücre üremeleri dikkati çekti. Tümöral hücrelerin çoğunlukla düzenli lobüller oluşturmadığı, çekirdek pleomorfizmi gösterdiği ve rezerv hücrelerinde çok sayıda mitotik figürün bulunduğu görüldü (Şekil-8).

Perianal bez adenokarsinomunda sitolojik ve histopatolojik tanı uyumluydu. Sitolojik olarak bu olguda hafif-orta derecede anizositozis ve anizokaryozis gösteren hücre kümeleri görüldü. Histopatolojik incelemede ise polihedral yapı sergileyen epitel hücrelerinde anizokaryozis ile birlikte, çevre dokuya ve damarlara yayılım gözlemlendi.

İki sebaceöz adenom olgusu için yalnızca bir olguda sitolojik tanı ile histopatolojik tanı uyumluydu. Bu olguda sitolojik incelemede bir örneklik sergileyen ve vakuoler sitoplazmalı epitel hücre kümelerine tek tek ve kümeler halinde rastlandı (Şekil-9). Diğer olguda (446-13) ise sitolojik incelemede nötrofil lökositlerin gözlenmesi nedeniyle yangısal reaksiyon tanısı konuldu. Bu olguların histopatolojisinde bir örnek çekirdek yapısına sahip, çok sayıda sitoplazmik vakuol içeren sebaceöz epitellerin çoğaldığı gözlemlendi (Şekil-10).

Sitolojik olarak çok sayıda, atipi sergileyen, yuvarlak büyük sitoplazmalı hücrelerin görülmesi ile yalnızca karsinom tanısı konulan bir olguda (Şekil-11) histopatolojik

inceleme sonucu sebaceöz adenokarsinom tanısı konuldu. Bu olgunun histopatolojik incelemesinde çok sayıda mitotik figür içeren, çoğunluğu belirgin vakuoler sitoplazmaya sahip, bununla beraber bazılarında sitoplazmik vakuol bulunmayan çok sayıda epitel hücre üremesi dikkati çekti. Bu hücrelerin belirgin çekirdekçiklere sahip olduğu ve orta-yüksek derecede anizokaryozis ve anizositozis sergiledikleri görüldü (Şekil-12).

2.1.2. Melanositik Tümörlerde Gözlenen Sitolojik ve Histopatolojik Bulgular

Sitolojide melanositom tanısı konulan üç olgunun ikisinde tanı histopatolojide doğrulanırken, bir olguda (81-14) histopatolojik inceleme sonucu malign melanom tanısı konuldu. Bu üç olguda sitolojik incelemede yuvarlak ve mekik şekle sahip yapılarda gözlenen hücrelerin sitoplazmalarında değişen derecelerde kahverengi-siyah pigmentlere rastlandı (Şekil-13). Histopatolojik incelemede ise tanısı doğrulanan iki olgudan ilkinde üzeri çok katlı yassı epitelle örtülü ve yüzeyden taşkın yapı sergileyen kitlenin, dermiste sınırlı olarak çok sayıda melanosit proliferasyonundan ibaret olduğu görüldü. Bu hücrelerin sitoplazmalarında değişen derecelerde yoğun kahverengi pigment varlığı dikkati çekti. Diğer olguda ise dermiste özellikle kıl follikülleri çevresinde yoğunlaşan dağınık şekilde melanosit proliferasyonlarının bulunduğu dikkati çekti (Şekil-14).

Malign melanom tanısı sitolojik olarak yalnızca bir olguda hücrelerde belirgin derecede anizositozis ve anizokaryozis bulguları gözlenerek konuldu (Şekil-15). Yoğun pigmentasyon sebebiyle çekirdekteki malignite bulguları değerlendirilemeyen ve sitolojik olarak melanositom teşhisi konulan olguda ise tanı histopatolojide malign melanom olarak değiştirildi. Bu olguların histopatolojisinde belirgin pleomorfizm ve atipi sergileyen, genellikle mekik şekilli, sitoplazmalarında yoğun kahverengi pigmentlerin bulunduğu melanosit üremeleri dikkati çekti (Şekil-16). Bu melanositlerin bazı damarlara ve derin kas dokuya yayıldıkları gözlemlendi. Deride gözlenen olguda epitel katmanın ülser olduğu dikkati çekti.

2.1.3. Mezenkimal Tümörlerde Gözlenen Sitolojik ve Histopatolojik Bulgular

Altı lipom olgusunda sitolojik preparatlarda çok az sayıda hücrenin varlığı dikkati çekti. Gözlenen hücrelerin küçük yuvarlak çekirdeğe sahip, büyük berrak sitoplazmalı hücrelerden ibaret olduğu, bazı preparatlarda ise tipik bal peteği görünümündeki hücre kümelerinin bulunduğu görüldü. Preparatlarda bol miktarda serbest yağ varlığına da rastlandı (Şekil-17). Bu olguların histopatolojisinde kitlelerin tipik bal peteği görünümü

sergileyen, büyük, berrak sitoplazmalı, çekirdekleri bir örneklilik sergileyen ve periferde yerleşim gösteren hücrelerden ibaret olduğu görüldü (Şekil-18).

Histopatolojik inceleme sonucu perivasküler duvar tümörü tanısı konulan olguların sitolojik incelemesinde olgulardan birisine (10-14) iğ şekilli ve bir örneklilik gösteren hücrelerin ve eozinofilik arka planın varlığı nedeniyle mezenkimal kökenli iyi huylu tümör, ikinci olguya (180-13) iğ şekilli hücrelerde gözlenen belirgin anizositozis, anizokaryozis, belirgin çekirdekçik yapısı ve çok çekirdeklilik bulgularından dolayı mezenkimal kökenli kötü huylu tümör (Şekil-19) teşhisi konuldu. Üçüncü olguda (316-14) az sayıda dar sitoplazmalı, yuvarlak çekirdekli ve bir örneklilik gösteren hücreler ile yer yer sitoplazmalarında çok sayıda vakuoller içeren hücreler gözlemlendi ve trikoblastom tanısı konuldu. Bu olguların histopatolojik incelemesinde ise özellikle damar çevrelerinde helezon tarzında üremeler gösteren, yer yer iç içe geçmiş görünümde, mekik ya da yuvarlak-oval şekilli ve hafif-orta derecede anizokaryozis sergileyen hücrelerin üremiş olduğu dikkati çekti (Şekil-20). Tümörlerde çok sayıda kapillar damar varlığı gözlemlendi.

Histopatolojik inceleme sonucu hemangiom tanısı konulan olgulardan birisine (504-13) sitolojik incelemede iğ şekilli ve bir örneklilik gösteren hücrelerin gözlenmesinden dolayı mezenkimal kökenli iyi huylu tümör tanısı konulurken, diğer olguda gözlenen çok sayıda mekik şekilli, belirgin hafif bazofilik sitoplazmaya sahip hücreler ile birlikte arka planda bol miktarda eritrosit varlığı görüldü ve hemangiom tanısı konuldu (Şekil-21). Bu olguların histopatolojik incelemesinde bir vakada içi eritrositler ile dolu çok sayıda kapillar damarın varlığı dikkati çekti (Şekil-22). Diğer olguda ise bol miktarda kapillar damar varlığı ile birlikte bu damarsal yapıların arasında mekik şekilli hücre proliferasyonlarına rastlandı. Kapillar damar yoğunluğundan dolayı tümörler kapillar hemangiom olarak tiplendirildi.

Histopatolojik inceleme sonucu perinöroma tanısı konulan olguda sitolojide iğ şekilli ve bir örneklilik sergileyen hücre kümeleri ile bu hücrelerin arka planında eozinofilik materyal dikkati çekti ve tanı mezenkimal kökenli iyi huylu tümör olarak konuldu. Bu olgunun histopatolojisinde ise çevresi ince kollajen stroma ile çevrili çok sayıda sinir fasikülünün etrafında uzun, dalgalı ve ince çekirdeğe, eozinofilik sitoplazmaya sahip hücrelerin helezon tarzında çoğaldığı dikkati çekti (Şekil-23). Tümörün çok sayıda kapillar damar içerdiği görüldü. Ayrıca tümör içerisinde yer yer kıkırdak ve kemik metaplazileri şekillendiği gözlemlendi (Şekil-24).

Histopatolojik inceleme sonucu mikzoid periferel sinir kılıf tümörü konulan vakada sitolojik incelemede arka planda eozinofilik görünümde, müsinöz materyalin varlığı ile birlikte çok sayıda bir örneklik sergileyen oldukça ince yıldızvari mekik şekilli hücreler dikkati çekti (Şekil-25) ve tanı mikzom olarak konuldu. Histopatolojik incelemede kitlede ince fibröz stroma ile çevrili yuvarlak öbekler halinde, sinir fasikülü benzeri yapı sergileyen, büyük berrak sitoplazmalı hücre kümeleri görüldü. Hücre çekirdeklerinin genellikle periferel yerleşim gösterdiği, sitoplazmalarında açık mavi renkte bir materyal (müsin) birikimi ile birlikte tümör dokusu içerisinde birkaç adet geniş kistik oluşumun bulunduğu gözlemlendi (Şekil-26).

Histopatolojik inceleme sonucu fibrom tanısı konulan olguda sitolojik incelemede dar ve hafif bazofilik sitoplazmaya sahip, yuvarlak-oval çekirdekli hücrelerin varlığı ile birlikte yer yer yan yana dizilim gösteren çekirdek kümeleri görüldü ve sitolojik olarak hemangioperisitom tanısı konuldu. Histopatolojik incelemede ise bir örneklik sergileyen ve farklı yönlerde doğru üreyen, mekik şekilli, belirgin eozinofilik sitoplazmalı tümöral hücreler gözlemlendi. Tümör dokusu kollajenden fakir olduğu için tümör fibroma molle olarak tiplendirildi (Şekil-27).

Histopatolojik inceleme sonucu malign fibröz histiyositom tanısı konulan olguda (176-13) sitolojik incelemede çok sayıda belirgin atipi sergileyen pleomorfik (yuvarlak-oval, mekik şekilli) hücreler ile birlikte yer yer çok çekirdekli dev hücreleri görüldü ve mezenkimal kökenli kötü huylu tümör tanısı konuldu (Şekil-28). Bununla birlikte preparatta çok sayıda yangı hücrelerine de (nötrofil, lenfosit, vb.) rastlandı. Bu olgunun histopatolojik incelemesinde deri altı dokuda çok sayıda, birden fazla çekirdeğe sahip, yer yer mekik şekilli ve yuvarlak-oval çekirdekli hücre proliferasyonları dikkati çekti. Bu hücrelerde belirgin anizositozis ve anizokaryozis gözlemlendi. Ayrıca tümör dokusunda yoğun lenfosit infiltrasyonları görüldü (Şekil-29).

Histopatolojik inceleme sonucu farklılaşmamış sarkom tanısı konulan olguda (35-14) sitolojik incelemede anizokaryozis gösteren, çekirdekleri belirgin, hafif bazofilik sitoplazmalı, iğ şekilli hücrelerin varlığı görüldü ve tanı mezenkimal kökenli kötü huylu tümör olarak konuldu (Şekil-30). Histopatolojik incelemede ise dağınık şekilde gözlenen belirgin anizokaryozis ve anizositozis sergileyen çok sayıda mekik şekilli, belirgin anizositozis ve anizokaryozis sergileyen, iç içe geçmiş hücre üremeleri dikkati çekti (Şekil-31).

Histopatolojik inceleme sonucu yumuşak dokunun dev hücreli sarkomu tanısı konulan olguda (451-13) sitolojik incelemede belirgin anizositozis, anizokaryozis gösteren iğ şekilli hücreler görüldü ve mezenkimal kökenli kötü huylu tümör tanısı konuldu. Olgunun histopatolojik incelemesinde kollajenden zengin stromaya sahip kitlede, çok sayıda mekik şekilli, belirgin pleomorfizm gösteren tümöral hücreler ile çok sayıda dev hücre oluşumları görüldü (Şekil-32). Kitle içerisinde multifokal nekroz alanlarına da rastlandı.

2.1.4. Yuvarlak Hücre Tümörlerinde Gözlenen Sitolojik ve Histopatolojik Bulgular

Sekiz olguda sitolojik incelemede çok sayıda yuvarlak, sitoplazmik bazofilik granüllere sahip hücre toplulukları dikkati çekti ve mastositom tanısı konuldu (Şekil-33). Bazı preparatlarda bazofilik granüllere arka planda da yoğun şekilde rastlandı. Bunun yanı sıra bazı preparatlarda eozinofillerin varlığı görüldü. Bu olguların histopatolojik incelemesinde bir olgu hariç (388-14) tanılar doğrulandı. Yedi mastositom olgusunda histopatolojik olarak genellikle derin dermiste kümeler halinde gözlenen, yuvarlak, merkezi yerleşim gösteren çekirdeğe sahip, eozinofilik sitoplazmalı hücre üremeleri gözlendi; bazı tümör hücrelerinde hafif bazofilik granüller dikkati çekti (Şekil-34). Sitolojik inceleme ile mastositom tanısı konulan bir olgunun histopatolojik incelemesinde ise yoğun bağ doku hiperplazisi ile birlikte yer yer dermiste dağınık mast hücreleri görüldü ve fibröz hiperplazi tanısı konuldu.

Kutanöz histiyositom tanılı dört olguda sitolojik ve histopatolojik tanılar uyumlu bulundu. Sitolojik incelemede preparatlarda hücreliliğin yüksek olduğu, kümeler şeklinde de gözlenen hücrelerin dar açık gri-mavi sitoplazmalı, yuvarlak çekirdekli olduğu ve hafif derecede anizokaryozis sergilediği dikkati çekti (Şekil-35). Histopatolojik incelemede dermiste solid alanlar şeklinde gözlenen, orta dereceli sitoplazmaya sahip, yuvarlak-oval çekirdekli, genellikle bir örneklik sergileyen, yer yer mitotik figürlerin de gözlendiği hücre üremeleri görüldü (Şekil-36).

Histiyositik sarkom tanılı üç olguda sitolojik ve histopatolojik tanılar uyumluydu. Sitolojik incelemede çok sayıda hafif bazofilik sitoplazmaya sahip, yer yer mekik özelliği gösteren, orta derecede anizokaryozis ve anizositozis sergileyen hücre kümeleri görüldü (Şekil-37). Histopatolojik incelemede ise değişen derecelerde pleomorfizm sergileyen, bazıları mekik şekilli, bazıları ise yuvarlak-oval çekirdekli, belirgin anizositozis ve anizokaryozis gösteren, çekirdekçikleri belirgin atipik hücre üremeleri gözlendi (Şekil-38).

Lenfoma tanılı iki olgunun birisinde (289-14) sitolojik ve histopatolojik tanı uyumluydu. Bu olgunun sitolojik incelemesinde çok az miktarda, bazofilik sitoplazmaya sahip, genellikle bir örneklik sergileyen, veziküler çekirdeğe ve belirgin çekirdekçiğe sahip hücre kümeleri dikkati çekti (Şekil-39). Bu olgunun histopatolojik incelemesinde çok sayıda veziküler çekirdeğe ve belirgin çekirdekçiğe sahip, dar eozinofilik sitoplazmalı, bir örneklik sergileyen hücreler gözlemlendi (Şekil-40). Diğer olguda (409-14) ise sitolojik incelemede çok sayıda maya etkeninin varlığı görüldü ve olguya *Malassezia* dermatitisi tanısı konuldu. Bu olgunun histopatolojik incelemesinde ise veziküler çekirdekli, çekirdekçikleri çok belirgin olmayan, orta büyüklükte lenfosit infiltrasyonlarına dermiste ve epidermis içerisinde kümeler halinde rastlandı ve epitelyotropik lenfom (mycosis fungoides) tanısı konuldu (Şekil-41).

Histopatolojik inceleme sonucu malign histiyositozis tanısı konulan olguda (72-14) sitolojik incelemede yuvarlak-oval belirgin sitoplazmalı histiyosit benzeri hücreler ile çok çekirdekli dev hücreleri dikkati çekti (Şekil-42). Bununla birlikte preparatlarda çok sayıda yangı hücrelerine de (nötrofil, lenfosit, vb.) rastlandı ve tanı malign fibröz histiyositom olarak konuldu. Bu olgunun histopatolojisinde ise çok sayıda belirgin eozinofilik sitoplazmalı, yuvarlak veziküler çekirdeğe sahip, çekirdekçikleri belirgin, bazılarının sitoplazmasında fagosite materyalin görüldüğü, belirgin anizositozis ve anizokaryozis ile birlikte yer yer çok çekirdeklilik gösteren ve mitotik figürler içeren hücre proliferasyonları gözlemlendi (Şekil-43). Bunun yanısıra kitlede dağınmış olarak nötrofil, lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonlarına da rastlandı.

2.2. Yangısal Olgularda Gözlenen Sitolojik ve Histopatolojik Bulgular

Histopatolojik incelemede kronik granülomatöz yangısal reaksiyon tanısı konulan bir olguda (452-13) sitolojik incelemede çok sayıda sitoplazmik vakuelleri bulunan ve atipi sergileyen büyük epitel hücreleri gözlemlendi ve adenokarsinom+yangı tanısı konuldu. Histopatolojik olarak yangı teşhisi konulan diğer yedi olguda ise sitolojik ve histopatolojik tanı uyumlu bulundu. Bu olguların tümünün sitolojik incelemesinde çok sayıda nötrofil lökositler gözlemlendi. Bazı preparatlarda nötrofillerin yanısıra, sitoplazmasında çok sayıda vakuol bulunan makrofajlara, lenfositlere, plazma hücrelerine de rastlandı (Şekil-44). Bu olgularda gözlenen yangı hücrelerinin tiplerine göre sınıflandırma yapıldı. Buna göre eozinofillerin ve plazma hücrelerinin baskın olarak görüldüğü bir olguya “alerjik tipte yangısal reaksiyon”; nekrotik değişikliklerle birlikte farklı tipte yangı hücre infiltrasyonlarının bulunduğu bir olguya “nekrotik miyozitis ile birlikte karışık tip yangısal

reaksiyon”; yine karışık yangı hücrelerinin görüldüğü iki olguya “karışık tip yangısal reaksiyon”; nötrofillerin baskın olduğu bir olguya “purulent yangısal reaksiyon”; purulent reaksiyonla birlikte hemorajik değişikliklerin bulunduğu bir olguya “hemorajik-purulent miyozitis” ve son olarak da histiyositlerin, bağ doku artışının ve dev hücrelerinin görüldüğü bir olguya “kronik granulomatöz yangısal reaksiyon” tanısı konuldu (Şekil-45).

2.3. Tümör Benzeri/Hiperplastik Olgularda Gözlenen Sitolojik ve Histopatolojik Bulgular

Histopatolojik inceleme sonucu fibroepitelyal polip tanılı iki olgudan birisinde (443-13) sitolojik incelemede hafif derecede anizokaryozis sergileyen iğ şekilli hücreler dikkati çekti ve tanı mezenkimal kökenli kötü huylu tümör olarak konuldu. Bu olgunun histopatolojik incelemesinde epidermisi yer yer akantozis gösteren, dermiste ise dağınık şekilde lenfosit infiltrasyonları ile birlikte kollajenden zengin yoğun bağ doku artışı gözlemlendi. Diğer olguda (217-13) ise sitolojik incelemede çok sayıda bir örneklik gösteren iğ şekilli hücrelerle beraber çok sayıda poligonal şekilli, hafif bazofilik sitoplazmalı, küçük ve merkezi yerleşim gösteren bir örnek çekirdeklere sahip olgun epitel hücre kümeleri dikkati çekti ve tanı fibropapillom olarak konuldu. Bu olgunun histopatolojik incelemesinde ise değişen derecelerde hiperplazi gösteren keratinize çok katlı yassı epitel altında kollajenden zengin bağ doku varlığı gözlemlendi (Şekil-46).

Histopatolojik inceleme sonucu organize hematoma teşhisi konulan bir olguda (522-13) sitolojik incelemede dağınık şekilde gözlenen, hafif derecede anizokaryozis ve anizositozis gösteren, yer yer vakuoller sitoplazmaya sahip, mekik şekilli, hafif bazofilik sitoplazmalı hücreler ile birlikte arka planda bol miktarda eritrosit görüldü ve tanı hemangiosarkom olarak konuldu. Bu olgunun histopatolojisinde yoğun hemorajik alanların yanısıra bol miktarda kapillar damar içeren yoğun bağ doku artışı görüldü.

Histopatolojik inceleme sonucu granülasyon dokusu teşhisi konulan bir olguda (295-14) sitolojik incelemede çok sayıda, bir örneklik gösteren, iğ şekilli hücreler gözlemlendi ve tanı mezenkimal kökenli iyi huylu tümör olarak konuldu. Histopatolojide ise çok sayıda kapillar damar oluşumuna ve displastik bağ doku artışına rastlandı.

Sitolojik incelemede çok sayıda nötrofil lökosit gözlenen ve yangısal reaksiyon tanısı konulan bir olguda (130-13) ise histopatolojide yoğun sebaceöz bez artışı ile birlikte stromada hafif derecede lenfosit infiltrasyonları gözlemlendi ve tanı sebaceöz hiperplazi olarak konuldu.

2.4. Kistik Lezyonlarda Gözlenen Sitolojik ve Histopatolojik Bulgular

Histopatolojik inceleme sonucu epidermoid kist tanısı konulan iki olguda sitolojik incelemede çok sayıda keratinize epitel hücresi gözlemlendi ve epidermal inklüzyon kisti tanısı konuldu (Şekil-47). Bunun yanısıra az sayıda yangı hücrelerine ve eritrositlere rastlandı. Histopatolojik incelemede, dermiste iç yüzeyi çok katlı yassı epitel ile döşeli, çevresinde herhangi bir adneksal yapının bulunmadığı kistlerin varlığı dikkati çekti (Şekil-48).



3. İmmunohistokimyasal Değerlendirme

Tüm olgulara ait sitolojik, histopatolojik ve immunohistokimyasal bulguların karşılaştırması Tablo-10'da verilmiştir.

Histopatolojik teşhisin doğrulanması amacıyla ve epitelyal, mezenkimal ve yuvarlak hücre tümörlerine yönelik çeşitli belirteçler kullanılarak yapılan immunohistokimyasal boyamaların sonuçları aşağıda sunulmuştur:

3.1. Epitelyal Tümörlerde Gözlenen İmmunohistokimyasal Bulgular

Epitelyal tümörlere, sitokeratin ve vimentin boyamaları yapıldı ve sonuç olarak bir olgu hariç tüm tümörlerde sitokeratin pozitifliği ile birlikte vimentin negatifliği gözlendi (Şekil-49-58). Histopatolojik inceleme sonucu sebaceöz adenokarsinom tanısı konulan bir olguda (536-13) ise hem sitokeratin, hem de vimentin pozitifliği dikkati çekti (Şekil-59, 60). Bu pozitiflik sonucunda tümörde mezenkimal farklılaşmanın bulunduğu düşünüldü.

Boyamalar sonucunda histopatolojik tanı ile immunohistokimyasal tanılar tüm olgularda uyumlu olarak belirlendi. İmmunohistokimyasal boyama sonuçlarına dair bulgular Tablo-11'de verilmiştir.

Melanositik tümörlerin tümünde melanin pigmentinin yoğun olarak gözlenmesinden dolayı, bu tümörlere ayrıca immunohistokimyasal boyamalar yapılmadı ve teşhis histopatoloji temelinde konuldu.

3.2. Mezenkimal Tümörlerde Gözlenen İmmunohistokimyasal Bulgular

Histopatolojik olarak mezenkimal tümör teşhisi konulan tüm olgular (iki hemangiom olgusu hariç) CD31, desmin, Melan-A, nörofilament, S100, sarkomerik aktin, sitokeratin, SMA ve vimentin belirteçleri için boyandı. Hemangiom olguları için tümörlerin tipik görünümünden dolayı yalnızca CD31 boyaması yapıldı. İmmunohistokimyasal boyamalarda kullanılan antikorlar ve elde edilen sonuçlar Tablo-12'de verilmiştir.

Boyamalar sonucunda bir olgu hariç (yumuşak dokunun dev hücreli sarkomu) tümörlerin tümünde sitokeratin negatifliği ve vimentin pozitifliği gözlendi. S100 dört olguda, SMA bir olguda, sarkomerik aktin iki olguda, CD31 bir olguda pozitiflik sergiledi.

Histopatolojik inceleme sonucu fibrom tanısı konulan olguda (421-14) S100 ve sarkomerik aktin ve vimentin pozitifliği gözlendi ve son tanı rabdomiyom olarak belirlendi (Şekil-61-63).

Histopatolojik inceleme sonucu perivasküler duvar tümörü tanısı konulan olgulardan birinde (10-14) S100 ve vimentin (Şekil-64) pozitifliği, diğer ikisinde (180-13, 316-14) ise yalnızca vimentin pozitifliği gözlemlendi ve tanılar sırasıyla hemangioperisitom ve diğer iki tümör için farklılaşmamış sarkom olarak olarak belirlendi (Şekil-65, 66).

Histopatolojik inceleme sonucu farklılaşmamış sarkom tanısı konulan olguda (35-14) sarkomerik aktin, SMA ve vimentin pozitifliği gözlemlendi ve son tanı hemangioperisitom olarak konuldu (Şekil-67, 68).

Mikzoid periferik sinir kılıf tümöründe S100 ve vimentin pozitifliği görüldü ve son tanıda herhangi bir değişikliğe gidilmedi (Şekil 69, 70).

Perinöromada S100 ve vimentin pozitifliği gözlemlendi, tanıda değişiklik yapılmadı (Şekil 71, 72).

Yumuşak dokunun dev hücreli tümöründe ise yalnızca vimentin pozitifliği gözlemlendi ve farklılaşmamış sarkom tanısı konuldu.

Hemangioma tanılı olguların birisinde (400-13) gözlenen CD31 pozitifliği bu tanıyı doğrulamıştır (Şekil-73). Diğer olguda (504-13) CD31 negatifliği gözlenmiş, diğer antikolar açısından inceleme yapıldığında ise vimentin pozitifliği dışında diğer belirteçlerin negatif olduğu görülmüştür. Bu olgu da mezenkimal tümör iyi huylu tümör olarak teşhis edilmiş, daha ileri sınıflandırma yapılamamıştır.

Malign fibröz histiyositom olgusunda (176-13) CD3, CD18, E-kaderin ve triptaz negatifliği ile birlikte CD204 (Şekil-74) ve vimentin pozitifliği gözlemlendi. CD20 ise yalnızca tümöral dokudaki yoğun lenfosit infiltrasyonu olan bölgelerde pozitif olarak gözlemlendi ve tümör için negatif olarak değerlendirildi (Şekil-75). Bu olguda CD18 negatifliği ve vimentin pozitifliği görüldüğü için malign fibröz histiyositom tanısı korundu. Bu olgu mezenkimal tümörler içerisinde anılmasına rağmen histiyositik sarkomdan ayırımının yapılabilmesi amacıyla immunohistokimyasal boyamalar için yuvarlak hücre tümörleri içerisinde ele alınmıştır.

3.3. Yuvarlak Hücre Tümörlerinde Gözlenen İmmunohistokimyasal Bulgular

Yuvarlak hücre tümörleri içerisinde, mast hücre tümörlerine yönelik olarak triptaz; lenfoma olgularında, CD3, CD18, CD20, E-kaderin ve triptaz; histiyositom, malign histiyositozis, malign fibröz histiyositom ve histiyositik sarkom için CD3, CD18, CD20,

CD204, E-kaderin ve vimentin boyamaları uygulandı. Kullanılan antikorlara dair sonuçlar Tablo-13'de verilmiştir.

Malign fibröz histiyositom mezenkimal tümörler içerisinde sınıflandırılmakla birlikte histiyositik sarkomla olan histopatolojik benzerliği nedeniyle, immunohistokimyasal olarak bu tümörden ayırımının yapılabilmesi için bu bölümde ele alınmıştır.

Boyamalar sonucunda yedi mastositom olgusundan altı tanesi triptaz pozitiflik gösterdi (Şekil-76). Bu olgularda histopatolojik inceleme sonucu konulan tanılar değiştirilmedi. Triptaz negatifliği histopatolojik incelemede yoğun hemorajiler gözlenen bir olguda (97-13) görüldü. Bu olguda histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemelerden ziyade sitolojide gözlenen yoğun mast hücrelerinin varlığı dikkate alınarak mastositom tanısı üzerinde karar kılındı.

Lenfoma tanılı olgulardan birisinin (289-14) CD3 ve CD18 pozitif (Şekil-77); CD20, E-kaderin ve triptaz negatif olduğu gözlemlendi ve son tanı T lenfoma olarak belirlendi. Diğer olgunun (409-14) ise CD18 pozitif; CD3, CD20, E-kaderin ve triptaz negatif olduğu görüldü. Bu tümör için ise son tanı histiyositom veya null-lenfoma olarak düşünüldü.

Tüm histiyositom olgularında CD18'in pozitif (Şekil-78); CD3, CD20, CD204 ve triptazın negatif olduğu görüldü. Yalnızca bir olguda (431-13) ise E-kaderin pozitifliği dikkati çekti (Şekil-79). Bu olgu hariç olmak üzere diğer üç olguda Largerhans hücre orijini doğrulanamadı. Olguların tümünde son tanı sitolojik ve histopatolojik görünümleri dikkate alınarak histiyositom olarak korundu.

Histiyositik sarkom olgularının tümünde CD18, CD204, E-kaderin ve vimentin pozitifliği ile birlikte (Şekil 80-83), CD3, CD20 ve triptaz negatifliği gözlemlendi. Bu olgular için de son tanı hemofagositik histiyositik sarkom olarak belirlendi.

Malign histiyositozis olgusunda ise triptaz, CD3 ve CD20 negatifliği ile CD18, CD204, E-kaderin ve vimentin pozitifliği gözlemlendi (Şekil 84, 85). Son tanı olarak malign histiyositozis olarak korundu fakat tümörün kökeni belirlenemedi.

3.4. Kontrol Dokularında İmmunohistokimyasal Boyanma

Tüm kontrol preparatlarında kullanılan dokularda ilgili hücre bileşenlerinin pozitif olarak boyandığı gözlemlendi. Ayrıca bazı olgularda tümör dokusu içerisindeki iç kontrol hücrelerinin de pozitif olarak boyandığı görüldü. Negatif kontrol olarak kullanılan dokuların hiç birisinde pozitiflik izlenmedi.

Tablo-10: Tüm olgulara ait sitolojik, histopatolojik ve immunohistokimyasal tanıların karşılaştırması

No	Protokol	Sitolojik Tanı	Histopatolojik Tanı	İmmünohistokimyasal Tanı*
Epitelyal Tümörler				
1.	452-13	Adenokarsinom	Kronik granulomatöz yangısal reaksiyon	---
2.	217/13	Fibropapillom	Fibroepitelyal polip	---
3.	536-13	Karsinom	Sebaseöz adenokarsinom	Sebaseöz adenokarsinom
4.	223-13	Papillom	Papillom	Papillom
5.	379-13	Papillom	Papillom	Papillom
6.	485-13	Papillom	Papillom	Papillom
7.	265-14	Papillom	Papillom	Papillom
8.	457-14	Perianal bez adenokarsinomu	Perianal bez adenokarsinomu	Perianal bez adenokarsinomu
9.	467-14	Perianal bez adenom	Perianal bez epitelyomu	Perianal bez epitelyomu
10.	249/13	Sebaseöz adenom	Sebaseöz adenom	Sebaseöz adenom
11.	155/13	Trikoblastom	Trikoblastom	Trikoblastom
12.	474-13	Trikoblastom	Sebasöz epitelyom	Sebasöz epitelyom
13.	486-13	Trikoblastom	Trikoblastom	Trikoblastom
14.	416-14	Trikoblastom	Trikoblastom	Trikoblastom
15.	316-14	Trikoblastom	Perivasküler duvar tümörü	Farklılaşmamış sarkom

Melanositik Tümörler				
16.	292-14	Malign melanom	Malign melanom	---
17.	50-14	Melanositom	Melanositom	---
18.	81-14	Melanositom	Malign melanom	---
19.	457-13	Melanositom	Melanositom	---
Yuvarlak Hücre Tümörleri				
20.	167/13	Histiyositom	Histiyositom	Histiyositom
21.	394-13	Histiyositom	Histiyositom	Histiyositom
22.	431-13	Histiyositom	Histiyositom	Histiyositom
23.	258-14	Histiyositom	Histiyositom	Histiyositom
24.	502-13	Histiyositik sarkom	Histiyositik sarkom	Hemofagositik histiyositik sarkom
25.	142-14	Histiyositik sarkom	Histiyositik sarkom	Hemofagositik histiyositik sarkom
26.	241-14	Histiyositik sarkom	Histiyositik sarkom	Hemofagositik histiyositik sarkom
27.	289-14	Lenfoma	Lenfoma	Lenfoma
28.	27/13	Mastositom	Mastositom	Mastositom
29.	95/13	Mastositom	Mastositom	Mastositom
30.	97/13	Mastositom	Mastositom	Mastositom
31.	122/13	Mastositom	Mastositom	Mastositom

32.	222/13	Mastositom	Mastositom	Mastositom
33.	150-14	Mastositom	Mastositom	Mastositom
34.	240-14	Mastositom	Mastositom	Mastositom
35.	388-14	Mastositom	Fibröz hiperplazi	---
Mezenkimal Tümörler				
36.	400-13	Hemangiom	Hemangiom	Hemangiom
37.	421-14	Hemangioperisitom	Fibrom	Rabdomiyom
38.	522-13	Hemangiosarkom	Organize hematoma	---
39.	302-13	Lipom	Lipom	---
40.	314-13	Lipom	Lipom	---
41.	428-13	Lipom	Lipom	---
42.	270-14	Lipom	Lipom	---
43.	388-14	Lipom	Lipom	---
44.	436-14	Lipom	Lipom	---
45.	72-14	Malign fibröz histiyositom	Malign histiyositozis	Malign histiyositozis
46.	475-13	Malign fibröz histiyositom	Trikoepitelyom	Trikoepitelyom
47.	91/13	Mezenkimal kökenli iyi huylu tümör	Perinörom	Perinörom
48.	295-14	Mezenkimal kökenli iyi huylu tümör	Granulasyon dokusu	---

49.	504-13	Mezenkimal kökenli iyi huylu tümör	Hemangiom	Mezenkimal kökenli iyi huylu tümör
50.	10-14	Mezenkimal kökenli iyi huylu tümör	Perivasküler duvar tümörü	Hemangioperisitom
51.	176/13	Mezenkimal kökenli kötü huylu tümör	Malign fibröz histiyositom	Malign fibröz histiyositom
52.	180/13	Mezenkimal kökenli kötü huylu tümör	Perivasküler duvar tümörü	Farklılaşmamış sarkom
53.	451-13	Mezenkimal kökenli kötü huylu tümör	Yumuşak dokunun dev hücreli sarkomu	Farklılaşmamış sarkom
54.	35-14	Mezenkimal kökenli kötü huylu tümör	Farklılaşmamış sarkom	Hemangioperisitom
55.	443-13	Mezenkimal kökenli kötü huylu tümör	Fibroepitelyal polip	---
56.	363-13	Mikzom	Mikzoid periferel sinir kılıf tümörü	Mikzoid periferel sinir kılıf tümörü
Kistik Oluşumlar				
57.	415-13	Epidermal inklüzyon kisti	Epidermoid kist	---
58.	53-13	Epidermal inklüzyon kisti	Epidermoid kist	---
Yangısal Lezyonlar				
59.	409-14	<i>Malessezia</i> dermatitisi	Epitelyotropik lenfoma (mycosis fungoides)	Histiyositom veya null lenfoma
60.	33-13	Yangısal reaksiyon	Papillom	Papillom
61.	79-14	Yangısal reaksiyon	Yassı hücreli karsinom	Yassı hücreli karsinom
62.	130-13	Yangısal reaksiyon	Sebaseöz hiperplazi	Sebaseöz hiperplazi
63.	446-13	Yangısal reaksiyon	Sebaseöz adenom	Sebaseöz adenom

64.	507-13	Yangısal reaksiyon	Alerjik tipte yangısal reaksiyon	---
65.	182/13	Yangısal reaksiyon	Nekrotik myozitis ile birlikte karışık tip yangısal reaksiyon	---
66.	401-13	Yangısal reaksiyon	Yassı hücreli karsinom	Yassı hücreli karsinom
67.	228-14	Yangısal reaksiyon	Karışık tip yangısal reaksiyon	---
68.	260-14	Yangısal reaksiyon	Karışık tip yangısal reaksiyon	---
69.	280-14	Yangısal reaksiyon	Purulent yangısal reaksiyon	---
70.	435-14	Yangısal reaksiyon	Hemorajik, purulent myozitis	---
71.	438-14	Yangısal reaksiyon	Kronik granümatöz yangısal reaksiyon	---

* --- işaretili olgularda immunohistokimyasal boyama yapılmamış, teşhis histopatolojik inceleme sonuçlarına göre konulmuştur.

Tanılar arasında uyumsuzluk gözlenen olgular koyu karakter ile yazılmıştır.

Tablo-11. Epitelyal tümörlere ait immunohistokimyasal boyama sonuçları ve konulan son tanımlar

No	Protokol No	Histopatolojik Tanı	Sitokeratin	Vimentin	Son Tanı
1	33-13	Papillom	+	-	Papillom
2	223-13	Papillom	+	-	Papillom
3	379-13	Papillom	+	-	Papillom
4	485-13	Papillom	+	-	Papillom
5	265-14	Papillom	+	-	Papillom
6	457-14	Perianal bez adenokarsinomu	+	-	Perianal bez adenokarsinomu
7	467-14	Perianal bez epitelyomu	+	-	Perianal bez epitelyomu
8	249-13	Sebaseöz adenom	+	-	Sebaseöz adenom
9	446-13	Sebaseöz adenom	+	-	Sebaseöz adenom
10	536-13	Sebaseöz adenokarsinom	+	+	Sebaseöz adenokarsinom
11	474-13	Sebaseöz epitelyom	+	-	Sebaseöz epitelyom
12	155-13	Trikoblastom	+	-	Trikoblastom
13	486-13	Trikoblastom	+	-	Trikoblastom
14	416-14	Trikoblastom	+	-	Trikoblastom
15	475-13	Trikoepitelyom	+	-	Trikoepitelyom
16	79-14	Yassı hücreli karsinom	+	-	Yassı hücreli karsinom
17	401-13	Yassı hücreli karsinom	+	-	Yassı hücreli karsinom

Tablo-12. Mezenkimal tümörlere ait immunohistokimyasal boyama sonuçları ve konulan son tanıları

No	Protokol	Histopatolojik Tanı	CD31	Des*	Melan-A	Nör*	S100	SK*	SMA*	SRA*	Vim*	Son Tanı
1	35-14	Farklılaşmamış sarkom	-	-	-	-	-	-	+	+	+	Hemangioperisitom
2	421-14	Fibrom	-	-	-	-	+	-	-	+	+	Rabdomiyom
3	400-13	Hemangiom	+	---	---	---	---	---	---	---	---	Hemangiom
4	504-13	Hemangiom	-	-	-	-	-	-	-	-	+	Mezenkimal kökenli iyi huylu tümör
5	363-13	Mikzoid periferel sinir kılıf tümörü	-	-	-	-	+	-	-	-	+	Mikzoid periferel sinir kılıf tümörü
6	91-13	Perinöroma	-	-	-	-	+	-	-	-	+	Perinöroma
7	10-14	Perivasküler duvar tümörü	-	-	-	-	+	-	-	-	+	Hemangioperisitom
8	316-14	Perivasküler duvar tümörü	-	-	-	-	-	-	-	-	+	Farklılaşmamış sarkom
9	180-13	Perivasküler duvar tümörü	-	-	-	-	-	-	-	-	+	Farklılaşmamış sarkom
10	451-13	Yumuşak dokunun dev hücreli sarkomu	-	-	-	-	-	-	-	-	+	Farklılaşmamış sarkom

* SK: Sitokeratin, Vim: Vimentin, Des: Desmin, SMA: Düz kas aktini, SRA: Sarkomerik aktin, Nör: Nörofilament

--- İmmunohistokimyasal inceleme yapılmadı.

Tablo-13. Yuvarlak hücreli tümörlere ait immunohistokimyasal boyama sonuçları ve konulan son tanıları*

No	Protokol	Histopatolojik Tanı	CD3	CD18	CD20	CD204	E-kaderin	Triptaz	Vimentin	Son Tanı
1	409-14	Epitelyotropik lenfoma	-	+	-	---	-	-	---	Histiyositom veya null lenfoma
2	289-14	Lenfoma	+	+	-	---	-	-	---	T lenfoma
3	27-13	Mastositom	---	---	---	---	---	+	---	Mastositom
4	95-13	Mastositom	---	---	---	---	---	+	---	Mastositom
5	97-13	Mastositom	---	---	---	---	---	-	---	Mastositom
6	122-13	Mastositom	---	---	---	---	---	+	---	Mastositom
7	222-13	Mastositom	---	---	---	---	---	+	---	Mastositom
8	150-14	Mastositom	---	---	---	---	---	+	---	Mastositom
9	240-14	Mastositom	---	---	---	---	---	+	---	Mastositom
10	502-13	Histiyositik sarkom	-	+	-	+	+	-	+	Hemofagositik histiyositik sarkom
11	142-14	Histiyositik sarkom	-	+	-	+	+	-	+	Hemofagositik histiyositik sarkom
12	241-14	Histiyositik sarkom	-	+	-	+	+	-	+	Hemofagositik histiyositik sarkom
13	167-13	Histiyositom	-	+	-	-	-	-	---	Histiyositom
14	394-13	Histiyositom	-	+	-	-	-	-	---	Histiyositom
15	431-13	Histiyositom	-	+	-	-	+	-	---	Histiyositom
16	258-14	Histiyositom	-	+	-	-	-	-	---	Histiyositom
17	176-13	Malign fibröz histiyositom	-	-	-	+	-	-	+	Malign fibröz histiyositom
18	72-14	Malign histiyositozis	-	+	-	+	+	-	+	Malign histiyositozis

* ---: Immunohistokimyasal inceleme yapılmadı.

4. Bulguların Karşılaştırılması

4.1. Sitolojik ve Histopatolojik Bulguların Karşılaştırılması

Sitolojik ve histopatolojik bulguların karşılaştırılmasında öncelikle tümöral, hiperplastik, kistik ve yangısal tanının doğruluğu, ikinci aşamada ise tümörün iyi/kötü huyluluk özelliğine göre doğruluk oranları belirlendi.

4.1.1. Tümöral ve Tümöral Olmayan Olguların Karşılaştırılmasında Sitolojik ve Histopatolojik İncelemeler Arasındaki Uyum Oranları

Sitolojik inceleme sonrasında kistik (n=2), yangısal (n=13) ve tümöral oluşum (n=56) tanısı konulan olguların histopatolojik inceleme sonrası tanıları kistik (n=2), yangısal (n=8), tümör benzeri/hiperplastik değişiklik (n=6) ve tümöral oluşum (n=55) şeklinde belirlendi.

Toplamda ele alındığında, beş olguda sitolojik olarak yangısal reaksiyon tanısı konulan örneklerin histopatolojik incelemeler sonrasında tümöral oluşum olduğu belirlendi. Bu olgularla ilgili olarak;

Sitolojik incelemede *Malessezia* dermatitisi tanılı bir olguda histopatolojik inceleme sonucunda epitelyotropik lenfoma tanısı konuldu. Sitolojik inceleme ile yangısal reaksiyon tanısı konulan dört olguda ise histopatolojik inceleme sonucunda tanılar papillom, yassı hücreli karsinom (n=2) ve sebaceöz adenom ile uyumlu bulundu.

Bunun yanısıra beş olguda sitolojik olarak tümöral tanı konulan örneklerin histopatolojik incelemeler sonucunda tümör benzeri/hiperplastik oluşum, bir olguda ise sitolojik olarak tümör tanısı konulmasına rağmen, histopatolojik inceleme sonucu olgunun yangısal reaksiyon olduğu görüldü. Bu olgular ile ilgili olarak;

Sitolojik olarak fibropapillom ve sarkom tanısı konulan iki olguya histopatolojik incelemeler sonucu fibroepitelyal polip tanısı konuldu. Sitolojik inceleme sonucu hemangiosarkom, mastositom ve mezenkimal kökenli iyi huylu tümör tanısı konulan üç olgu ise sırasıyla organize hematoma, fibröz hiperplazi ve granülasyon dokusu ile uyumlu bulundu. Sitolojik olarak adenokarsinom tanısı konulan bir olguda ise histopatolojik incelemeler sonucunda tanı kronik granümatöz yangısal reaksiyon olarak konuldu.

4.1.2. İstatistik Sonuçları

Tümöral ve tümöral olmayan olgularda sitolojik ve histopatolojik tanıların uyum oranını belirlemeye yönelik olarak veriler aşağıda belirtilmiştir (Tablo-14).

Tablo-14. Sitolojik ve histopatolojik tanılarına ait veriler (tümöral/tümöral olmayan)*

Sitolojik Tanı	Histopatolojik Tanı		
	Tümöral	Tümöral olmayan	Toplam
Tümöral	50 (DP)	6 (YP)	56
Tümöral olmayan	5 (YN)	10 (DN)	15
Toplam	55	16	71

*DP: Doğru pozitif, YP: Yanlış pozitif, YN: Yanlış negatif, DN: Doğru negatif

Bu verilerden yola çıkarak tümöral ve tümöral olmayan olguların sitolojik ve histopatolojik karşılaştırmalardaki sensitivite, spesifite, pozitif tahmin değeri, negatif tahmin değeri ve toplam doğruluk derecesi aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır:

Sensitivite (doğru pozitif oranı) = %90,9

Spesifite (doğru negatif oranı) = %62,5

Pozitif tahmin değeri (PTD) = %89,2

Negatif tahmin değeri (NTD) = %66,6

Toplam doğruluk derecesi = %84,5

4.4.1.2. İyi-Kötü Huyluluk Özelliğine Göre Olguların Karşılaştırılmasında Sitolojik ve Histopatolojik İncelemeler Arasındaki Uyum Oranları

İkinci aşamada tümörlerin iyi huylu ve kötü huylu tanılarının sitolojik ve histopatolojik olarak uyum oranını tespit etmeye yönelik veriler incelendi (Tablo-15). Bu karşılaştırmada bazı olgulardaki iyi huylu-kötü huylu ayrımının immunohistokimyasal boyamalar sonucunda ortaya konulması nedeniyle, sitoloji ile immunohistokimyasal boyamalar sonucu elde edilen tanıları kıyaslandı. Tümöral olmayan lezyonlar da iyi huylu oluşumlar içerisinde dahil edildi.

Tablo-15: Sitolojik ve histopatolojik tanılarına ait veriler (kötü huylu/iyi huylu ve tümöral olmayan)

Sitolojik Tanı	Histopatolojik Tanı		
	Kötü huylu	İyi huylu ve tümöral olmayan	Toplam
Kötü huylu	19 (DP)	6 (YP)	25
İyi huylu ve tümöral olmayan	6 (YN)	40 (DN)	46
Toplam	25	46	71

DP: Doğru pozitif, YP: Yanlış pozitif, YN: Yanlış negatif, DN: Doğru negatif

Bu verilerden yola çıkarak iyi huylu-kötü huylu lezyonların sitolojik ve histopatolojik/immunohistokimyasal tanıları arasında yapılan karşılaştırmadaki sensitivite, spesifite, pozitif tahmin değeri, negatif tahmin değeri ve toplam doğruluk derecesi aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır:

$$\text{Sensitivite (doğru pozitif oranı)} = \%76$$

$$\text{Spesifite (doğru negatif oranı)} = \%86,9$$

$$\text{Pozitif tahmin değeri (PTD)} = \%76$$

$$\text{Negatif tahmin değeri (NTD)} = \%86,9$$

$$\text{Toplam doğruluk derecesi} = \%83$$

4.1.3. Sitolojik İncelemede Konulan Tanısı Histopatolojik İncelemede Değişen Tümöral Olgular

Histopatolojik inceleme ile tümör olduğu anlaşılan 55 vakadan, yedi olguda sitolojik ve histopatolojik tanıların uyumlu olmadığı görüldü. Mezenkimal tümörlerin tanısında sitoloji ile tümörün alt tiplendirmesinin çoğunlukla mümkün olmaması nedeniyle sitolojik incelemede tümörün mezenkimal kökeninin ve karakterinin (iyi huylu/kötü huylu) doğru belirlenip belirlenmediği dikkate alındı. Uyum görülmeyen olgularla ilgili açıklamalar şu şekildedir:

Sitolojide malign fibröz histiyositom tanısı konulan iki olguda histopatolojik incelemeler sonucunda tanılar malign histiyositozis ve trikoepitelyom (piyogranulomatöz yangısal reaksiyon ile birlikte) olarak konuldu. Sitolojik inceleme sonucu trikoblastom tanısı konulan iki olguda histopatolojik inceleme sonucu tanılar perivasküler duvar tümörü ve sebaceöz epitelyom olarak belirlendi. Sitoloji ile hemangioperisitom, perianal bez adenomu ve melanositom tanısı konulan üç olguda ise histopatolojik tanılar sırasıyla fibrom, perianal bez epitelyomu ve malign melanom ile uyumlu bulundu.

4.2. Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal Bulguların Karşılaştırılması

İncelenen 17 adet epitelyal tümör olgusunun histopatolojik tanıları ile immunohistokimyasal boyamalar sonucunda konulan tüm tanıların uyumlu bulundu.

İncelenen 10 adet mezenkimal tümörün immunohistokimyasal boyamalar sonucundaki tanıların histopatolojik tanılarla yalnızca üç olguda uyumlu olduğu, yedi olguda ise farklılıklar bulunduğu belirlendi.

Yuvarlak hücre tümörlerinde (n=18) histopatolojik ve immunohistokimyasal incelemeler sonucu elde edilen tanıların tüm olgularda uyumlu olduğu görüldü.

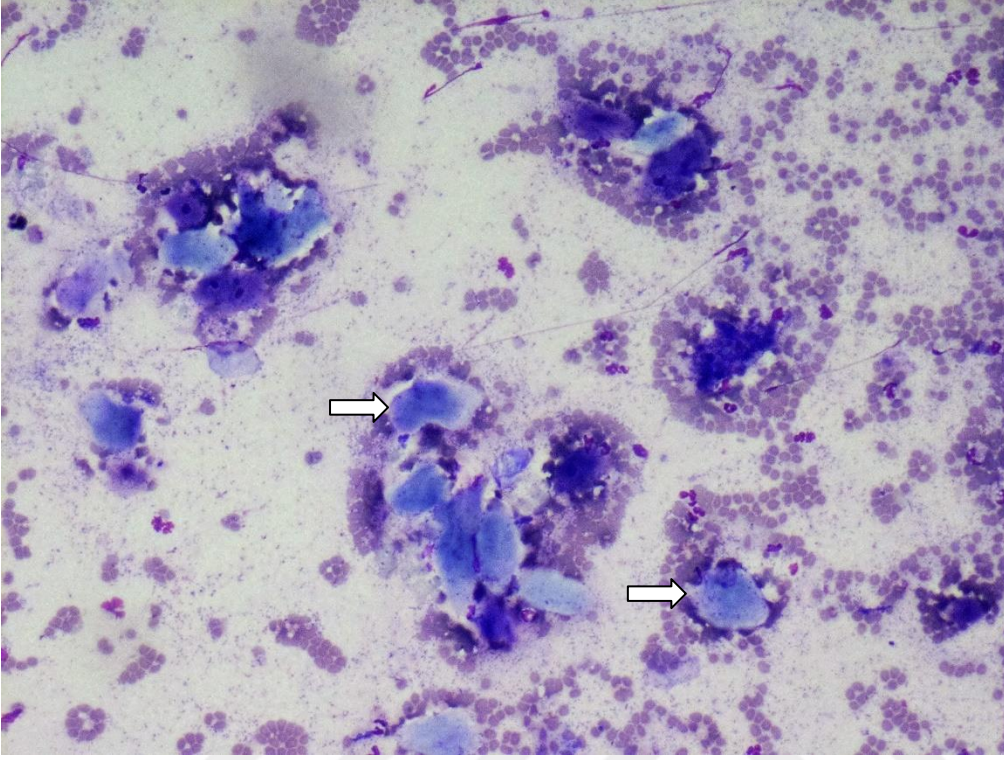
Toplam olarak ele alındığında 45 adet tümöral olguya immunohistokimyasal boyamalar uygulanmıştır. Altı lipom ve dört melanositik tümörde ise histopatolojik teşhis güvenli bulunduğu için immunohistokimyasal boyamaya gerek görülmemiştir. Boyamalar sonucunda elde edilen tanıların histopatolojik tanıları ile 39 olguda uyumlu olduğu, altı olguda ise tanıların farklılıklar bulunduğu belirlenmiştir. Bu olguların tümünün de mezenkimal kökenli tümörler olduğu görülmektedir. Bu olgularla ilgili açıklamalar şu şekildedir:

Sitolojik ve histopatolojik tanılar sırasıyla ele alındığında, farklılaşmış sarkom tanısı konulan olgu (35-14) hemangioperisitom olarak, fibrom tanısı konulan olgu (421-14) rabdomyom olarak, hemangiom tanısı konulan olgu (504-13) mezenkimal kökenli iyi huylu tümör olarak, perivasküler duvar tümörü tanısı konulan iki olgu farklılaşmamış sarkom (316-14 ve 180-13) olarak, yumuşak dokunun dev hücreli sarkomu tanısı konulan olgu da (451-13) farklılaşmamış sarkom olarak teşhis edilmiştir.

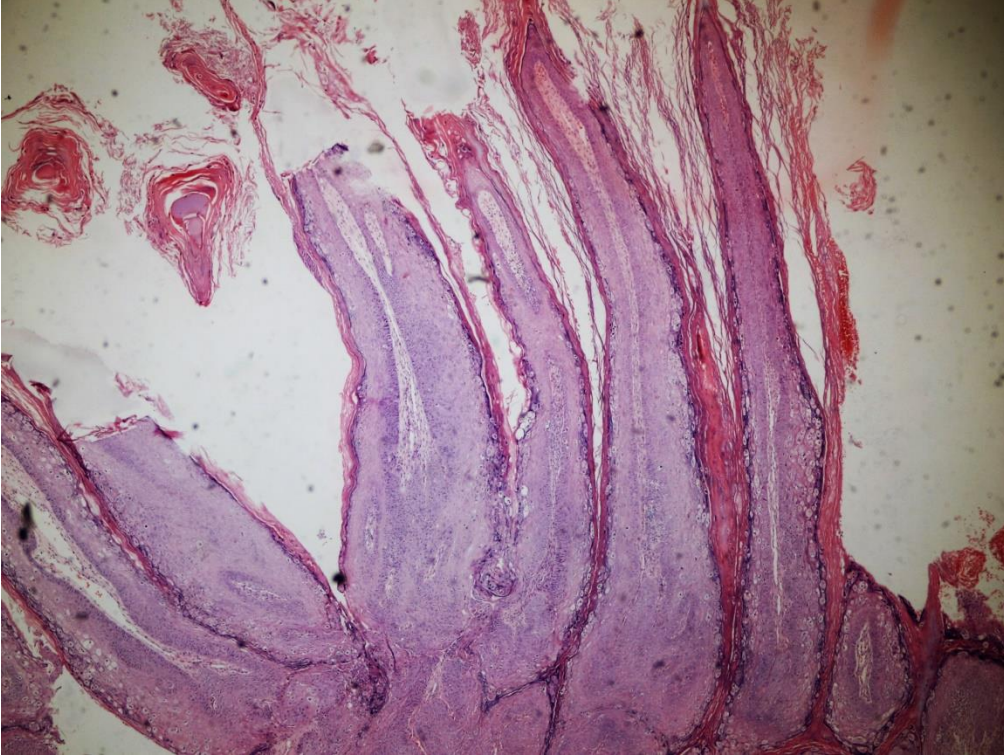
Sonuç olarak histopatolojik ve immunohistokimyasal tanılar arasındaki uyum oranı %86,6 olarak belirlenmiştir.



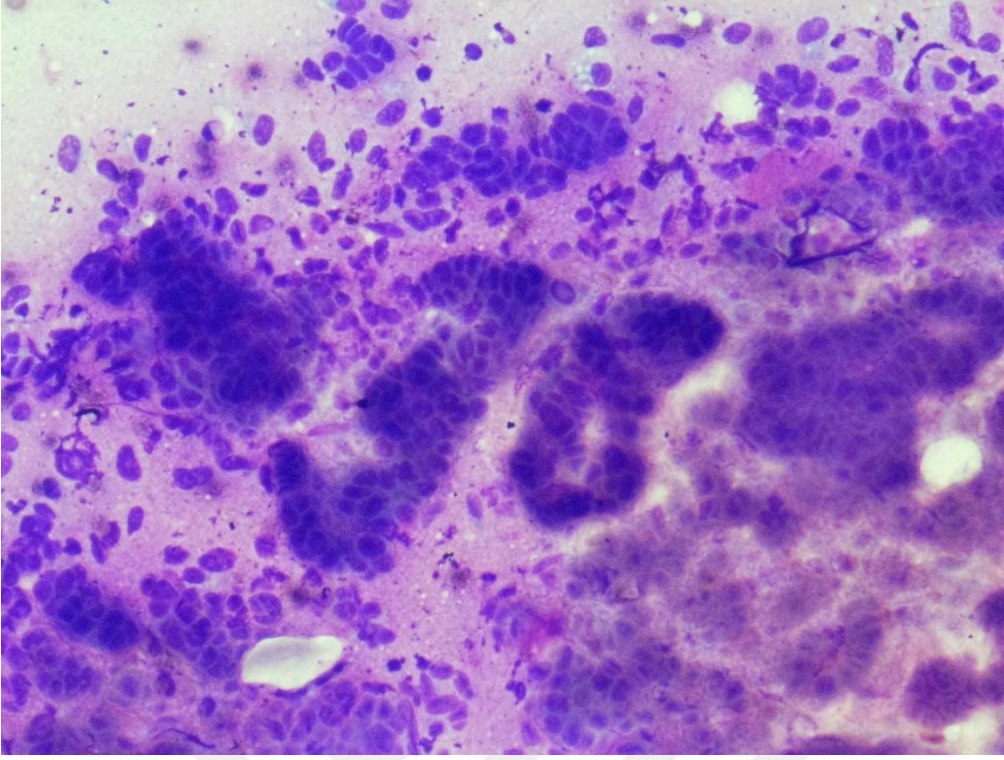
ŞEKİLLER



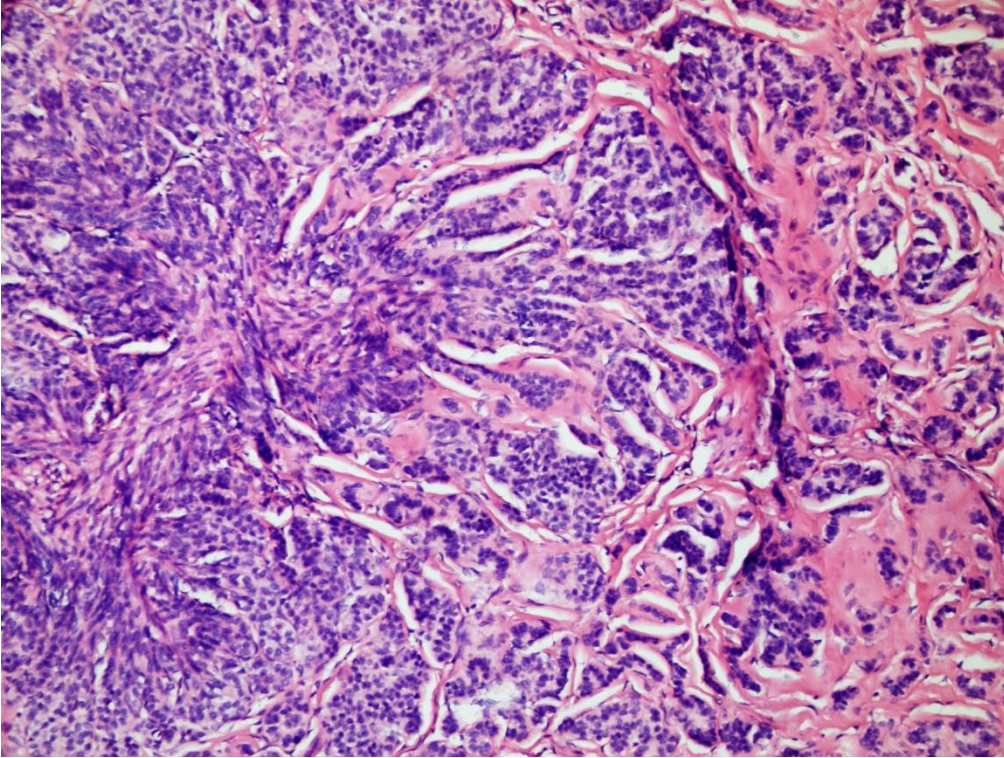
Şekil-1. Papillom (265-13), olgun keratinositlerin (oklar) sitolojik görünümü, Hemacolor, 100x.



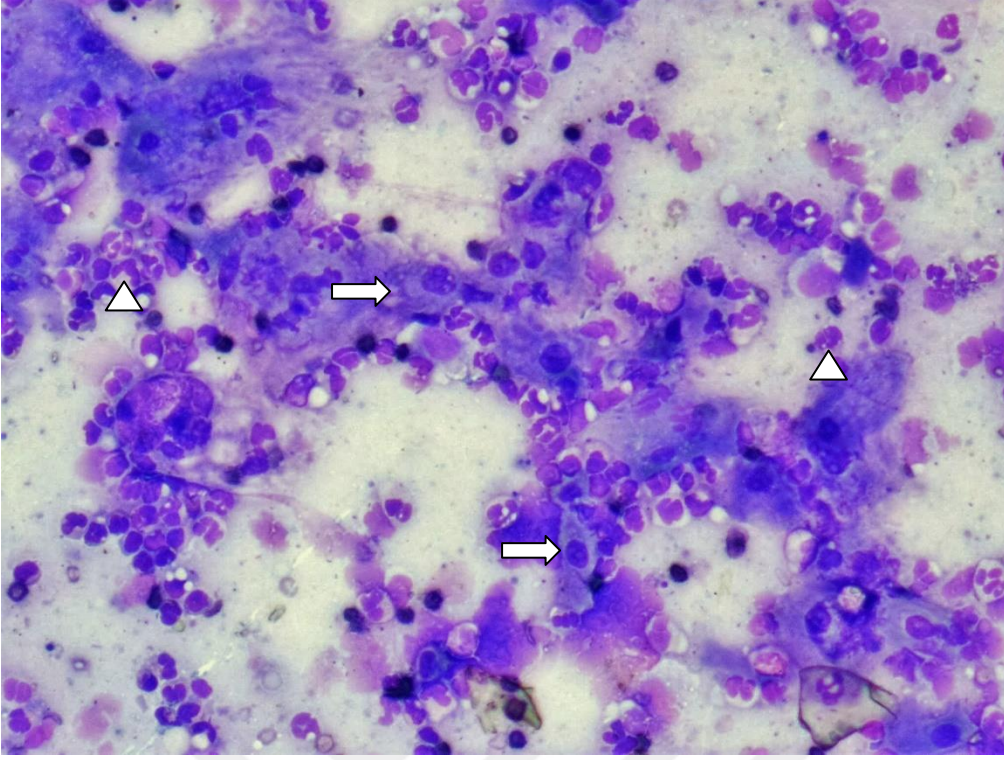
Şekil-2. Papillom (223-13), epitel katmanda papiller üremeler, Hematoksilen-Eozin, 40x.



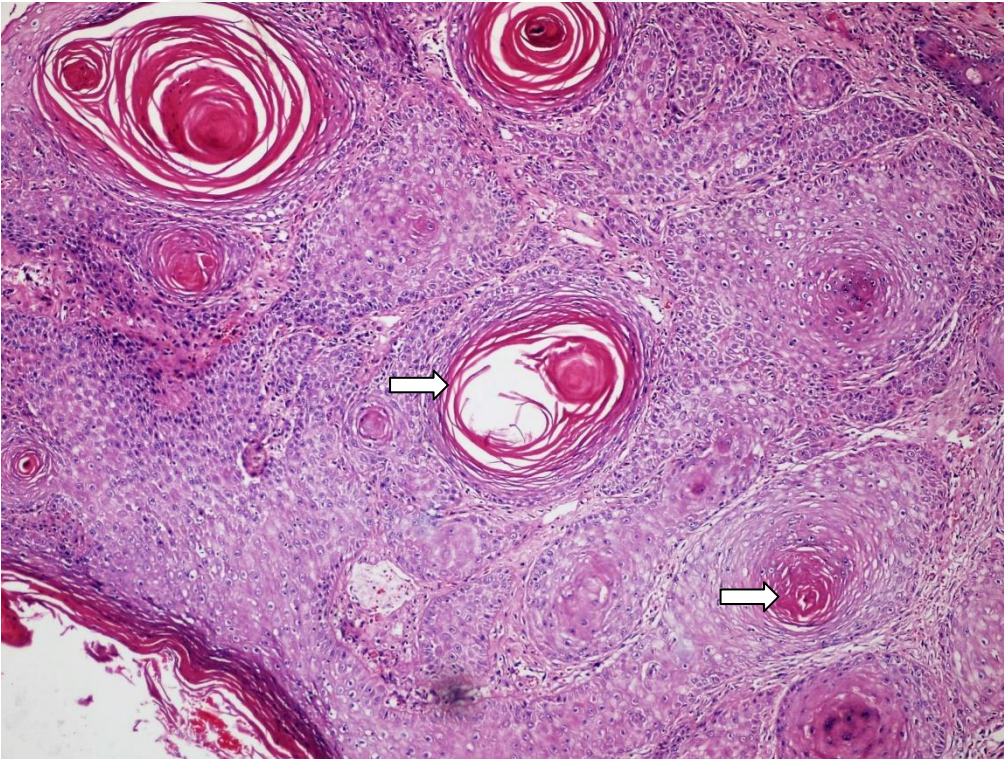
Şekil-3. Trikoblastom (486-13), çit şeklinde dizilim gösteren bazal hücrelerin sitolojik görünümü, Hemacolor, 200x.



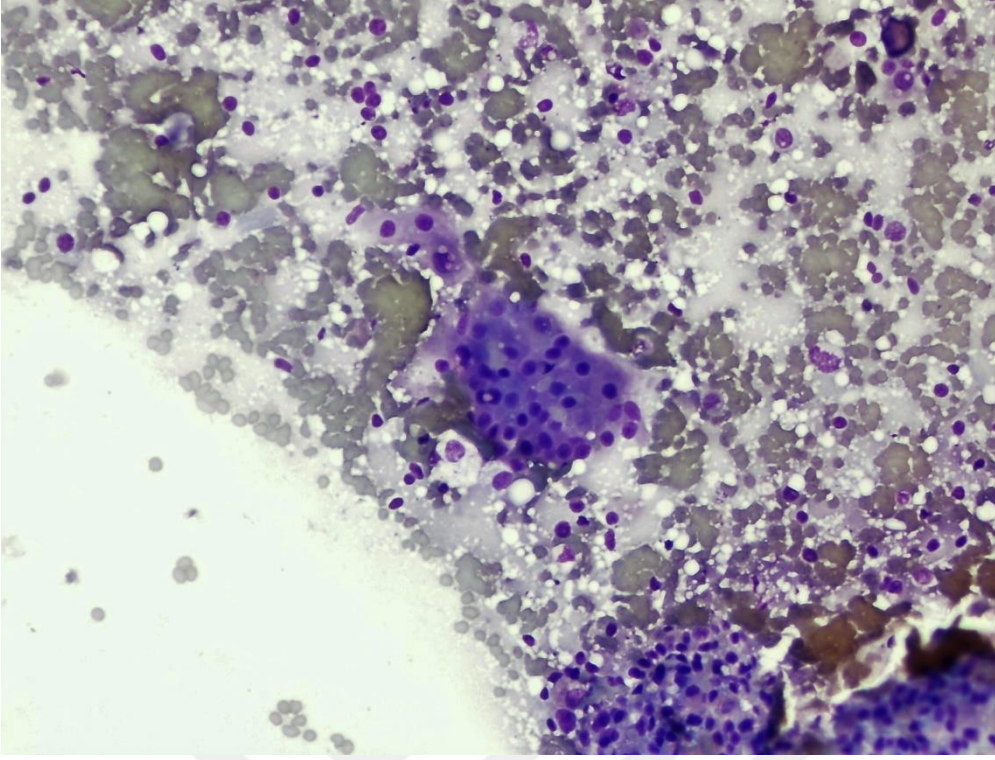
Şekil-4. Trikoblastom (416-13), tümöral bazal hücrelerin oluşturduğu medüzoid yapı, Hematoksilen-Eozin, 200x.



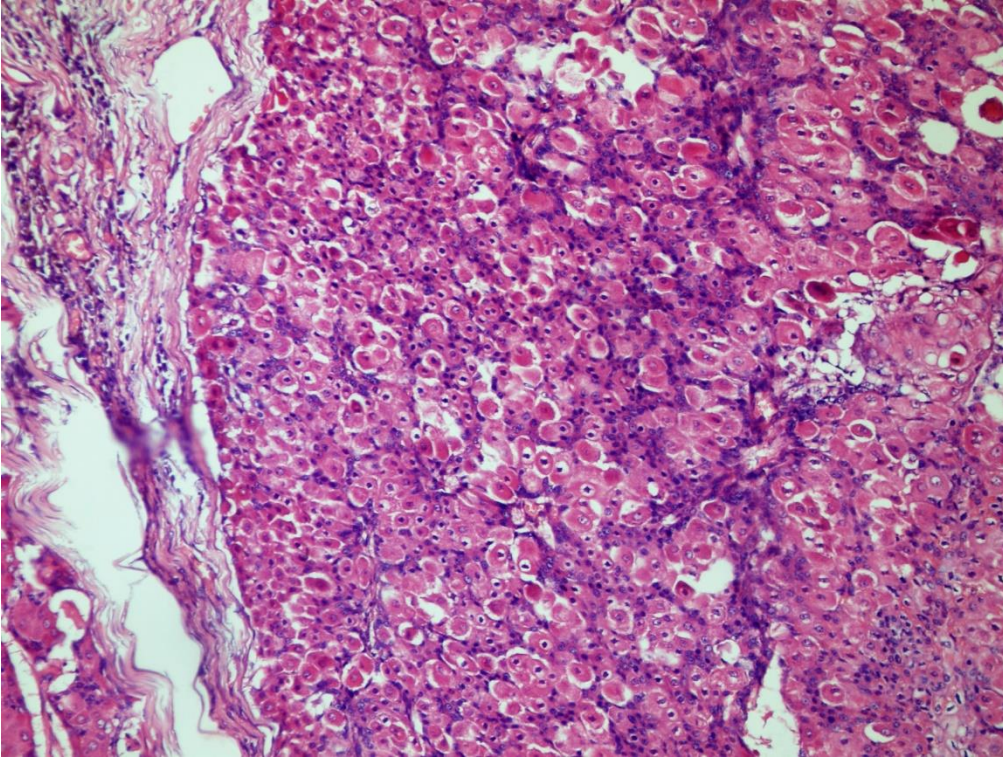
Şekil-5. Yassı hücreli karsinom (401-13), anizositozis ve anizokaryozis sergileyen epitel hücreleri (oklar) ile yangı hücreleri (ok başları), Hemacolor, 200x.



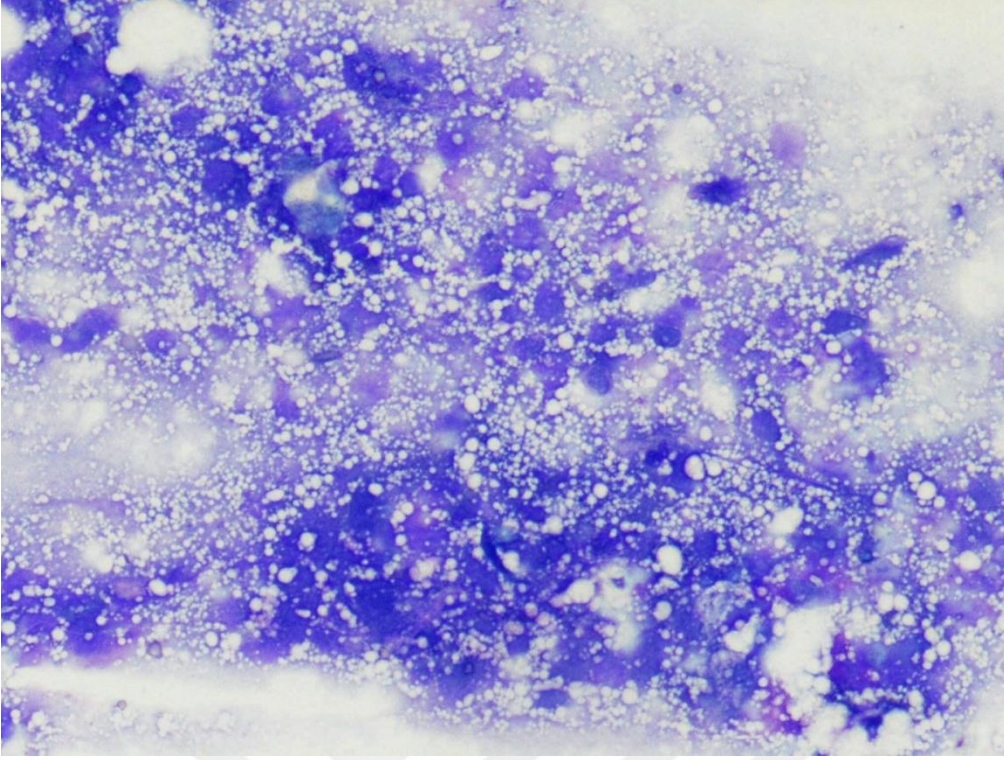
Şekil-6. Yassı hücreli karsinom (79-14), merkezi keratinleşme gösteren (keratin incisi) (oklar) epitel hücre üremeleri, Hematoksilen-Eozin, 100x.



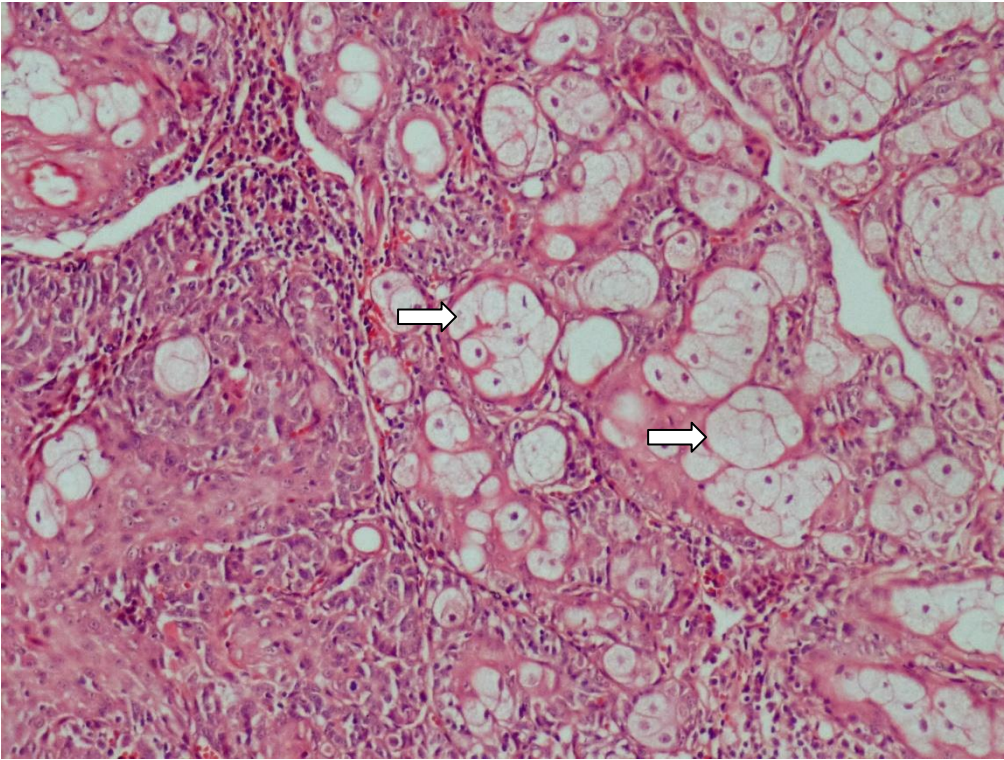
Şekil-7. Perianal bez epitelyom (467-14), kümeler şeklinde gözlenen poligonal şekilli epitel hücrelerinin sitolojik görünümü, Hemacolor, 200x.



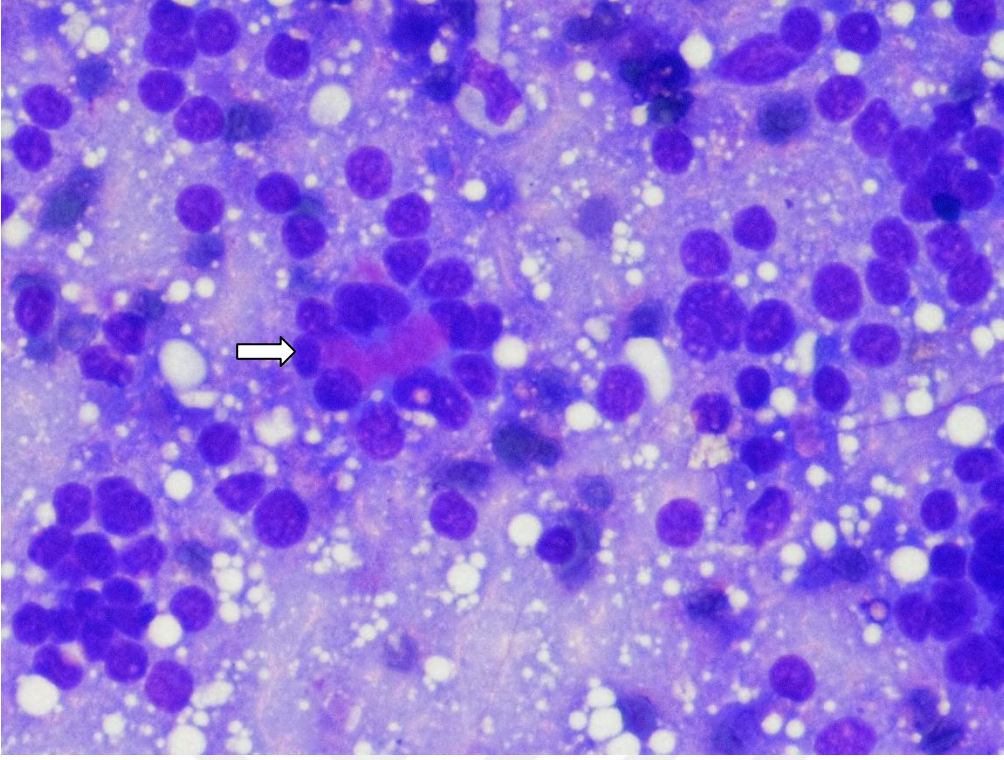
Şekil-8. Perianal bez epitelyom (467-14), orta dereceli atipi gösteren düzensiz tümöral epitel hücre proliferasyonları, Hematoksilen-Eozin, 200x.



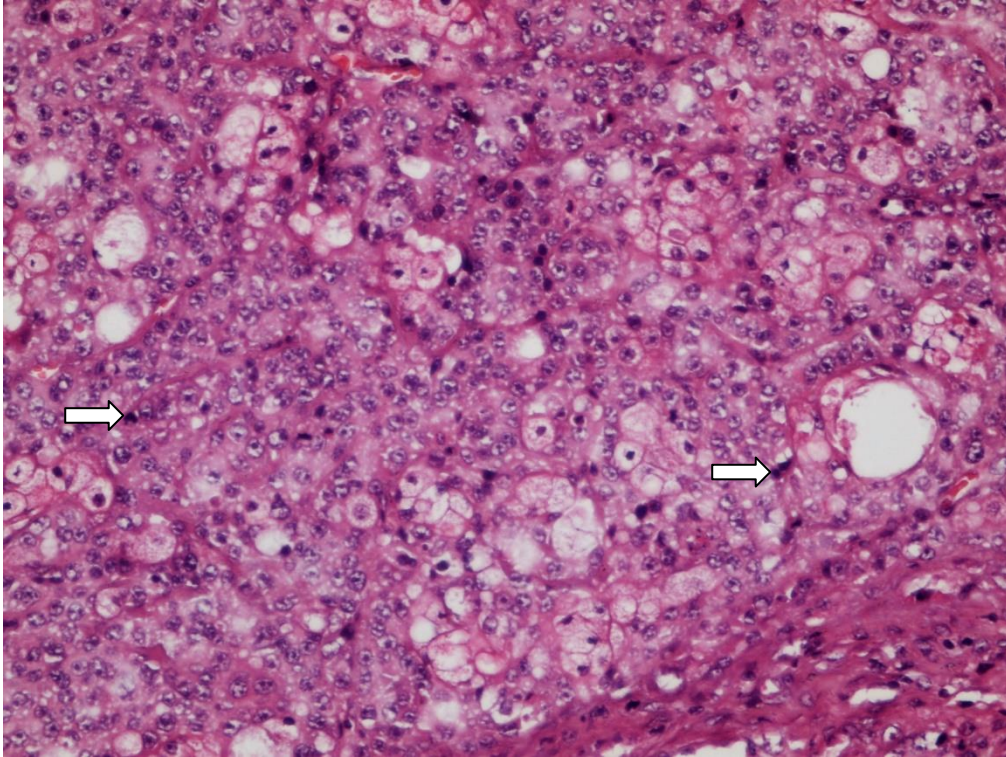
Şekil-9. Sebaseöz adenom (249-13), sitoplazmalarında çok sayıda vakuoller içeren, geniş bazofilik sitoplazmalı epitel hücreleri, Hemacolor, 200x.



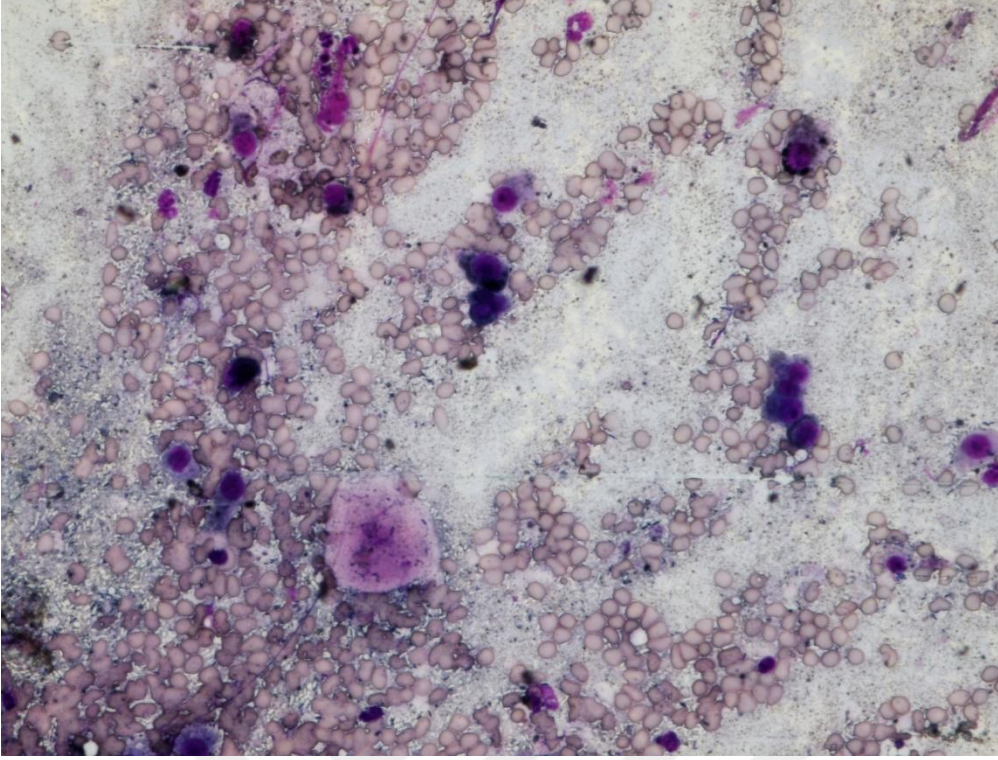
Şekil-10. Sebaseöz adenom (446-13), çok sayıda geniş vakuoller içeren sebaseöz epitel hücreleri (oklar), Hematoksilen-Eozin, 100x.



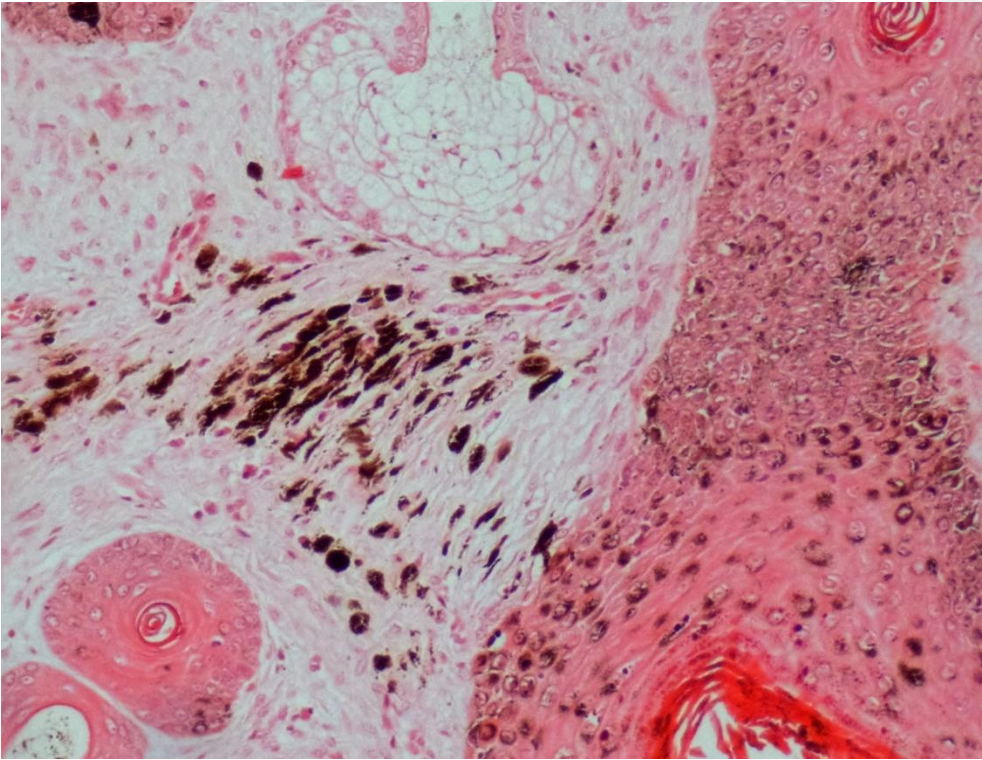
Şekil-11. Sebaseöz adenokarsinom (536-13), hafif derecede anizokaryozis gösteren ve ortasında salgı bulunan bez yapısı sergileyen, çok sayıda vakuollü, sınırları belirsiz sitoplazmaya sahip epitel hücreleri (ok), Hemacolor, 400x.



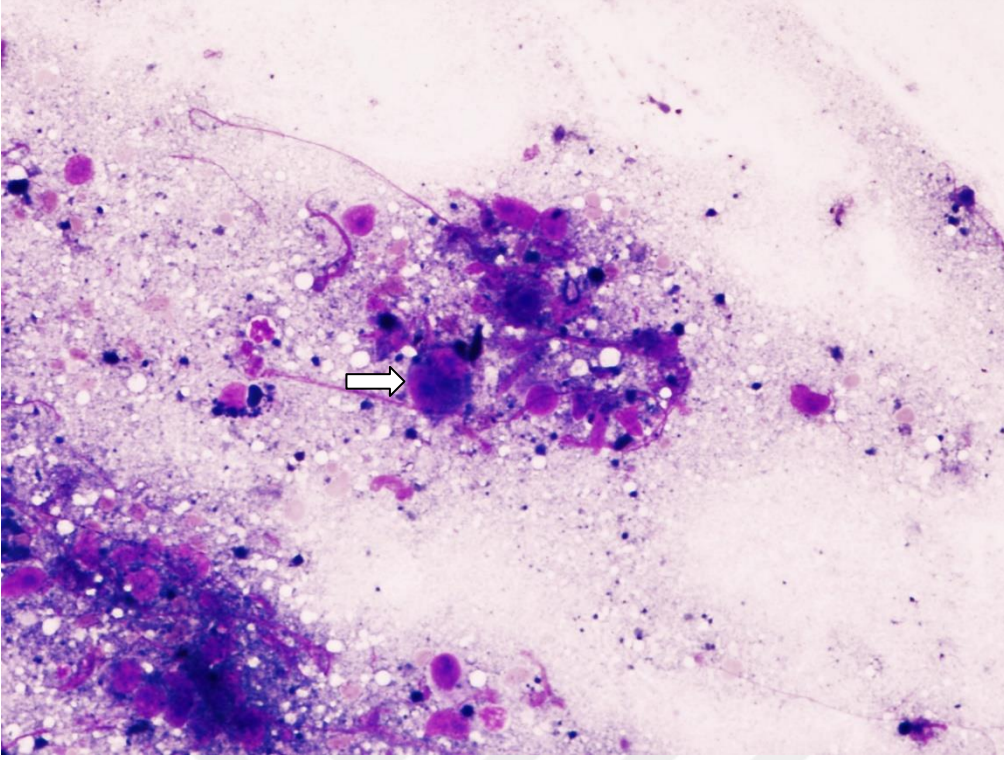
Şekil-12. Sebaseöz adenokarsinom (536-13), bazıları vakuoler sitoplazmaya sahip, çok sayıda mitotik figür (oklar) içeren atipik epitel hücreleri, Hematoksilen-Eozin, 200x.



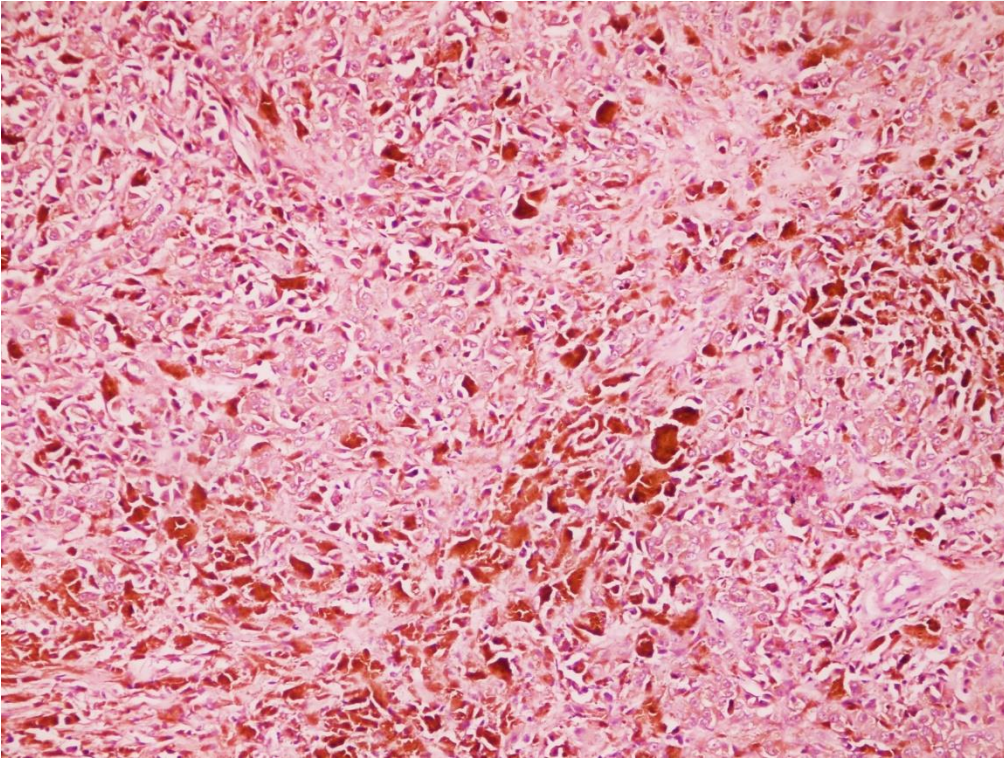
Şekil-13. Melanositom (50-14), sitoplazmalarında melanin pigmenti bulunan bir örnek melanositlerin sitolojik görünümü, Hemacolor, 200x.



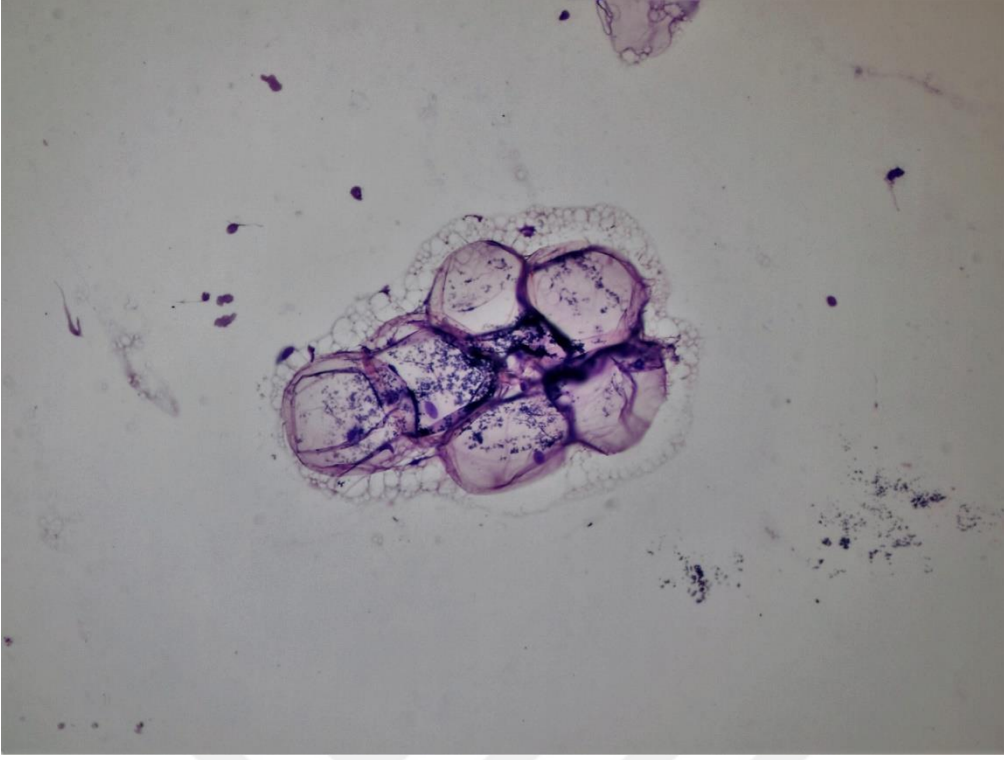
Şekil-14. Melanositom (457-13), kıl follikülleri epitellerinde ve çevresinde yoğunlaşmış melanosit artışı, Hematoksilen-Eozin, 200x.



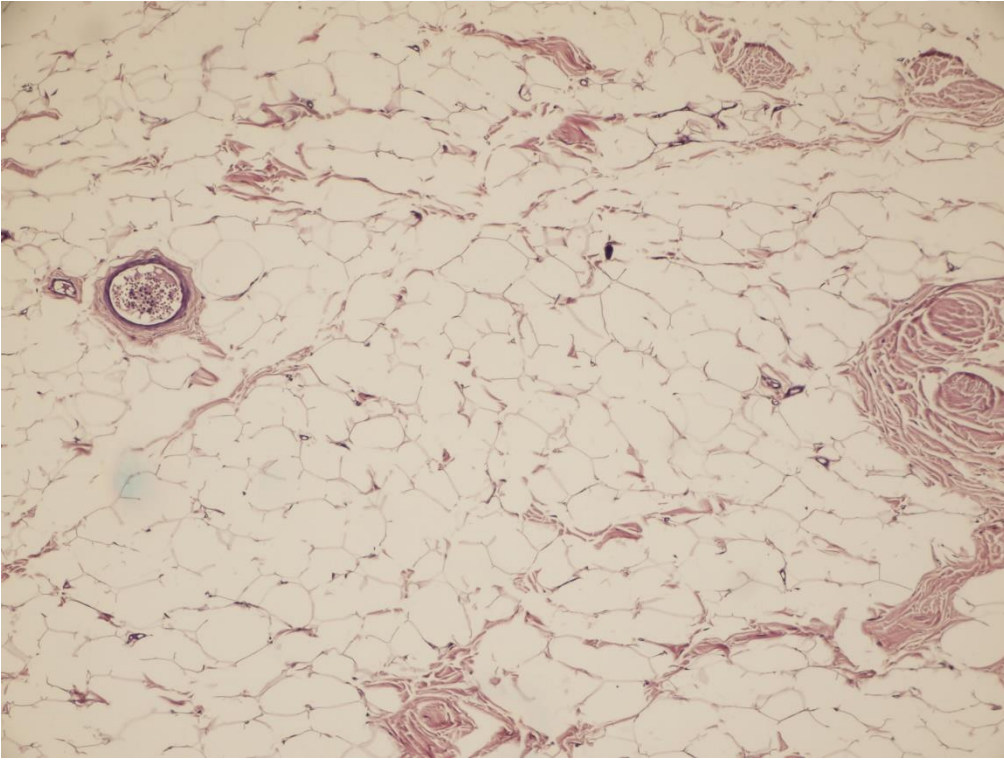
Şekil-15. Malign melanom (292-14), sitoplazmalarında az miktarda melanin pigmenti içeren, çekirdekleri belirgin, atipik melanositler, çift çekirdekli hücre (ok), Hemacolor, 200x.



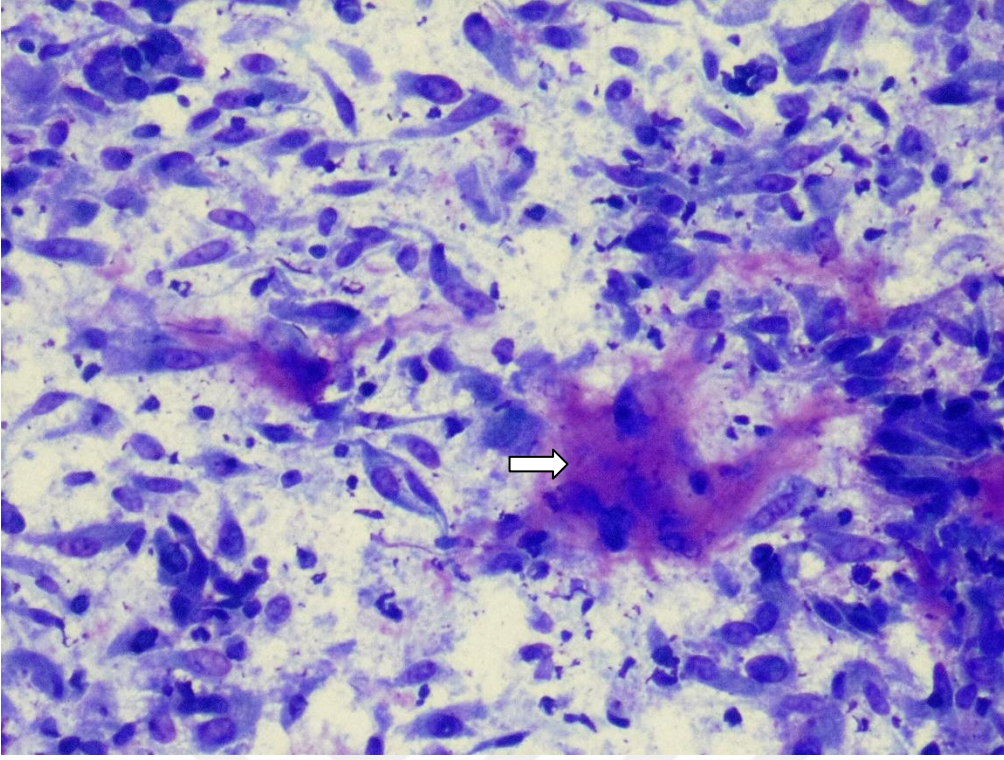
Şekil-16. Malign melanom (292-14), sitoplazmalarında melanin pigmenti içeren, pleomorfik melanositler, Hematoksilen-Eozin, 200x.



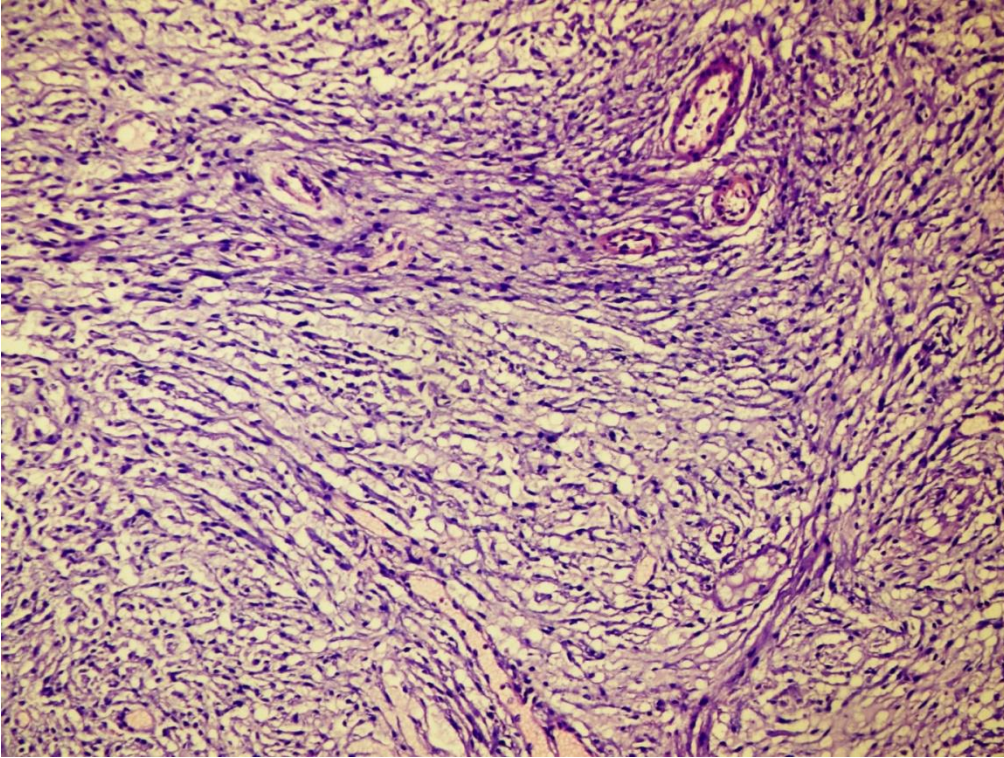
Şekil-17. Lipom (388-14), geniş berrak sitoplazmaya sahip, çekirdekleri periferik yerleşimli, çevresinde yağ birikimleri gözlenen lipositler, Hemacolor, 200x.



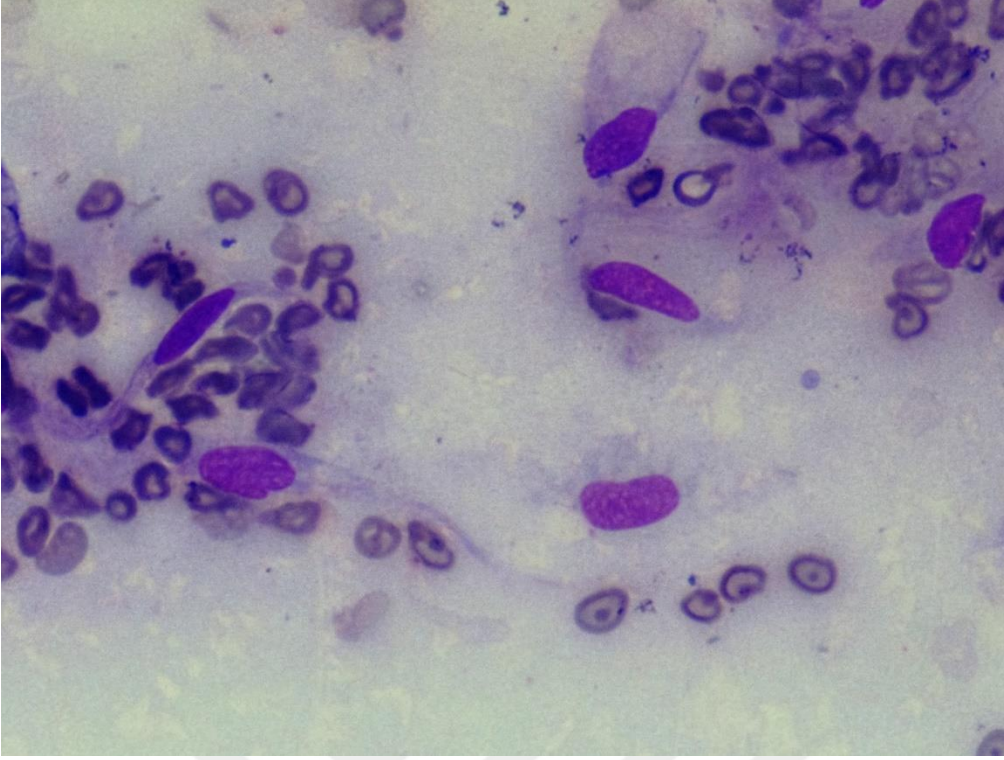
Şekil-18. Lipom (270-14), bal peteği görünümünde, berrak sitoplazmalı lipositler, Hematoksilen-Eozin, 100x.



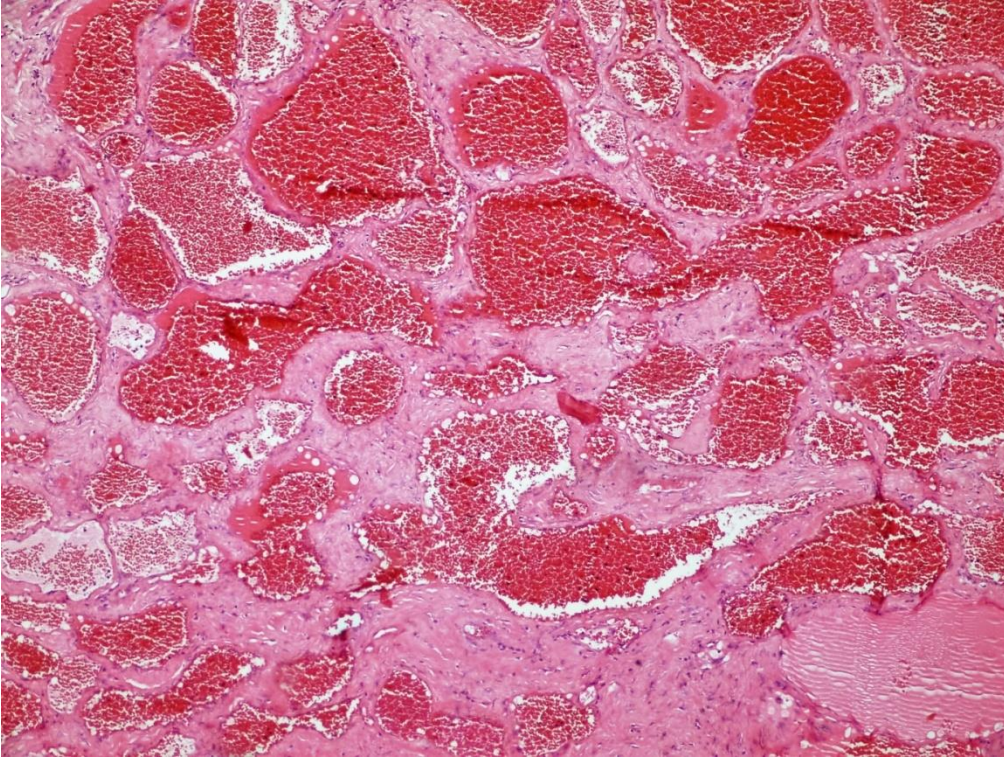
Şekil-19. Hemangioperisitom, belirgin çekirdekçikli, mekik şekilli atipik mezenkimal hücreler ile eozinofilik matriks (ok), Hemacolor, 200x.



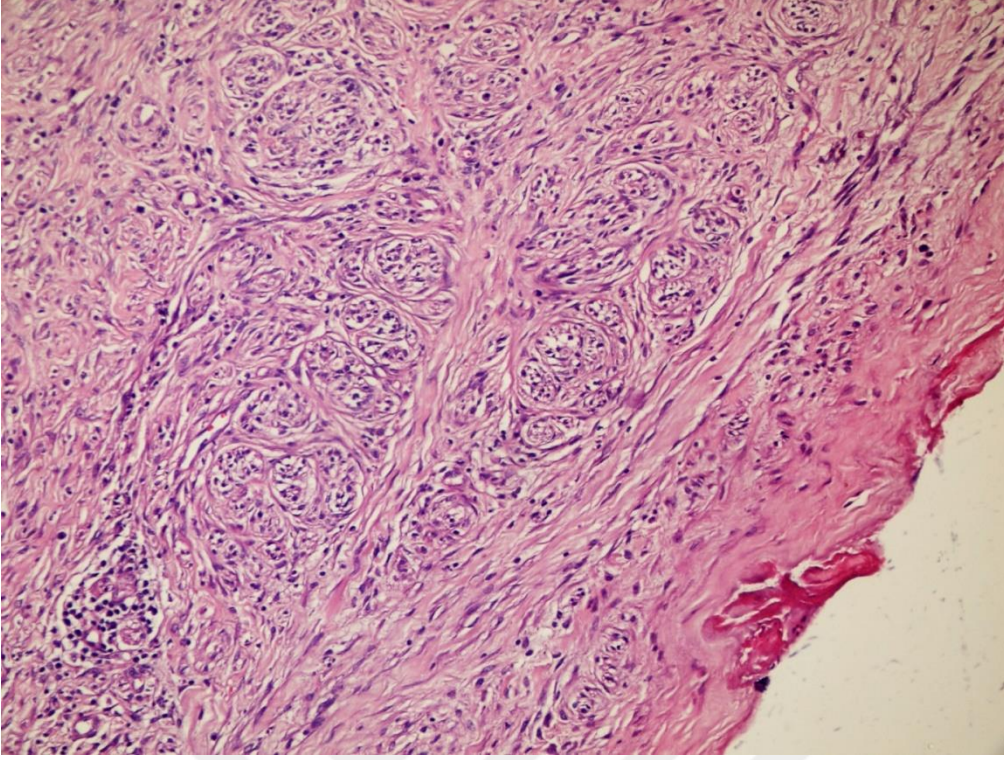
Şekil-20. Hemangioperisitom (10-14), damarlar çevresinde helezon yapıları oluşturan mezenkimal hücre üremeleri, Hematoksilen-Eozin, 200x.



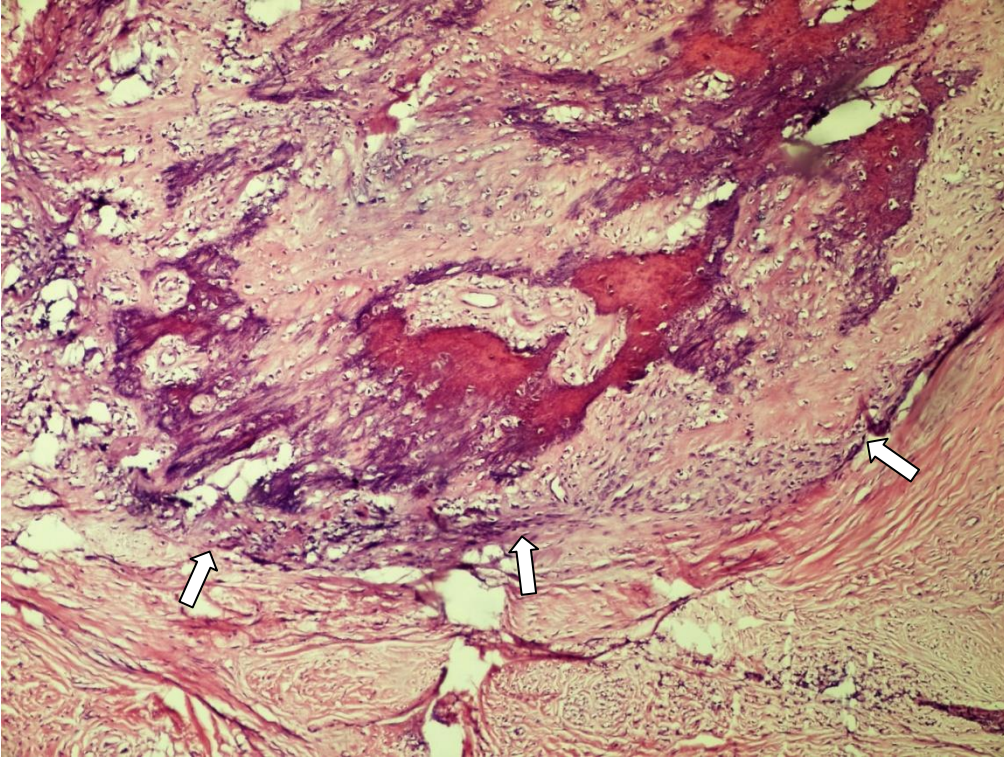
Şekil-21. Hemangiom (400-13), iğ şekilli sitoplazmaya sahip mezenkimal hücreler, Hemacolor, 400x.



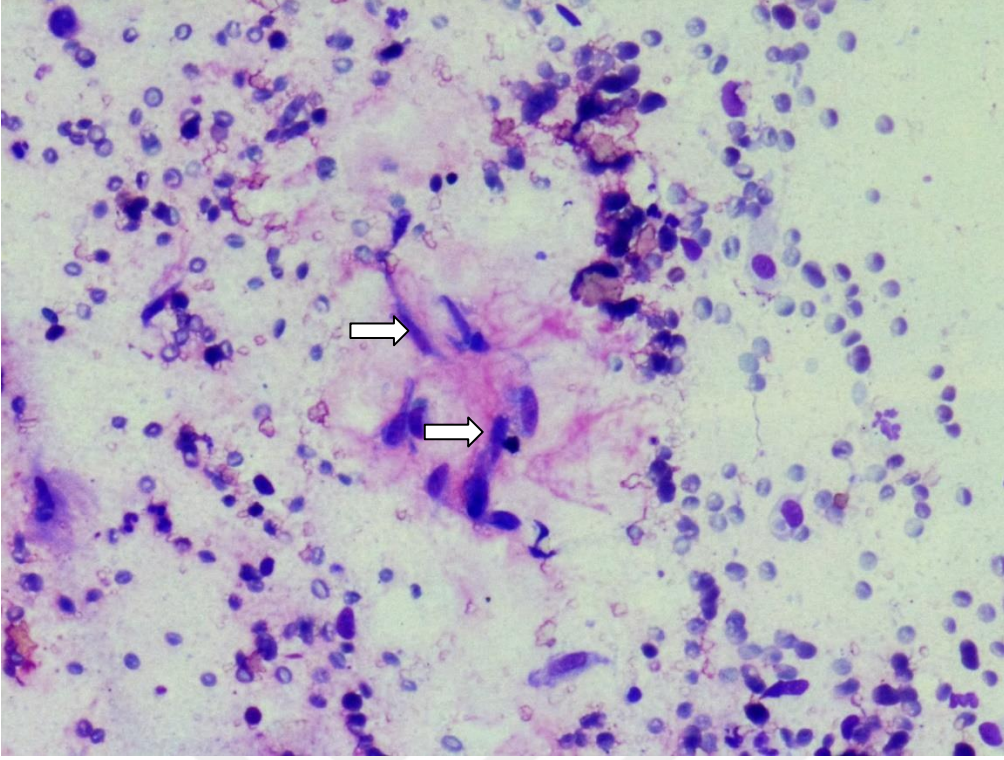
Şekil-22. Hemangiom (400-13), çok sayıda ve içleri eritrositler ile dolu kapillar damar oluşumları, Hematoksilen-Eozin, 100x.



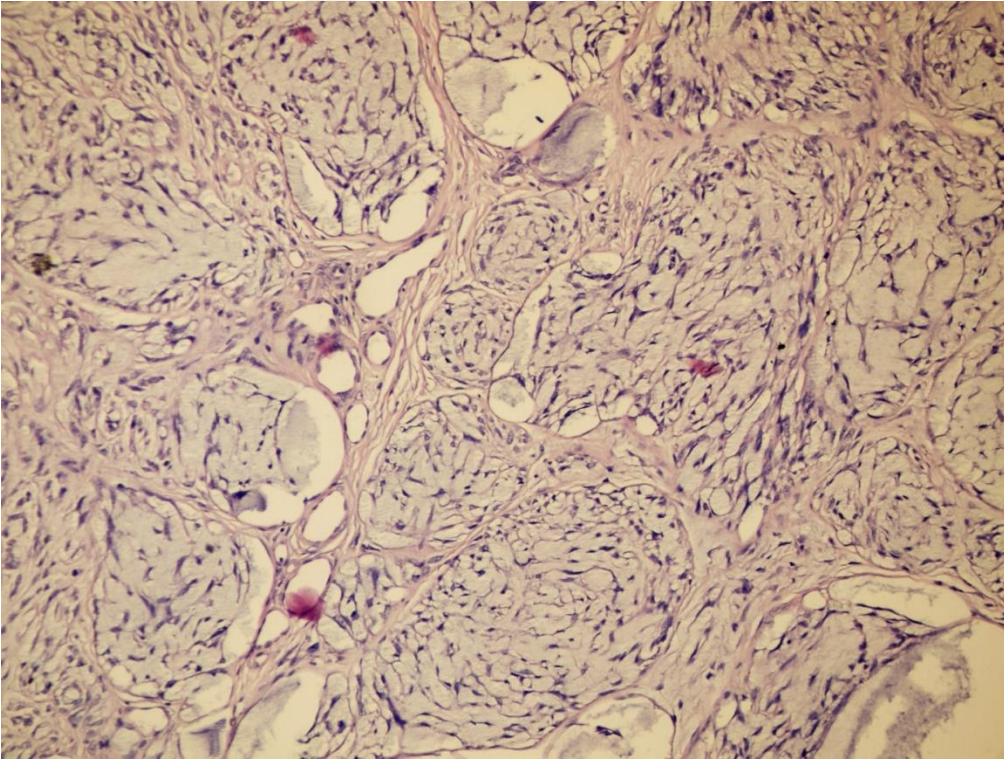
Şekil-23. Perinöroma (91-13), yoğun kollajen stromayla çevrili, sinir fasikülleri çevresinde helezon tarzında mezenkimal hücre üremeleri, Hematoksilen-Eozin, 200x.



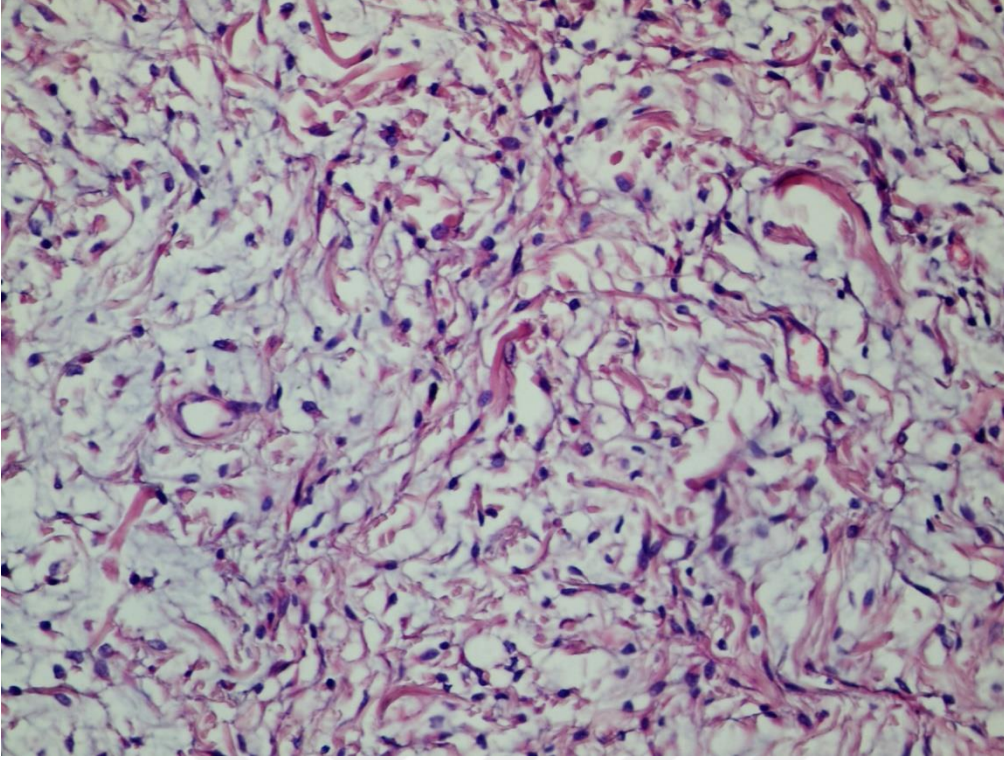
Şekil-24. Perinöroma (91-13), tümör dokusunda kıkırdak ve kemik metaplazisi (oklar), Hematoksilen-Eozin, 100x.



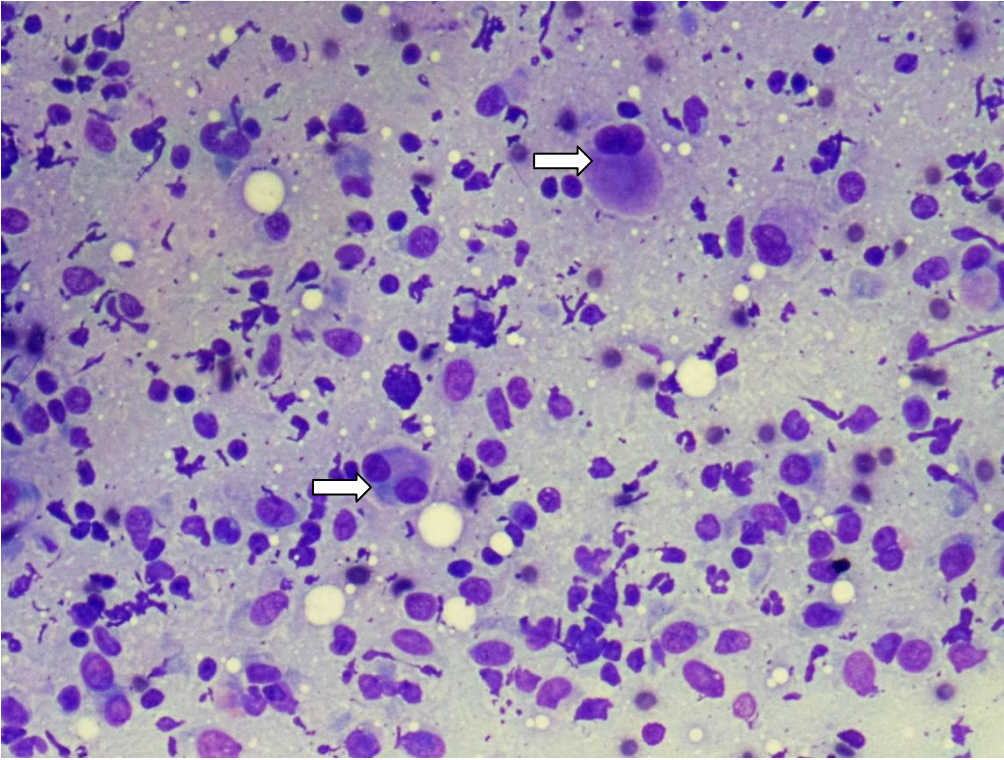
Şekil-25. Mikzoid periferel sinir kılıf tümörü (363-13), eozinofilik materyal üzerinde yer alan iğ Şekilli mezenkimal hücreler (oklar), Hemacolor, 200x.



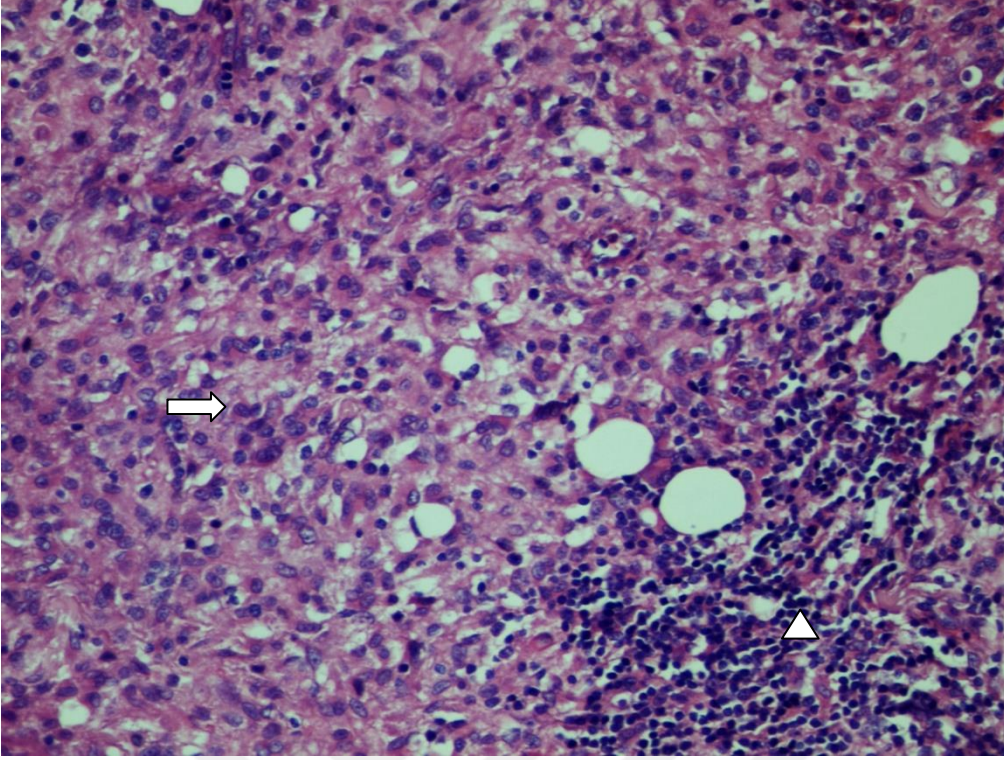
Şekil-26. Mikzoid periferel sinir kılıf tümörü (363-13), fasiküller oluşturan, hafif bazofilik sitoplazmik materyal içeren mezenkimal hücre proliferasyonları, Hematoksilen-Eozin, 200x.



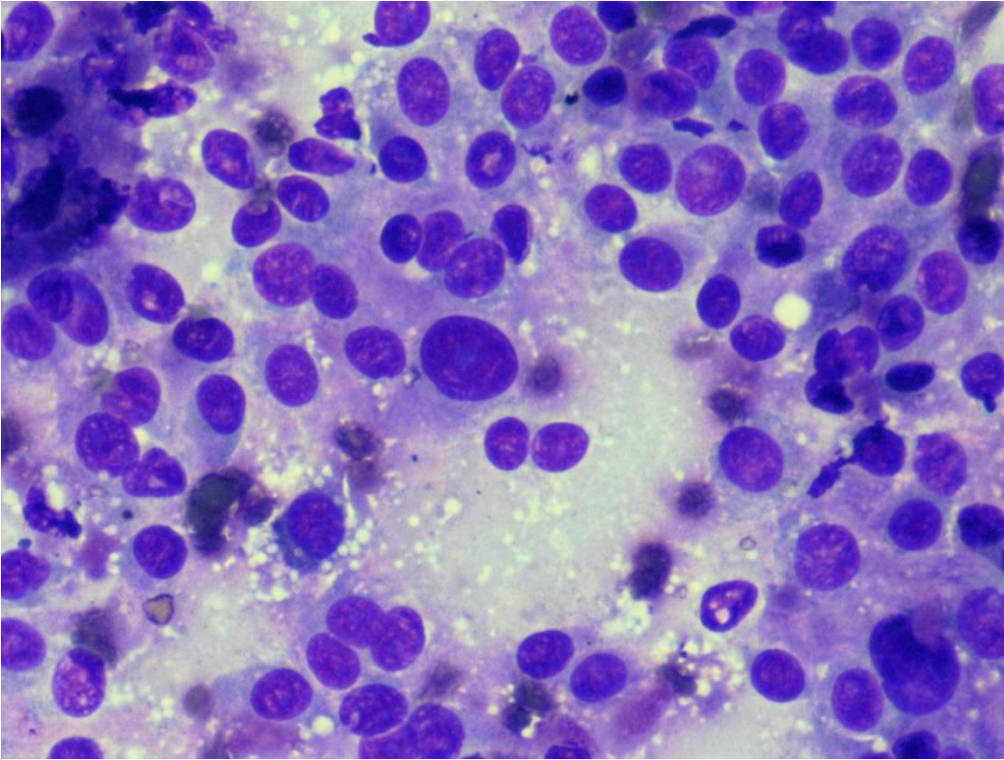
Şekil-27. Rabdomiyom (421-14), mikzoid stroma ve iğ şekilli, eozinofilik sitoplazmalı mezenkimal hücreler, Hematoksilen-Eozin, 400x.



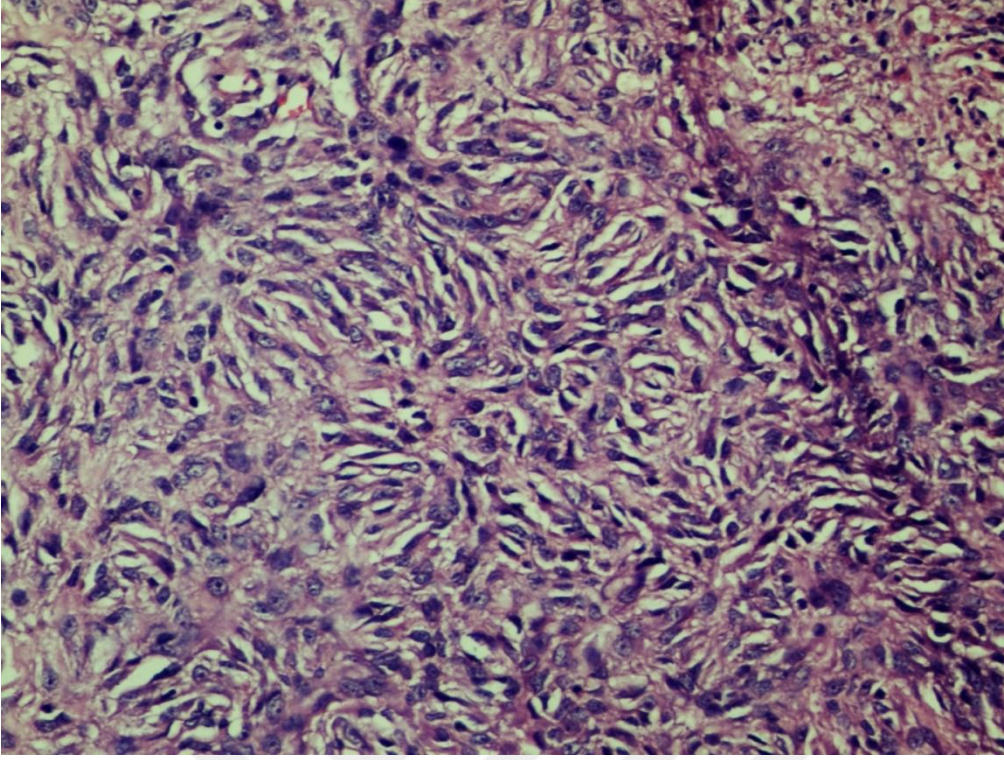
Şekil-28. Malign fibröz histiyositom (176-13), atipik, dar sitoplazmalı, çift çekirdeklilik gösteren hücreler (oklar), Hemacolor, 200x.



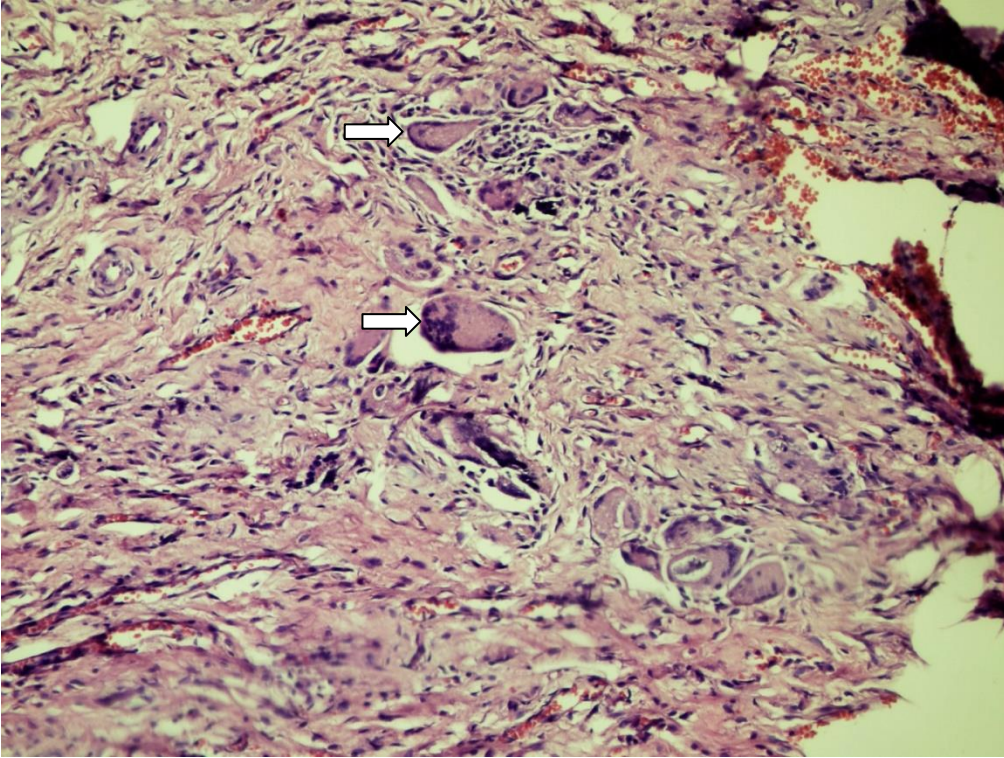
Şekil-29. Malign fibröz histiyositom (176-13), mekik şekilli atipik mezenkimal hücre üremeleri (ok) ve lenfosit infiltrasyonları (ok başı), Hematoksilen-Eozin, 400x.



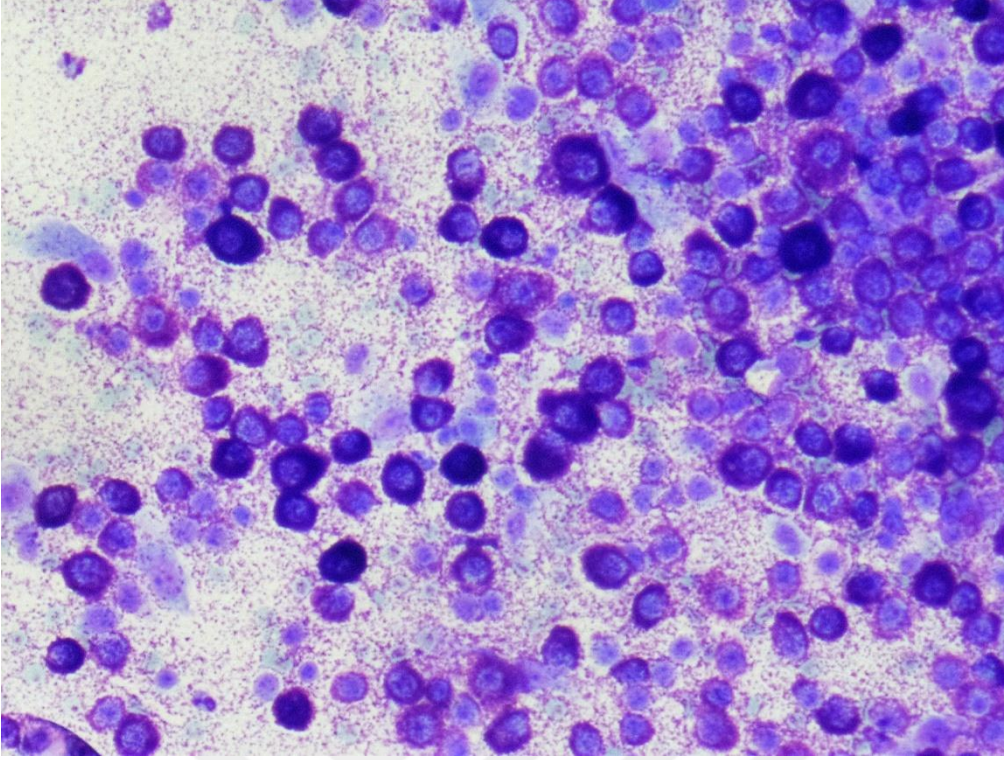
Şekil-30. Farklılaşmamış sarkom, sitoplazmik sınırları belirsiz, belirgin anizokaryozis gösteren mezenkimal hücreler, Hemacolor, 400x.



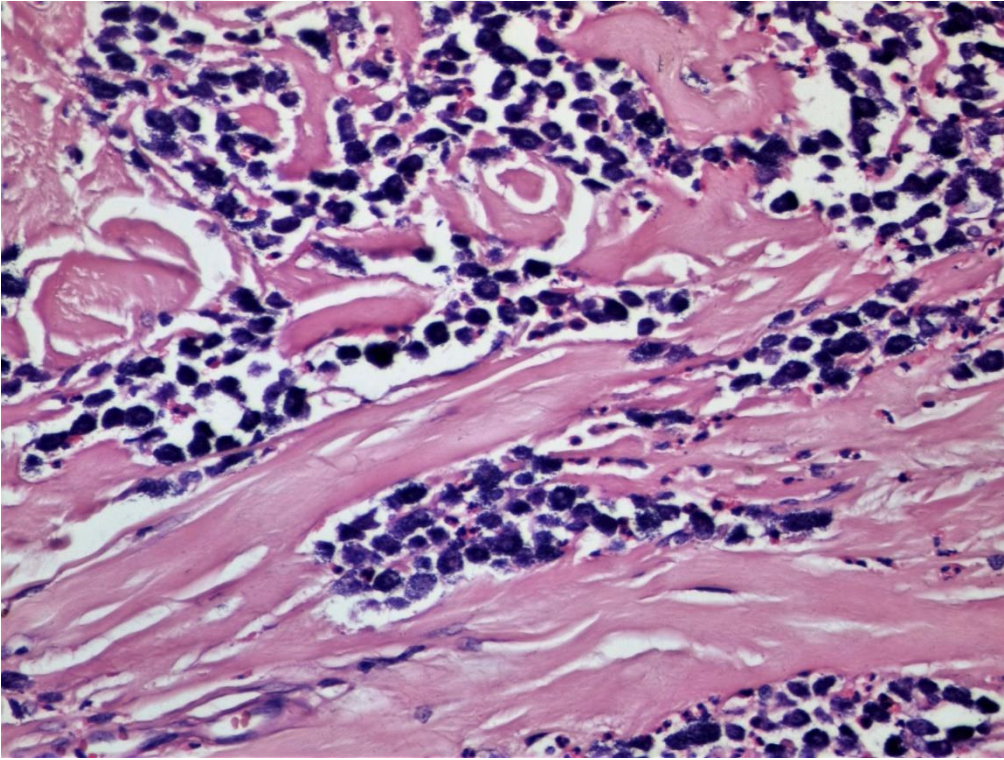
Şekil-31. Farklılaşmamış sarkom, iç içe geçmiş atipik mezenkimal hücre üremeleri, Hematoksilen-Eozin, 400x.



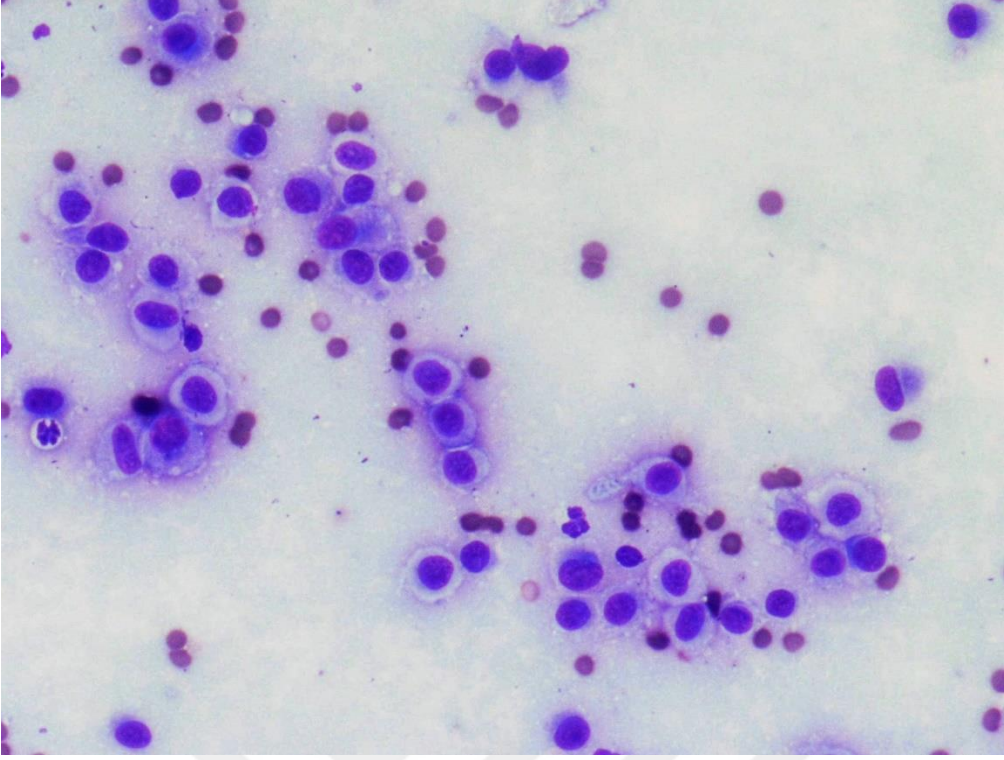
Şekil-32. Farklılaşmamış sarkom (451-13), mekik şekilli atipik hücre üremeleri ve çok çekirdekli tümör tipi dev hücreleri (oklar), Hematoksilen-Eozin, 200x.



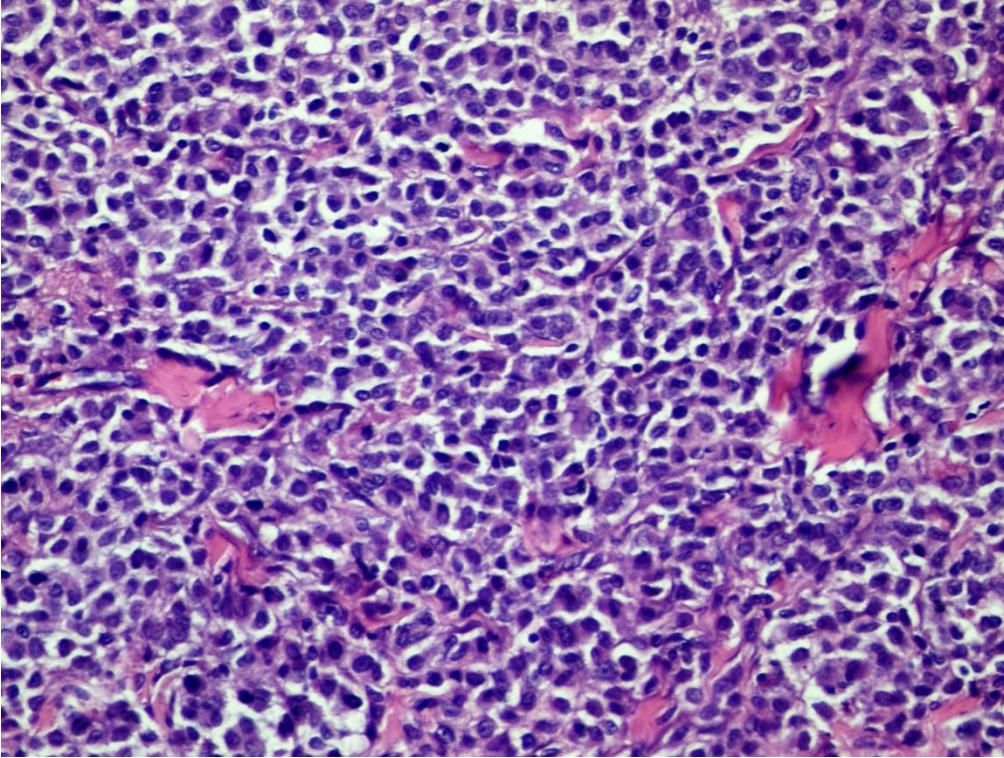
Şekil-33. Mastositom (240-14), sitoplazmik yoğun bazofilik granüller içeren mast hücreleri, Hemacolor, 200x.



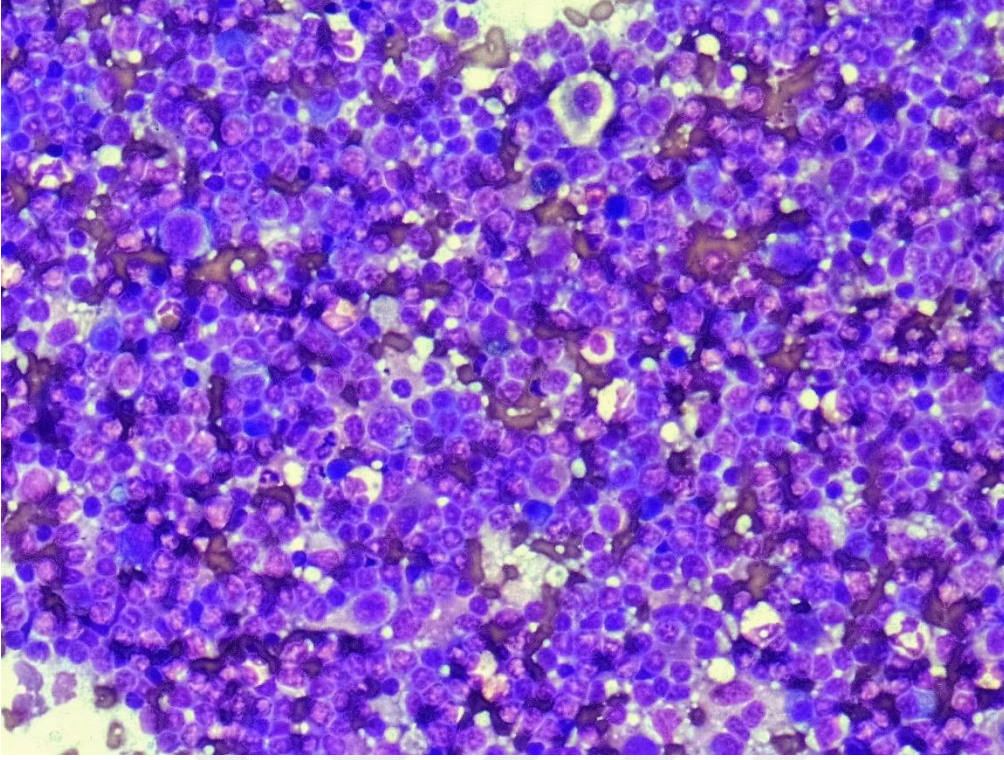
Şekil-34. Mastositom (240-14), dermiste kollajen doku içerisine infiltre olmuş bazofilik sitoplazmalı mast hücreleri, Hematoksilen-Eozin, 400x.



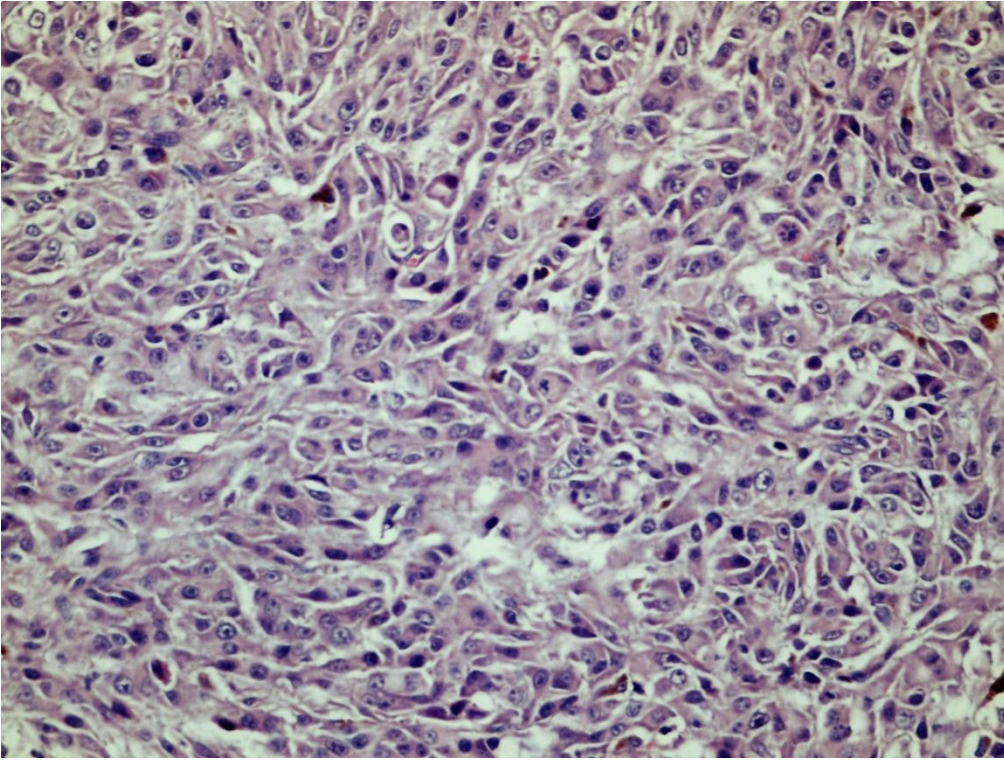
Şekil-35. Histiyoitom (431-13), belirgin, gri sitoplazmalı yuvarlak-oval şekilli hücreler, Hemacolor, 200x.



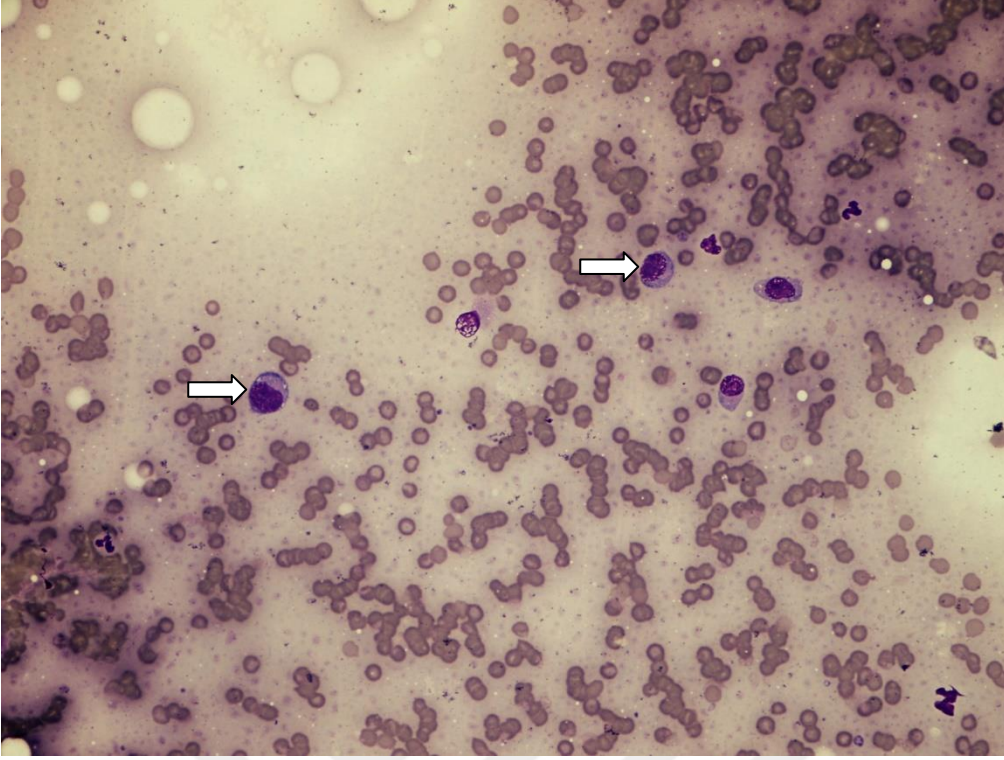
Şekil-36. Histiyoitom (431-13), belirgin sitoplazmalı, dermiste solid alanlar şeklinde gözlenen yoğun yuvarlak hücre üremeleri, Hematoksilen-Eozin, 400x.



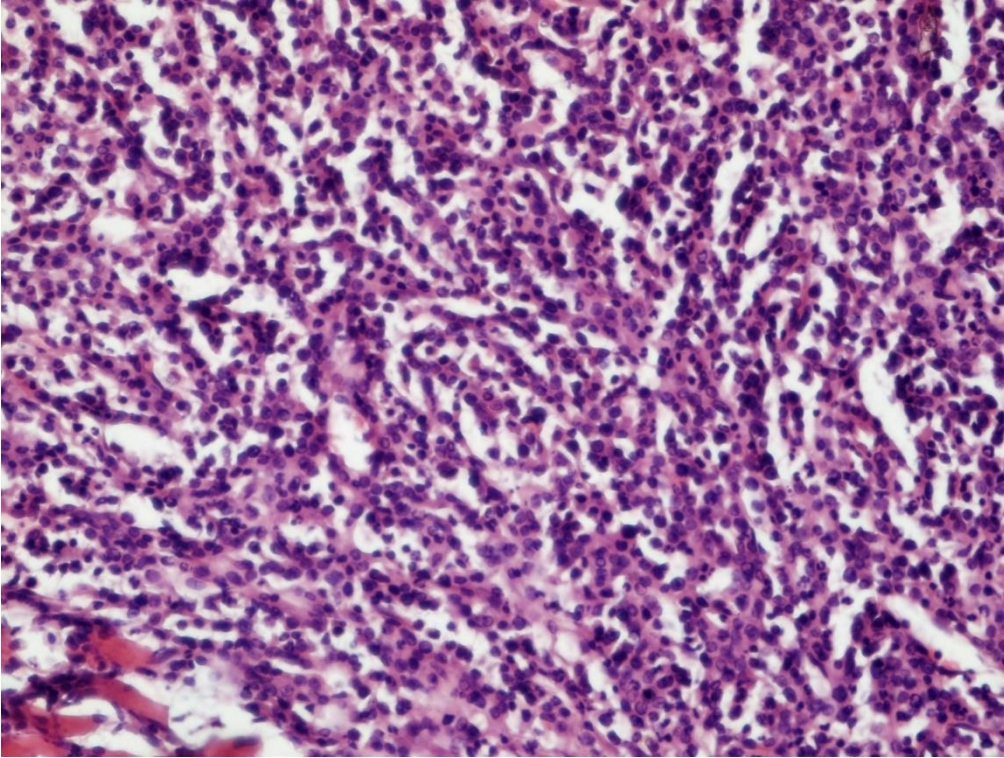
Şekil-37. Histiyoitik sarkom (502-13), yuvarlak-oval şekilli, bir ve birden fazla çekirdekçiğe sahip, belirgin anizokaryozis sergileyen tümöral hücreler, Hemacolor, 200x.



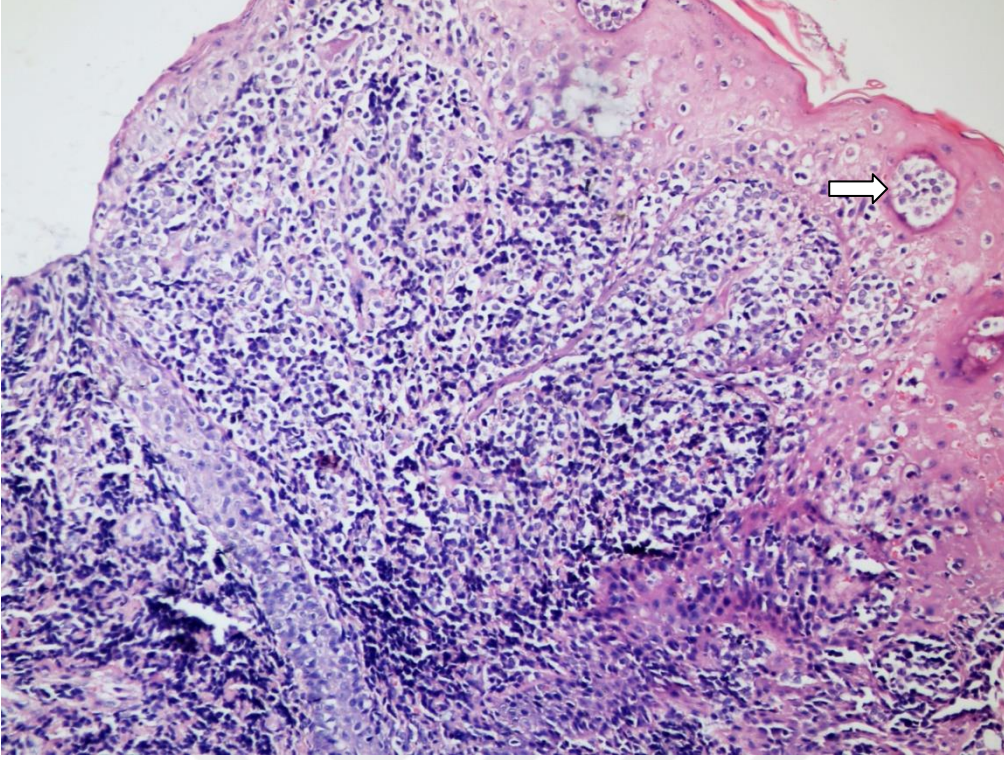
Şekil-38. Histiyoitik sarkom (502-13), belirgin sitoplazmalı, yuvarlak-oval ve mekik şekilli atipik tümöral hücreler, Hematoksilen-Eozin, 400x.



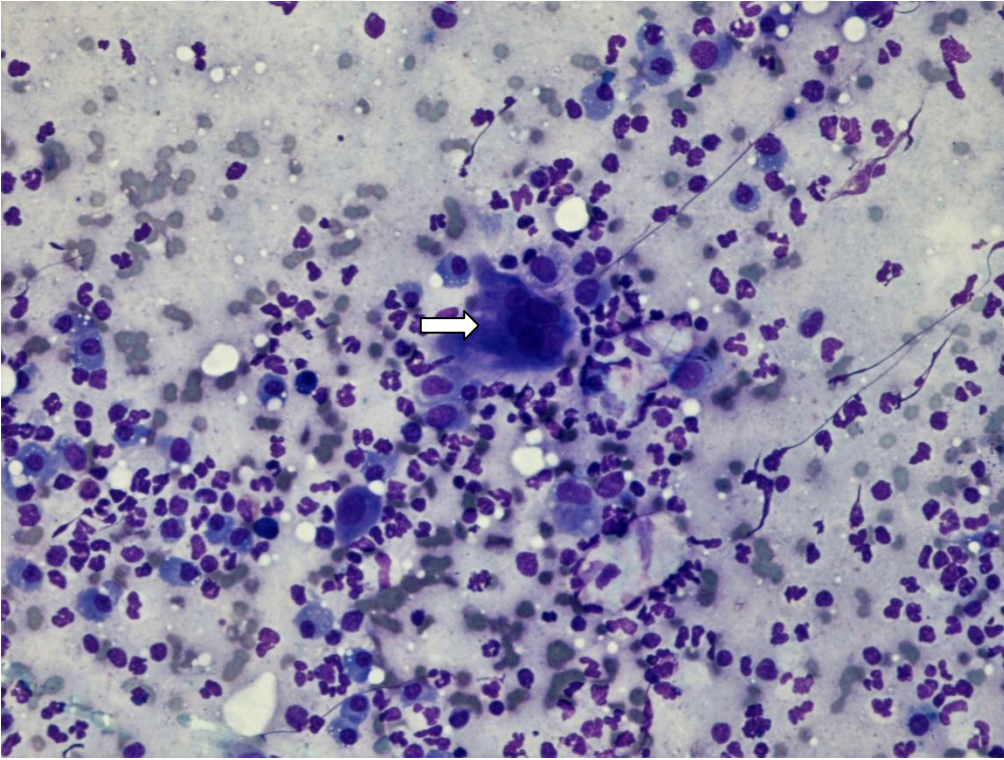
Şekil-39. Lenfom (289-14), belirgin sitoplazma ve çekirdekçiğe sahip lenfoblastlar (oklar), Hemacolor, 200x.



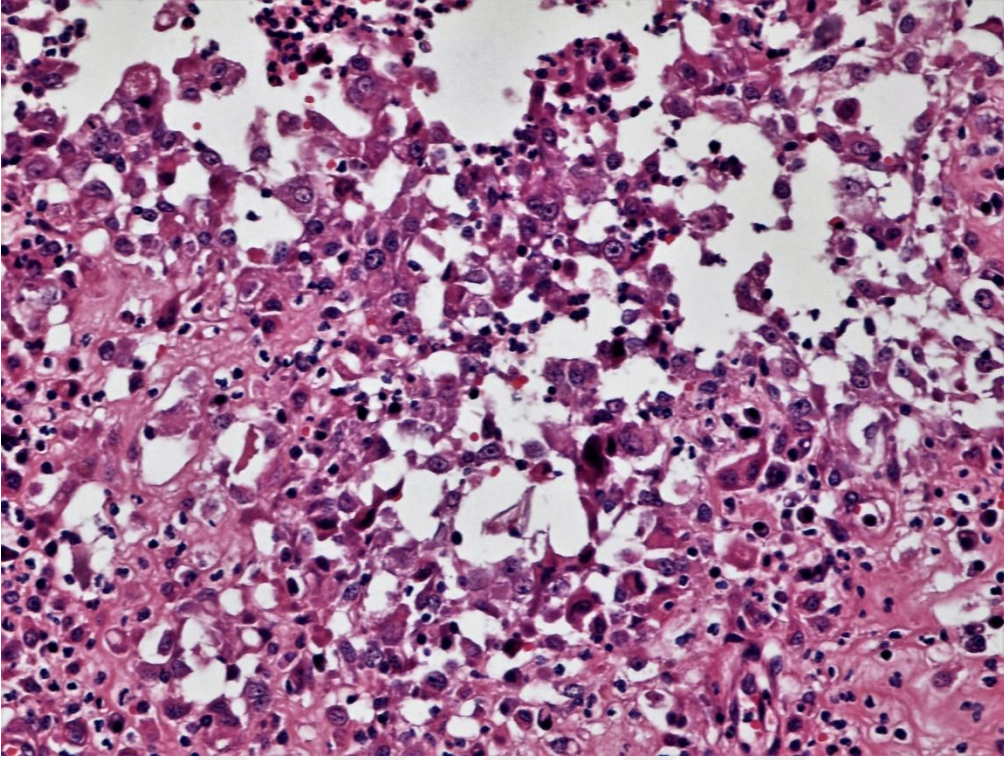
Şekil-40. Lenfom (289-14), kordonlar şeklinde gözlenen tümöral yuvarlak hücre proliferasyonları, Hematoksilen-Eozin, 400x.



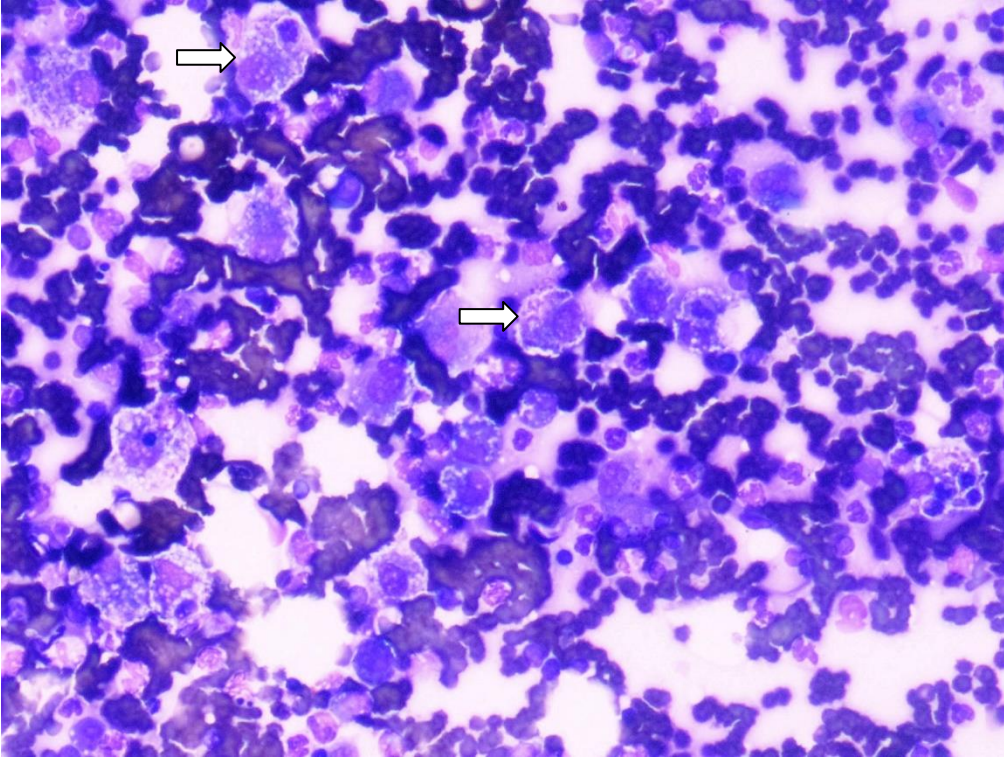
Şekil-41. Epitelyotropik lenfom (409-14), dermiste yoğun yuvarlak hücre proliferasyonları ve epidermis içerisinde multifokal infiltrasyonlar (ok), Hematoksilen-Eozin, 200x.



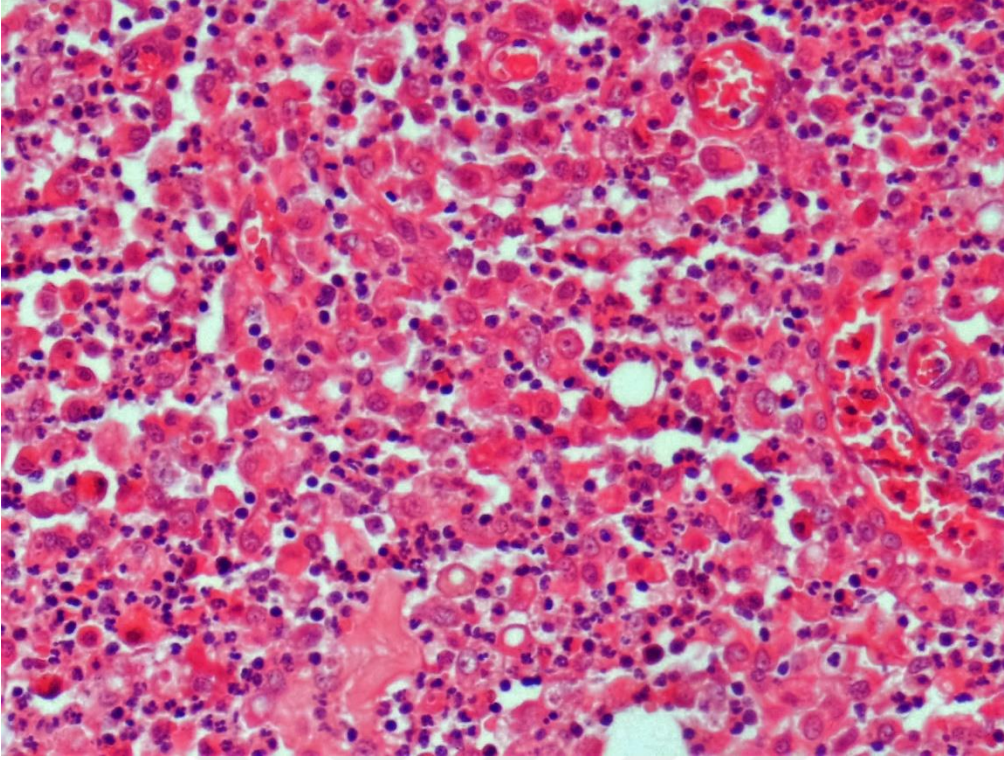
Şekil-42. Malign histiyositozis (72-14), çok sayıda yangı hücreleri, geniş sitoplazmalı histiyositler ve çok çekirdekli tümör tipi dev hücresi (ok), Hemacolor, 200x.



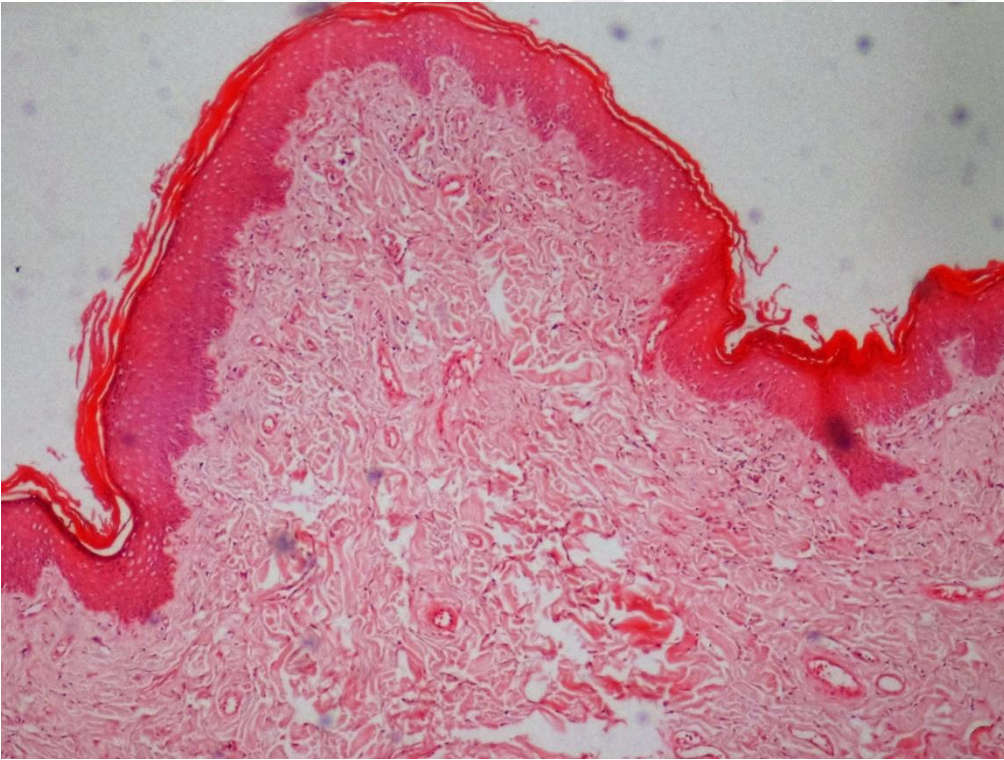
Şekil-43. Malign histiyositozis (72-14), kümeler şeklinde gözlenen belirgin çekirdekçikli, yuvarlak çekirdeğe sahip ve birden fazla çekirdek içeren pleomorfik histiyositler, Hematoksilen-Eozin, 200x.



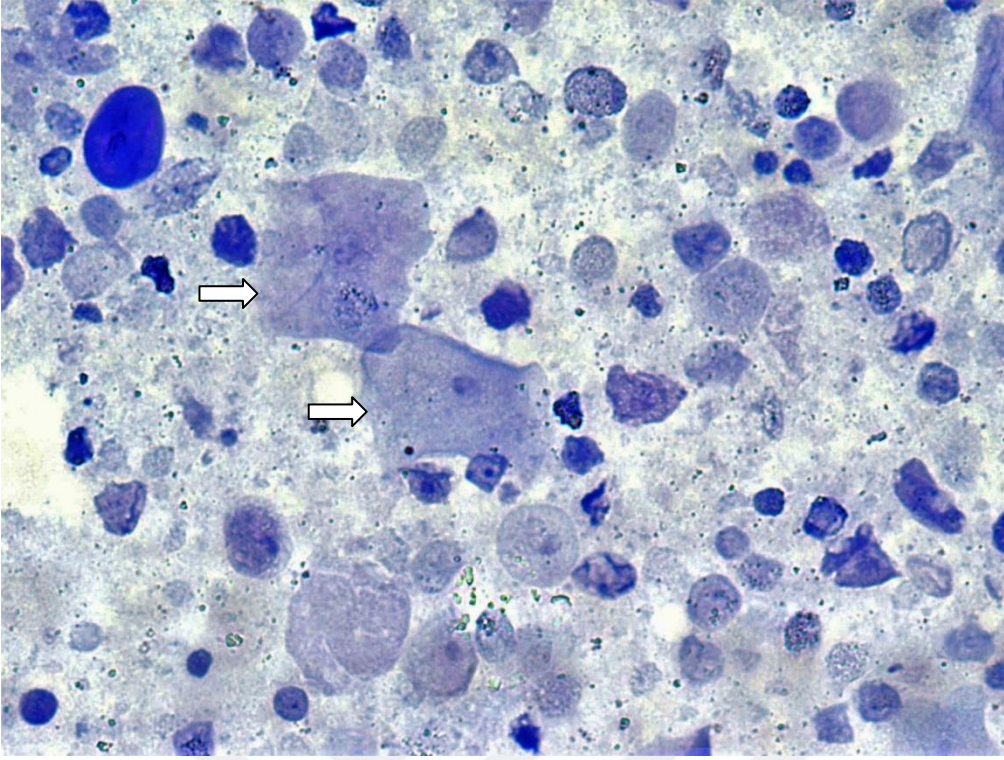
Şekil-44. Kronik granulatöz yangısal reaksiyon (452-13), çok sayıda belirgin sitoplazmalı makrofajlar (oklar) ve diğer yangı hücreleri, Hemacolor, 200x.



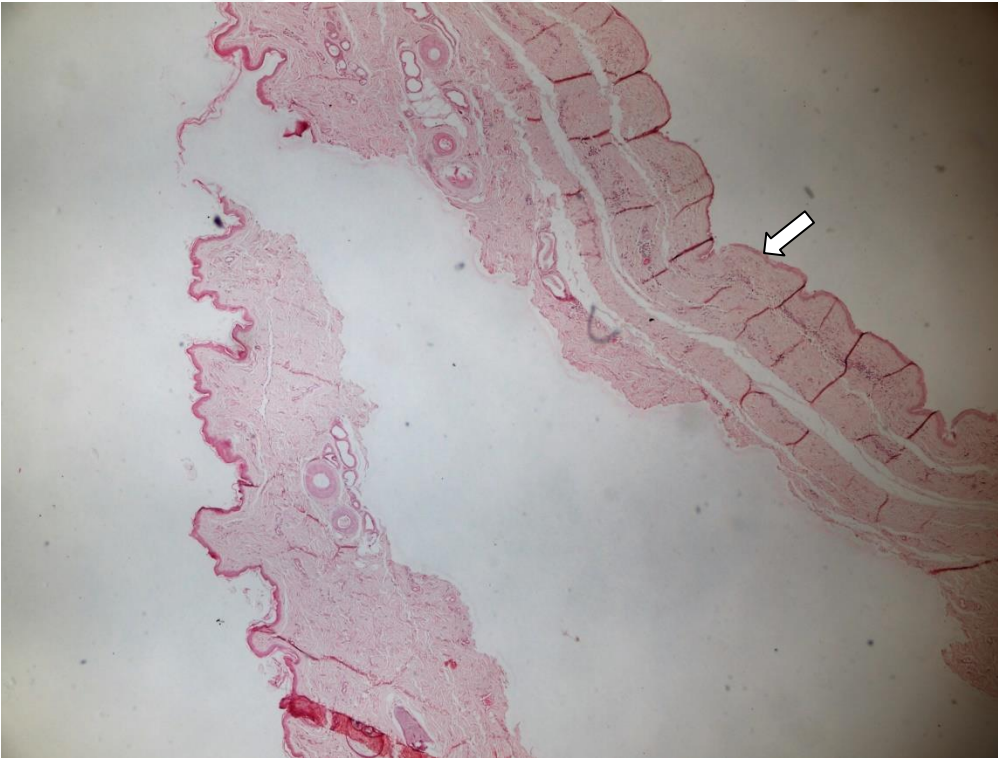
Şekil-45. Kronik granümatöz yangısal reaksiyon (452-13), dermiste çok sayıda belirgin eozinofilik sitoplazmalı makrofaj ve nötrofil infiltrasyonları, Hematoksilen-Eozin, 200x.



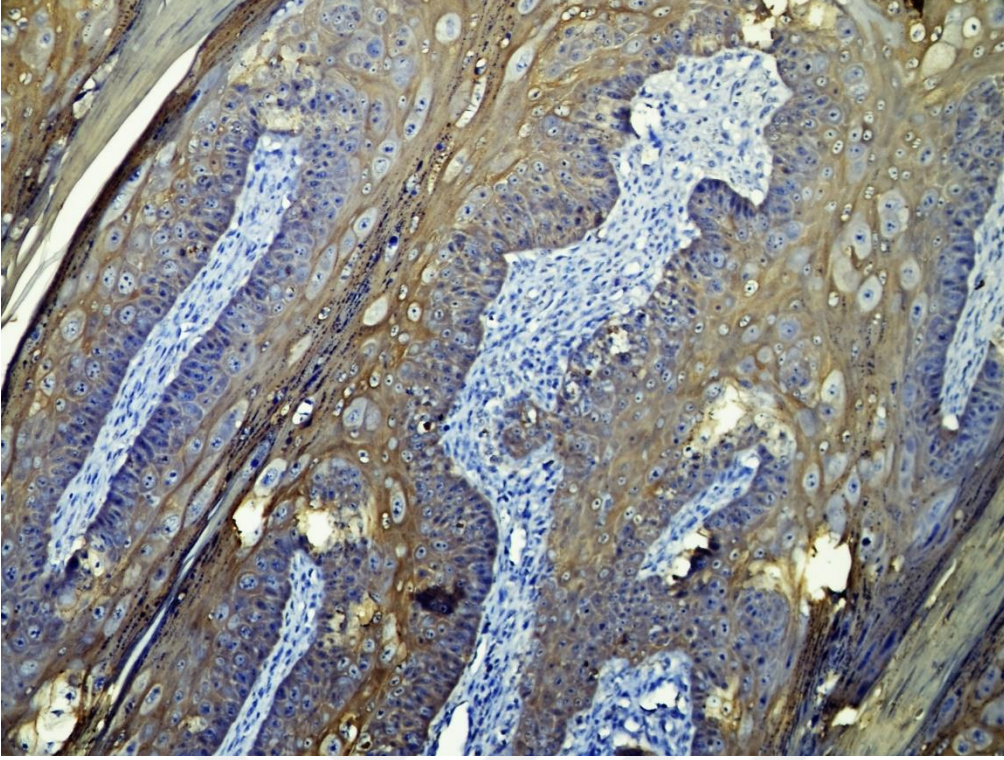
Şekil-46. Fibroepitelyal polip (443-13), hiperplastik çok katlı keratinize yassı epitel altında kollajenden zengin bağ doku, Hematoksilen-Eozin, 40x.



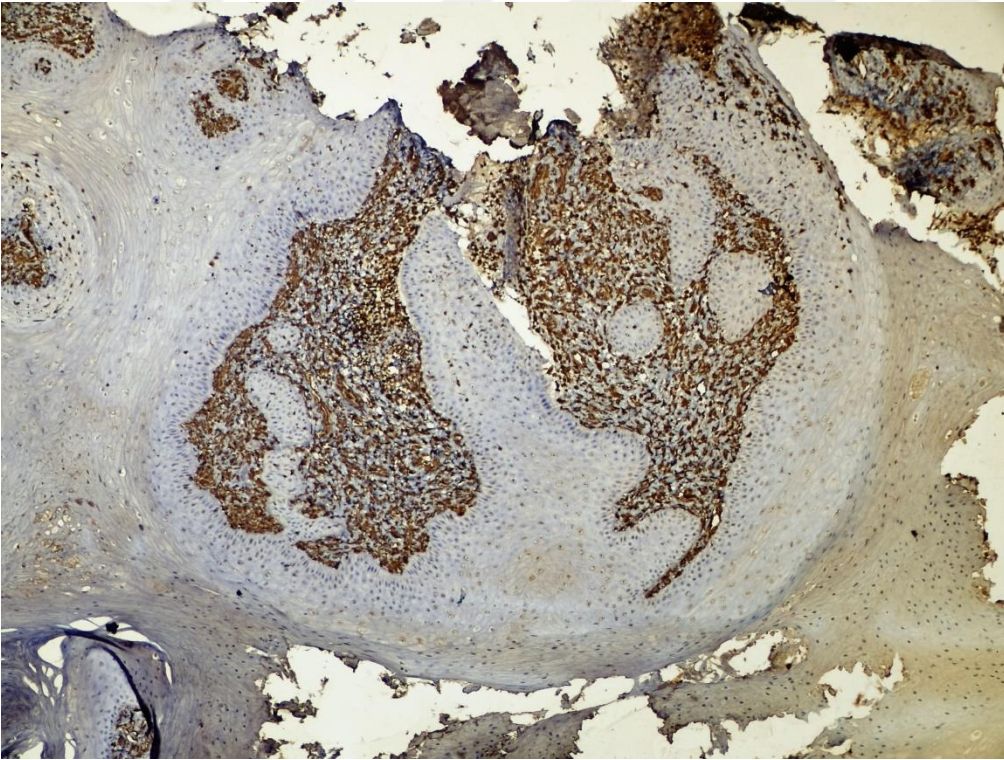
Şekil-47. Epidermoid kist (53-13), çok sayıda olgun keratinosit (oklar), Hemacolor, 200x.



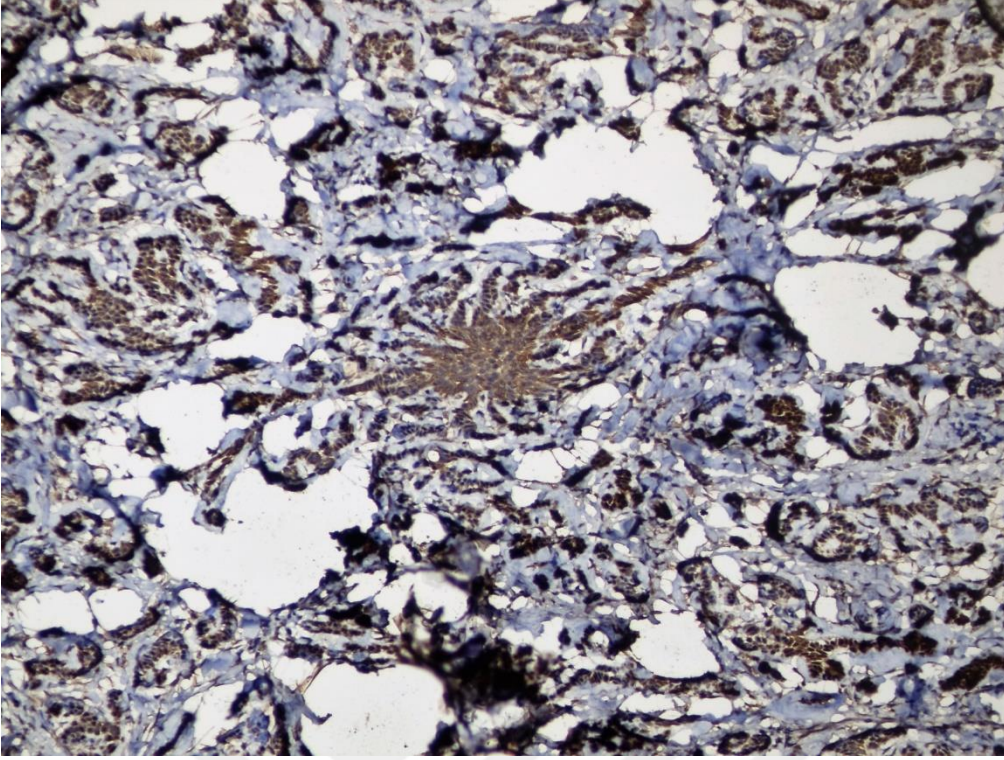
Şekil-48. Epidermoid kist (53-13), deri altında yüzeysel yassı epitellerle kaplı kist duvarı (ok), Hematoksilen-Eozin, 40x.



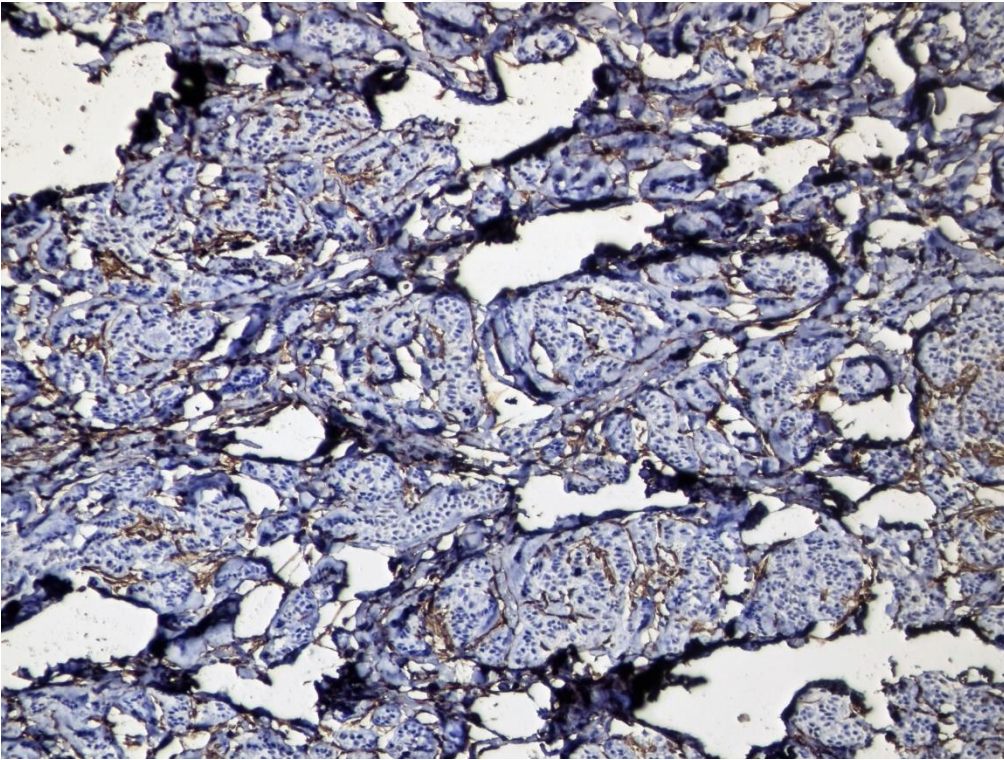
Şekil-49. Papillom (223-13), tümöral epitel hücrelerinde yaygın sitokeratin pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 200x.



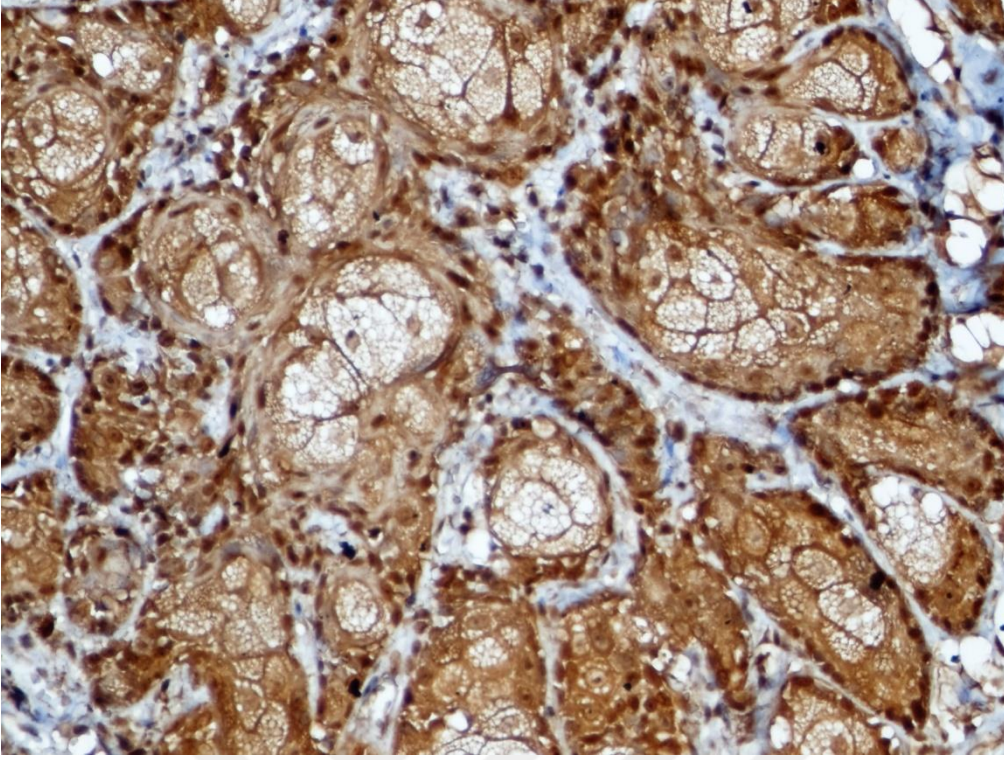
Şekil-50. Papillom (265-14), dermiste yaygın vimentin pozitifliği ile tümöral hücrelerde negatiflik, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 100x.



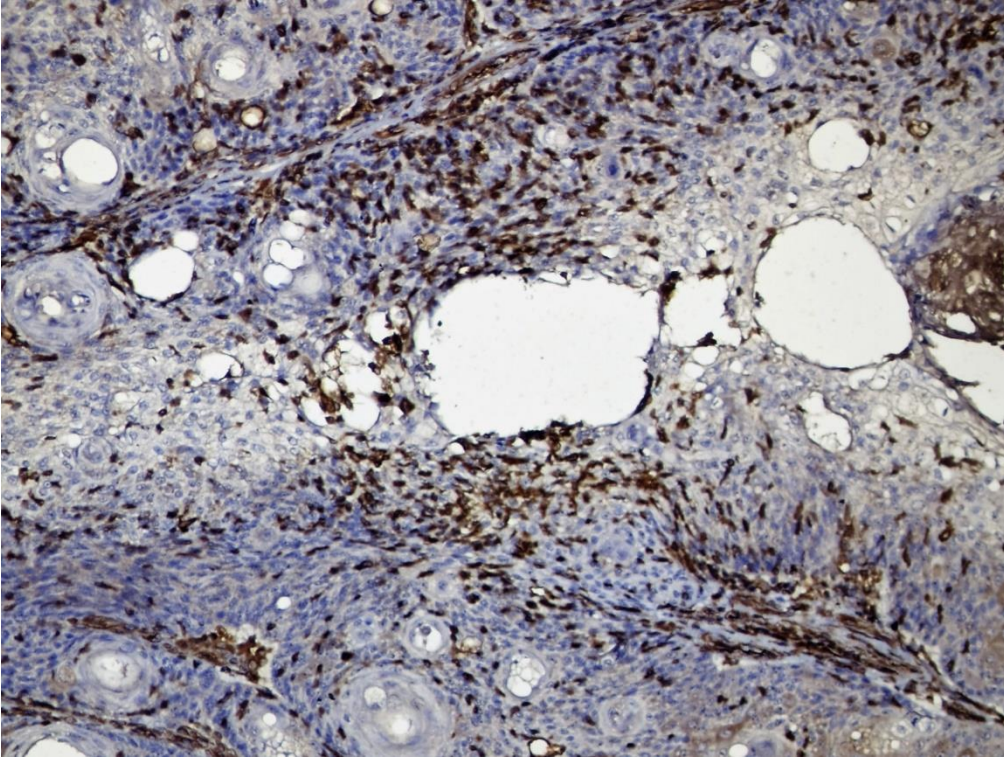
Şekil-51. Trikoblastom (416-13), medüzoid yapı oluşturan bazal hücrelerde sitokeratin pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 200x.



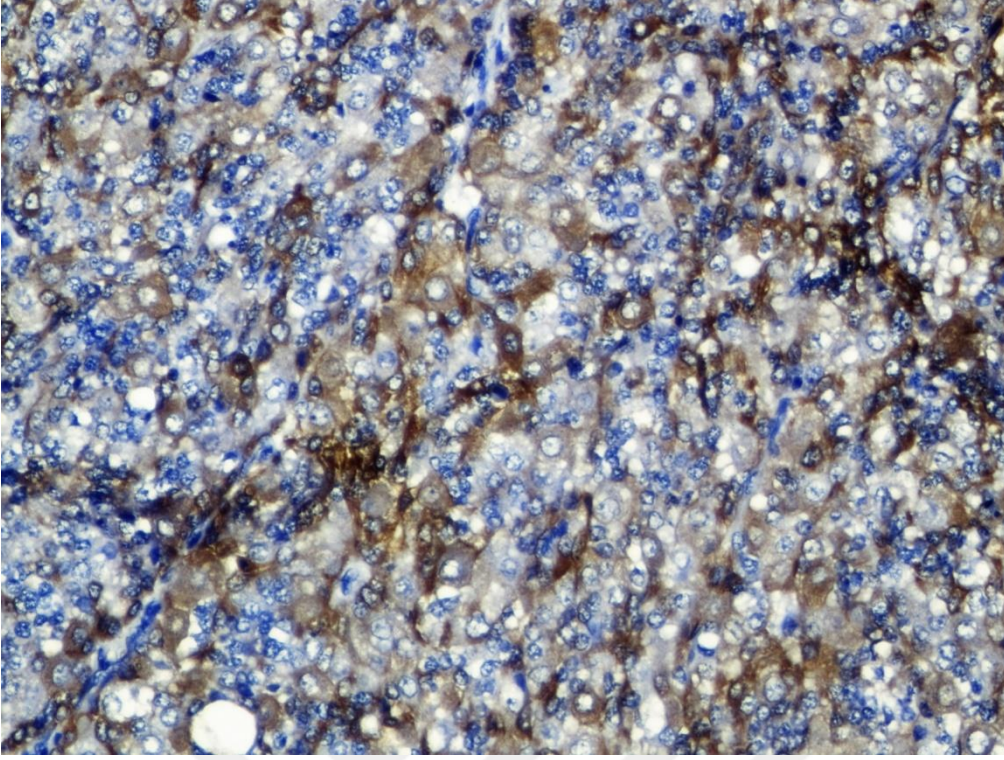
Şekil-52. Trikoblastom (416-13), tümöral epitel hücreleri dışındaki normal mezenkimal hücrelerde vimentin pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 200x.



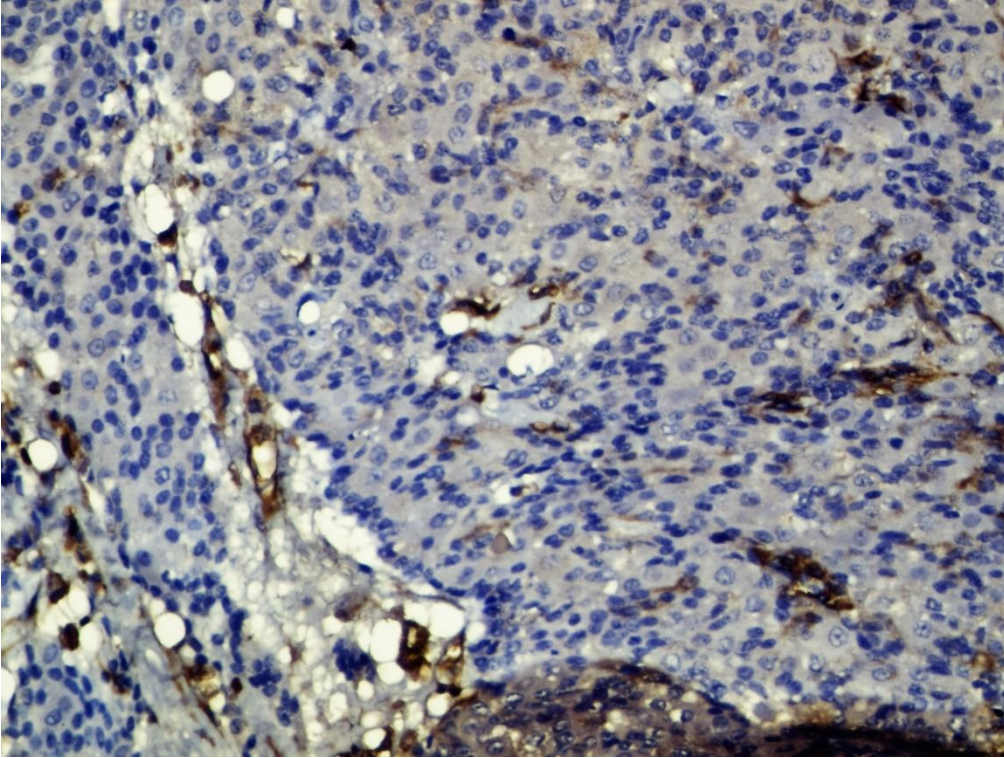
Şekil-53. Sebaseöz adenom (446-13) , epitel hücrelerinde sitokeratin pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 400x.



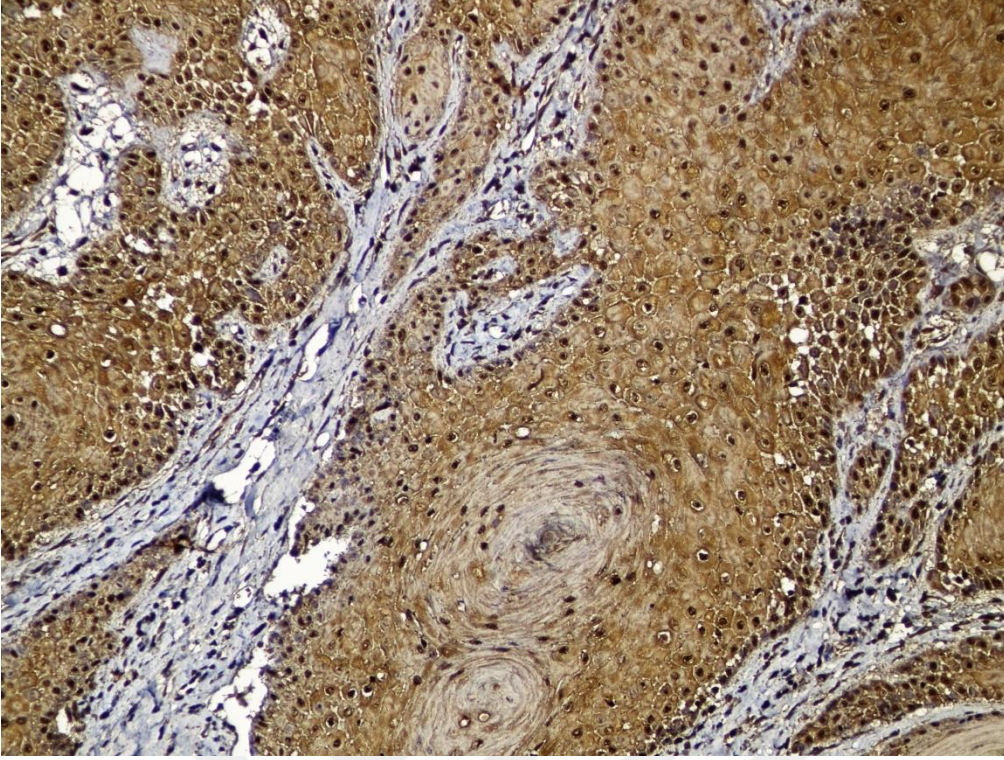
Şekil-54. Sebaseöz adenom (446-13), epitel hücreleri arasındaki bağ dokuda vimentin pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 200x.



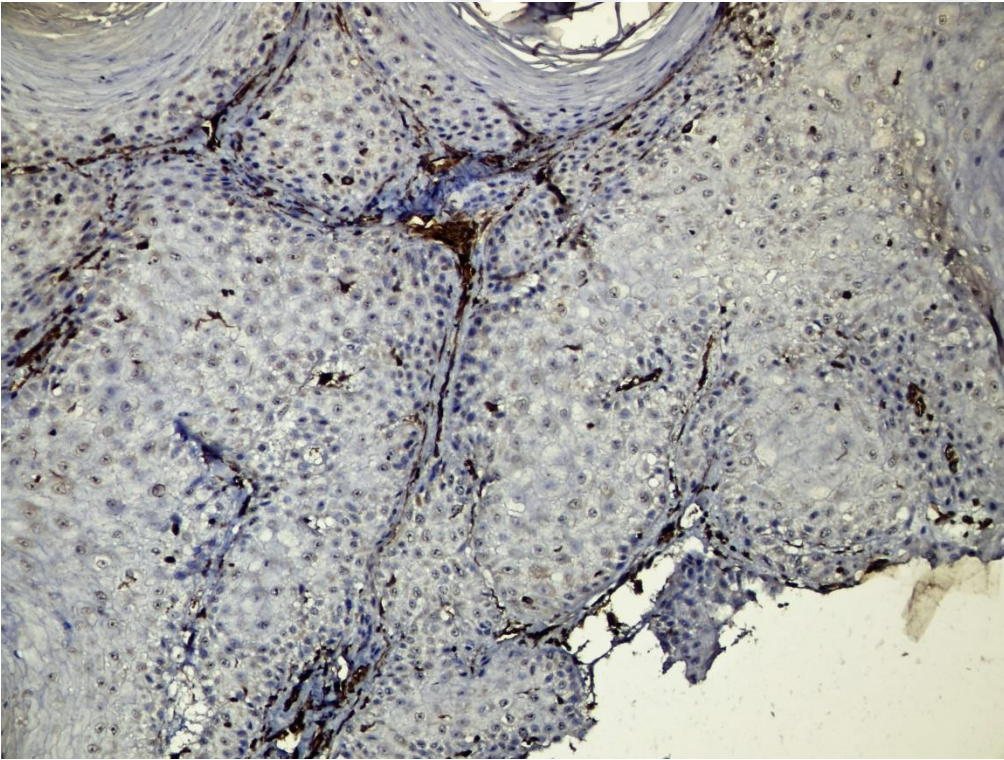
Şekil-55. Perianal bez epitelyom (467-14), tümöral hücrelerde sitokeratin pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 400x.



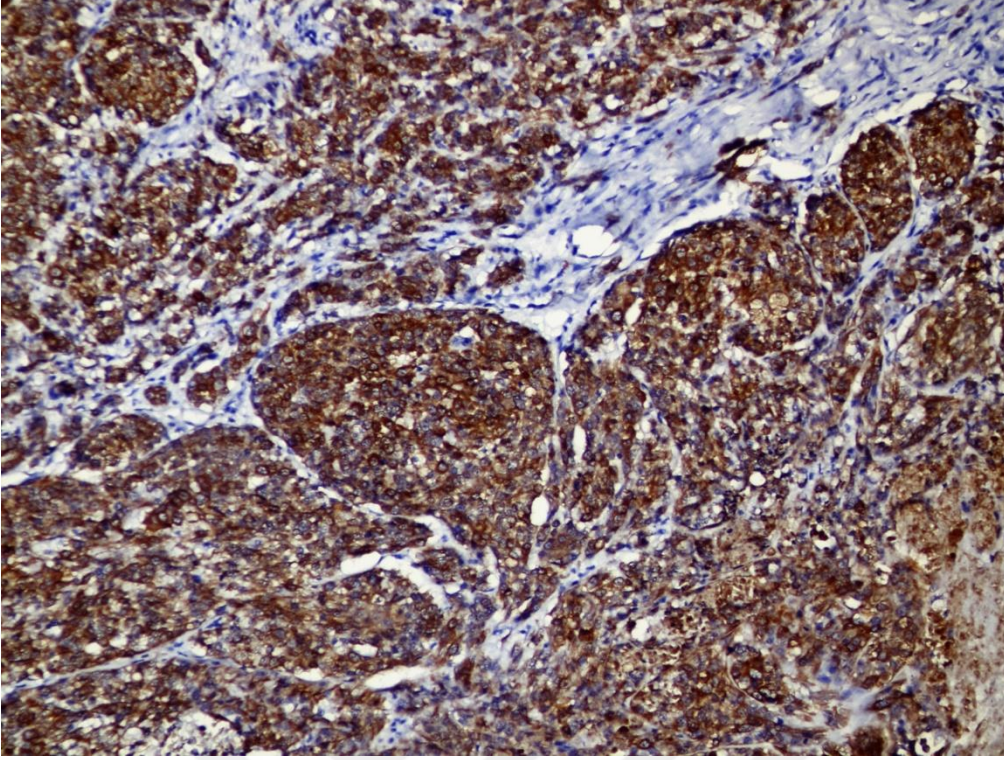
Şekil-56. Perianal bez epitelyom (467-14), tümöral epitel hücrelerinde vimentin negatifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 200x.



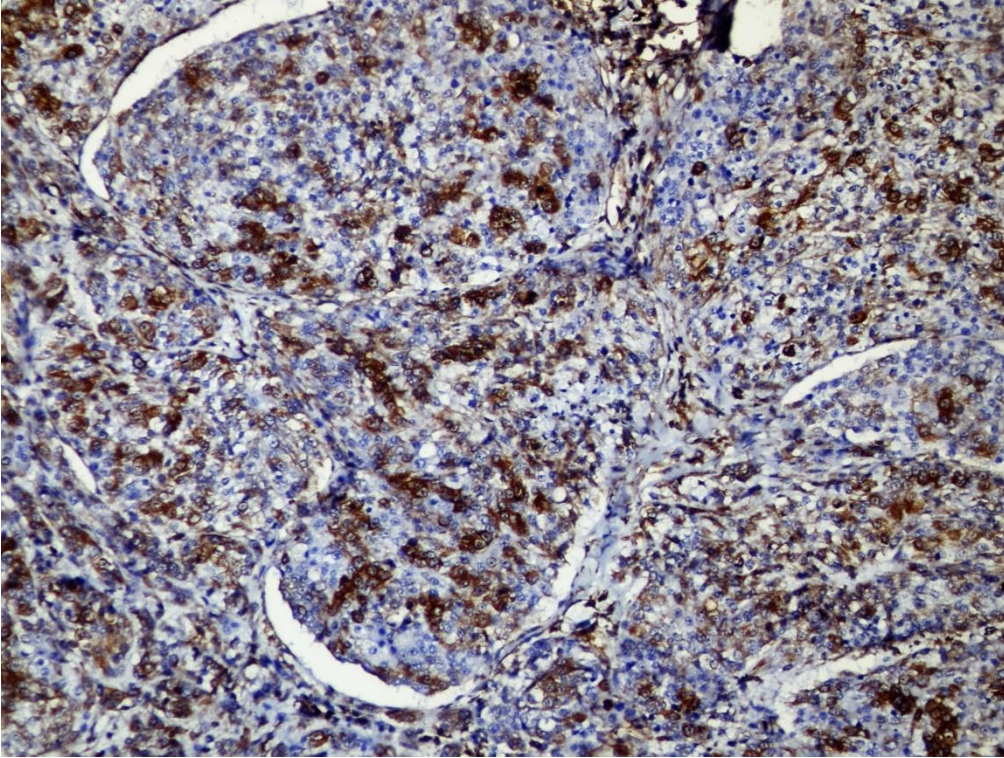
Şekil-57. Yassı hücreli karsinom (79-14), tümöral epitel hücrelerinde sitokeratin pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 200x.



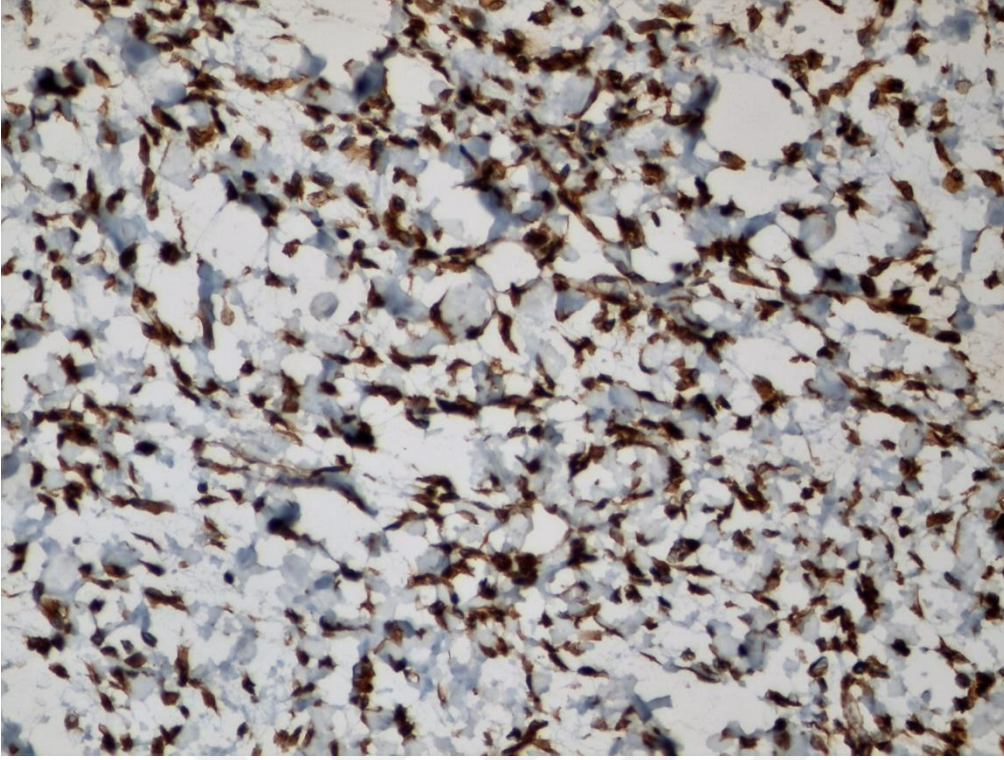
Şekil-58. Yassı hücreli karsinom (79-14), epitel hücrelerinde vimentin negatifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 200x.



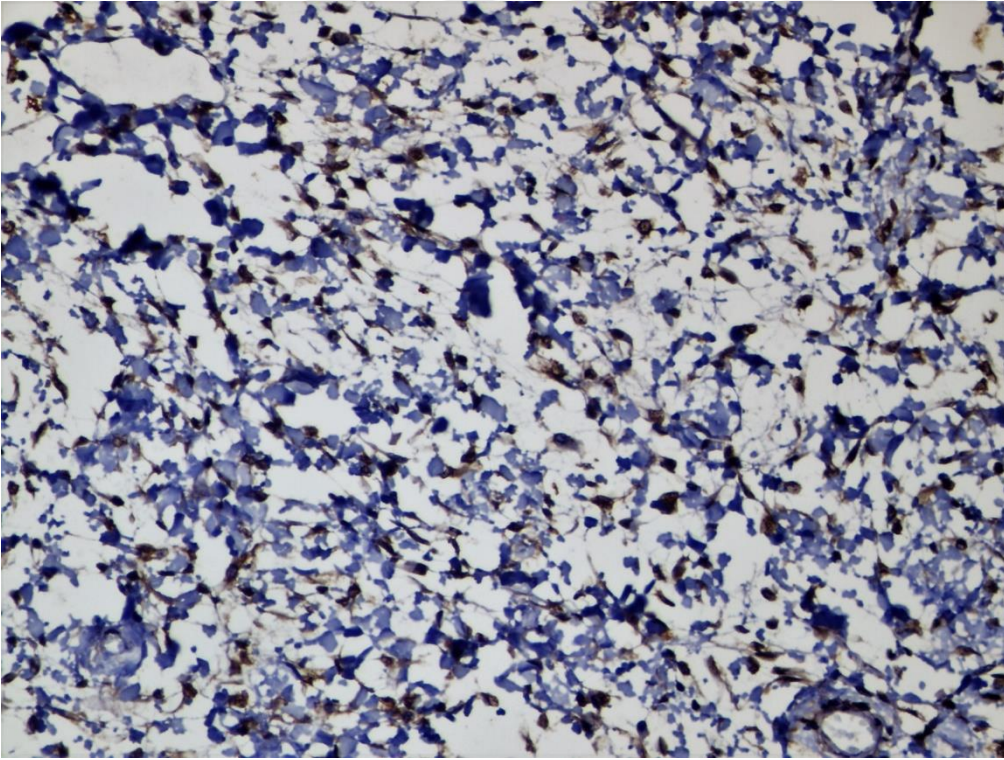
Şekil-59. Sebaseöz adenokarsinom (536-13), epitel hücrelerinde sitokeratin pozitifliği, avidin-biotin kompleks, DAB kromojen, 200x.



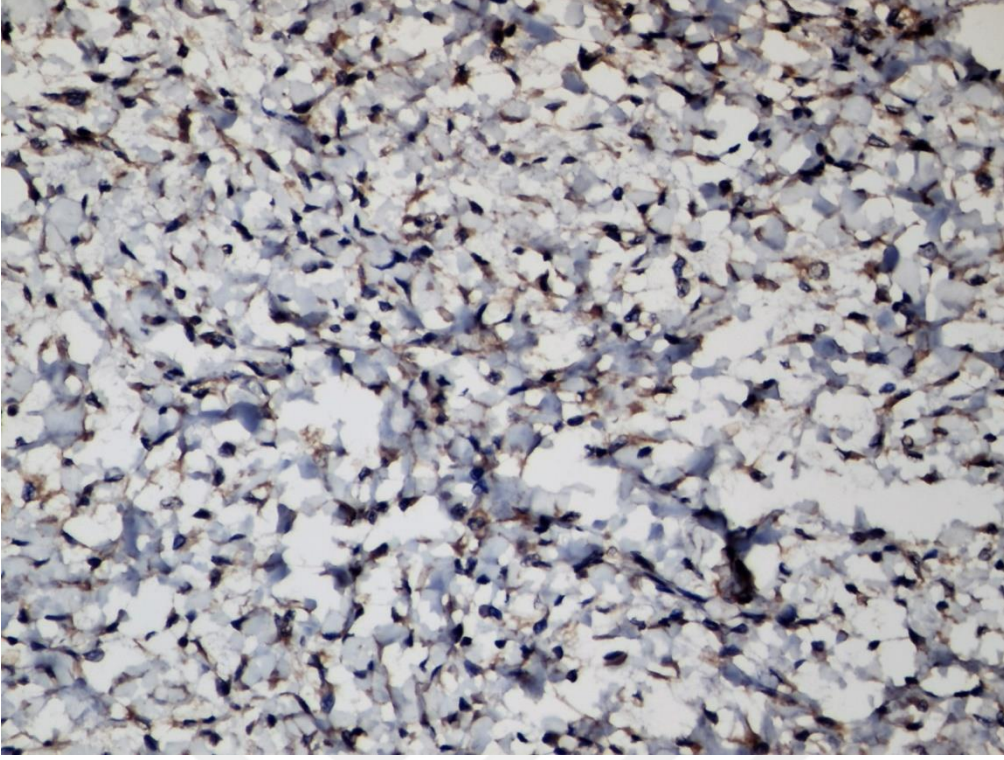
Şekil-60. Sebaseöz adenokarsinom (536-13), bazı tümöral epitel hücrelerinde vimentin pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 200x.



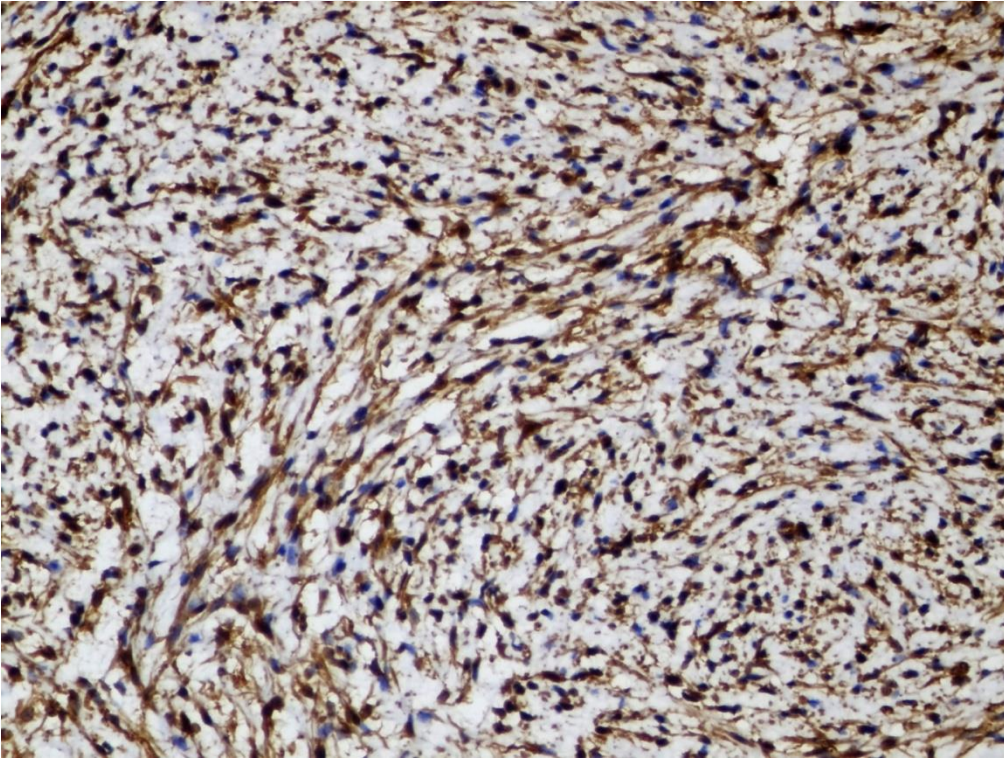
Şekil-61. Rabdomiyom (421-14), tümöral hücrelerde vimentin pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 400x.



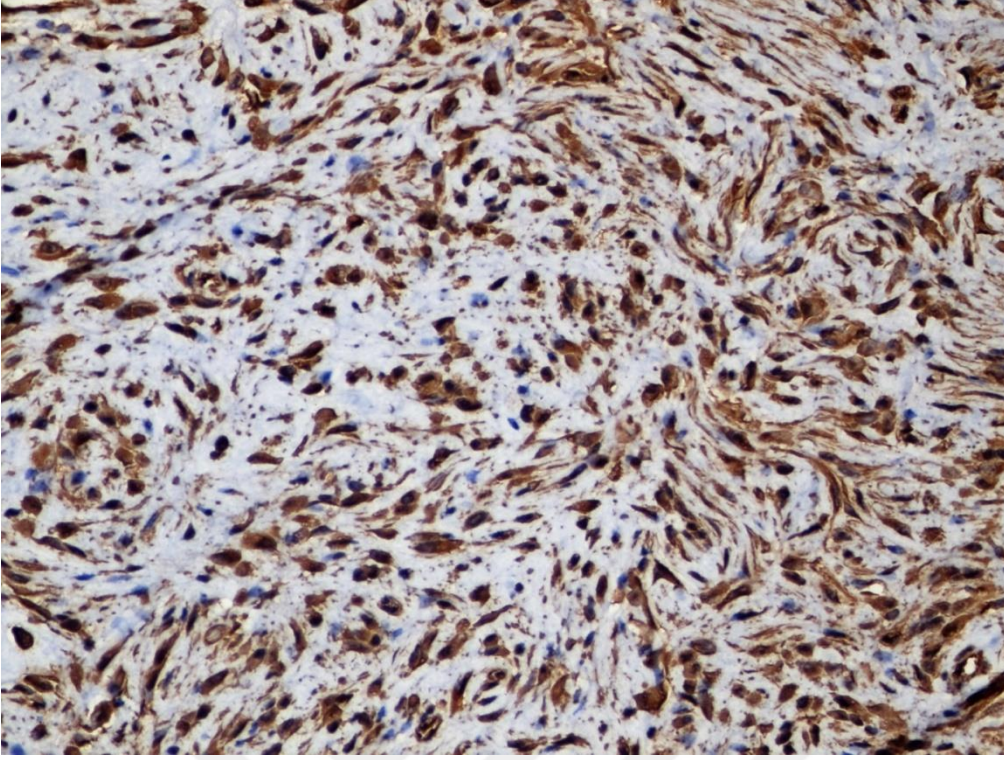
Şekil-62. Rabdomiyom (421-14), bazı tümöral hücrelerde sarkomerik aktin pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 400x.



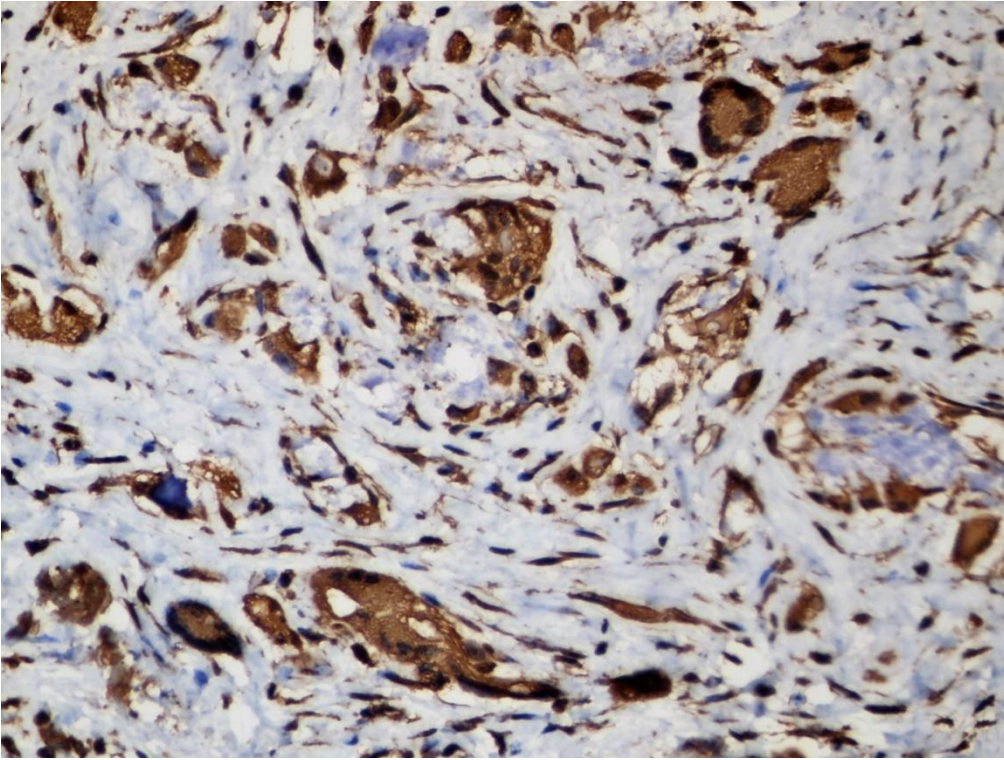
Şekil-63. Rabdomiyom (421-13), tümöral hücrelerde S100 pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 400x.



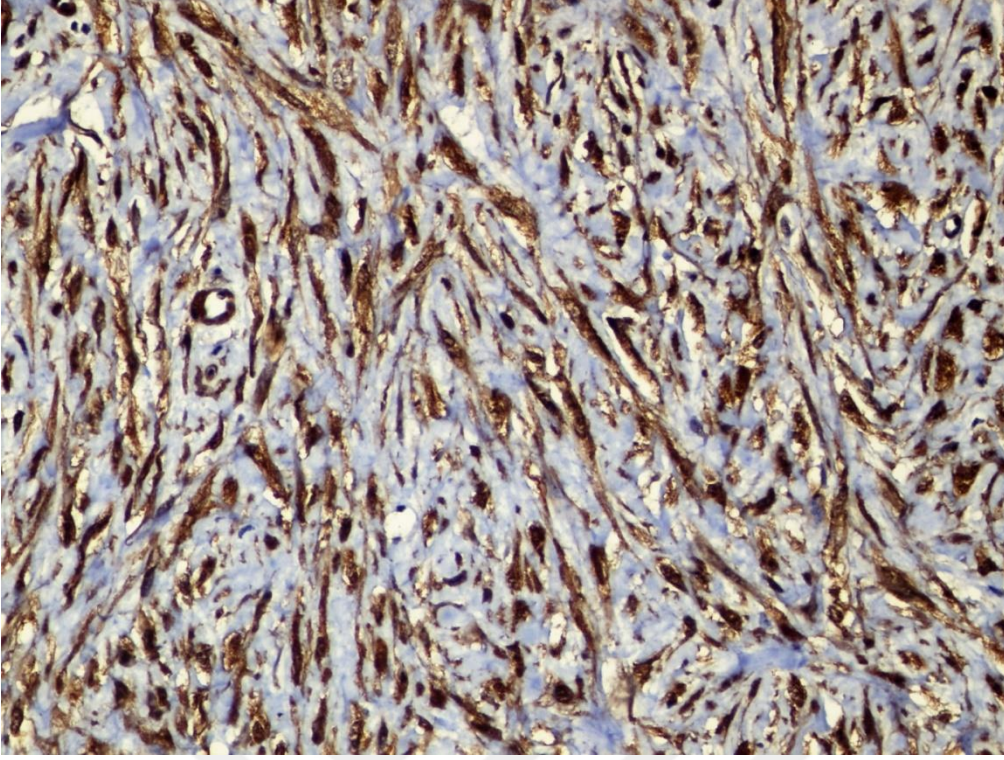
Şekil-64. Hemangioperisitom (10-14), tümöral hücrelerde vimentin pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 400x.



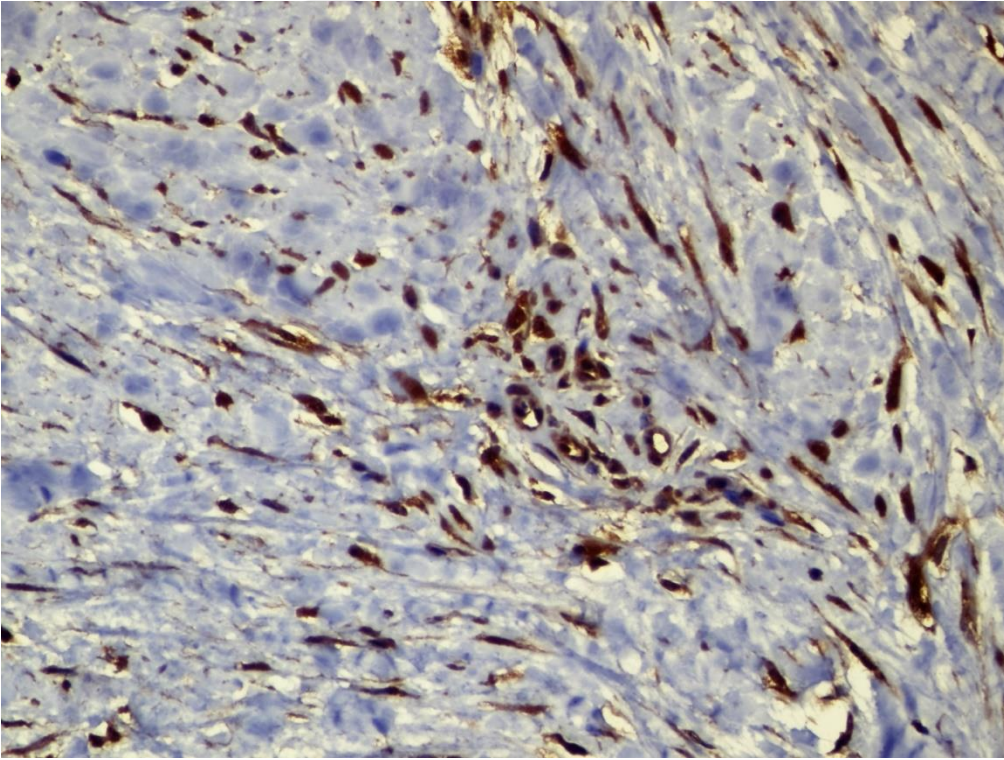
Şekil-65. Farklılaşmamış sarkom (316-14), tümöral hücrelerde vimentin pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 400x.



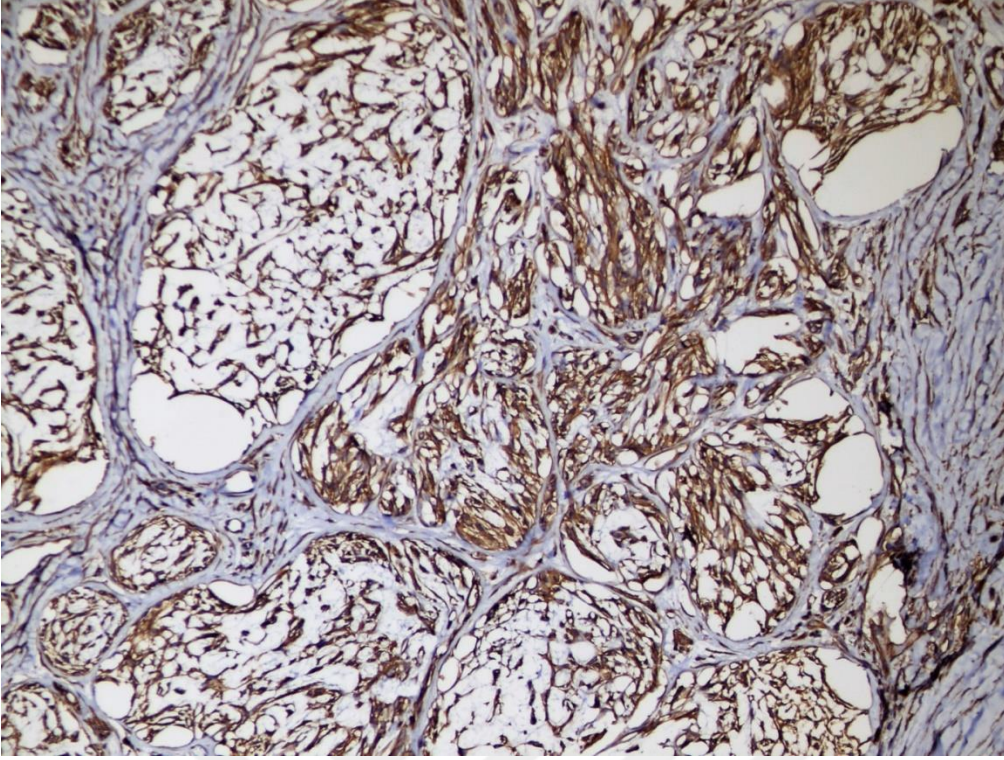
Şekil-66. Farklılaşmamış sarkom (451-13), tümöral hücrelerde vimentin pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 400x.



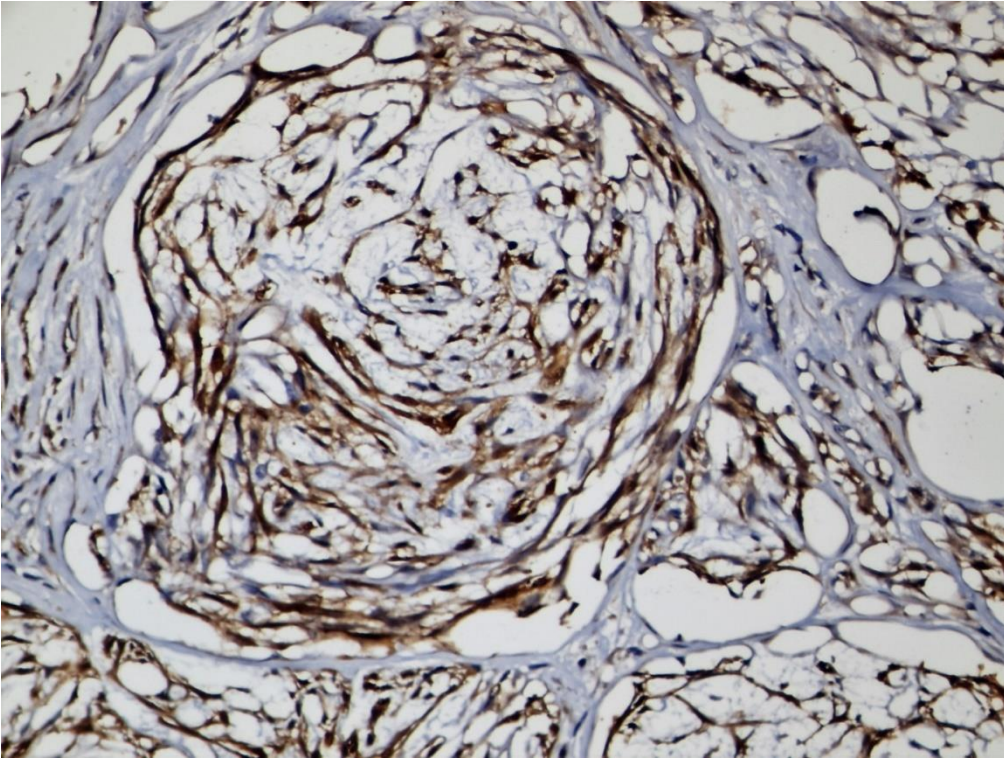
Şekil-67. Hemangioperisitom (35-14), tümöral hücrelerde SMA pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 400x.



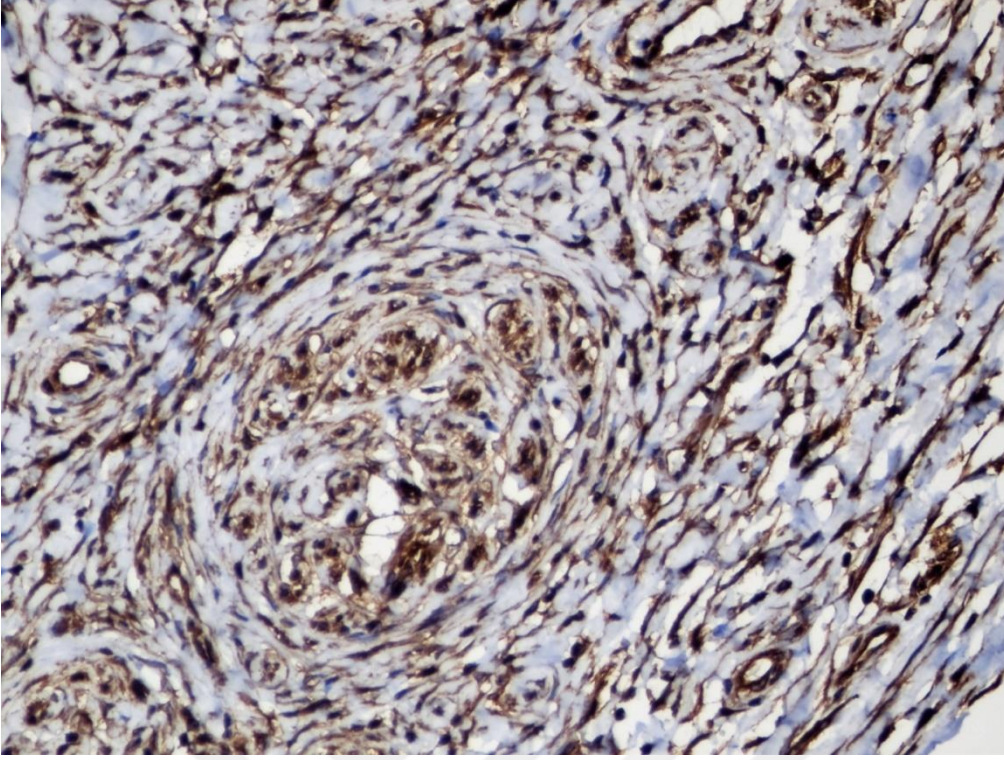
Şekil-68. Hemangioperisitom (35-14), bazı tümöral hücrelerde sarkomerik aktin pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 400x.



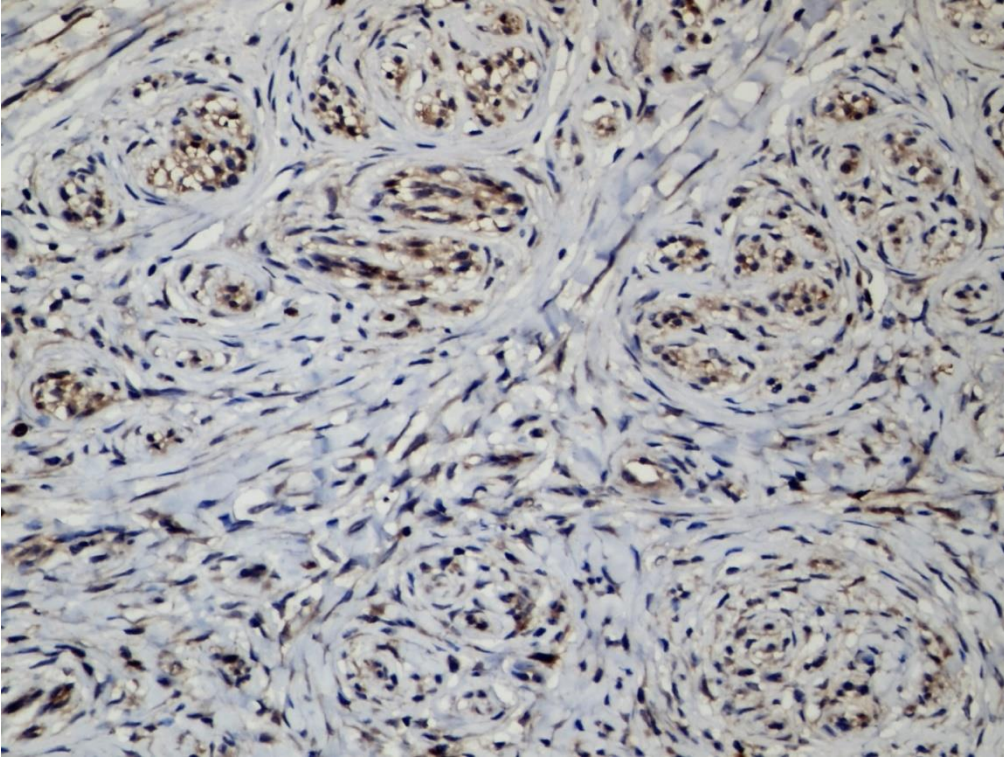
Şekil-69. Mikzoid periferel sinir kılıf tümörü (363-13), fasiküller içerisindeki tümöral hücrelerde vimentin pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 200x.



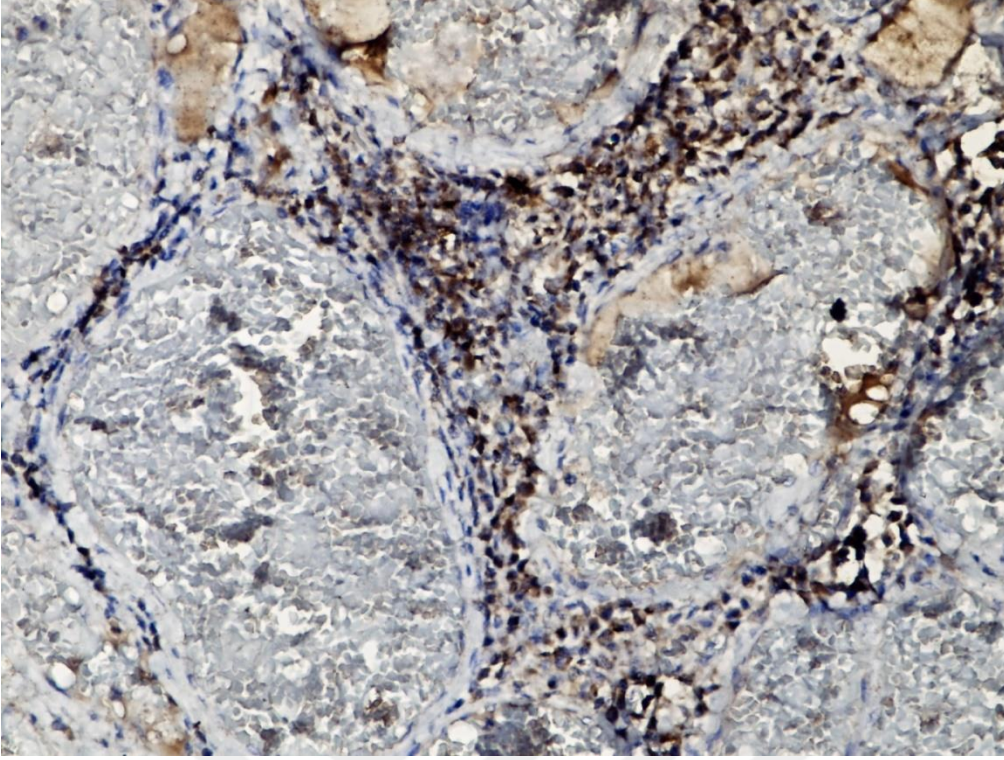
Şekil-70. Mikzoid periferel sinir kılıf tümörü (363-13), tümöral hücrelerde S100 pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 400x.



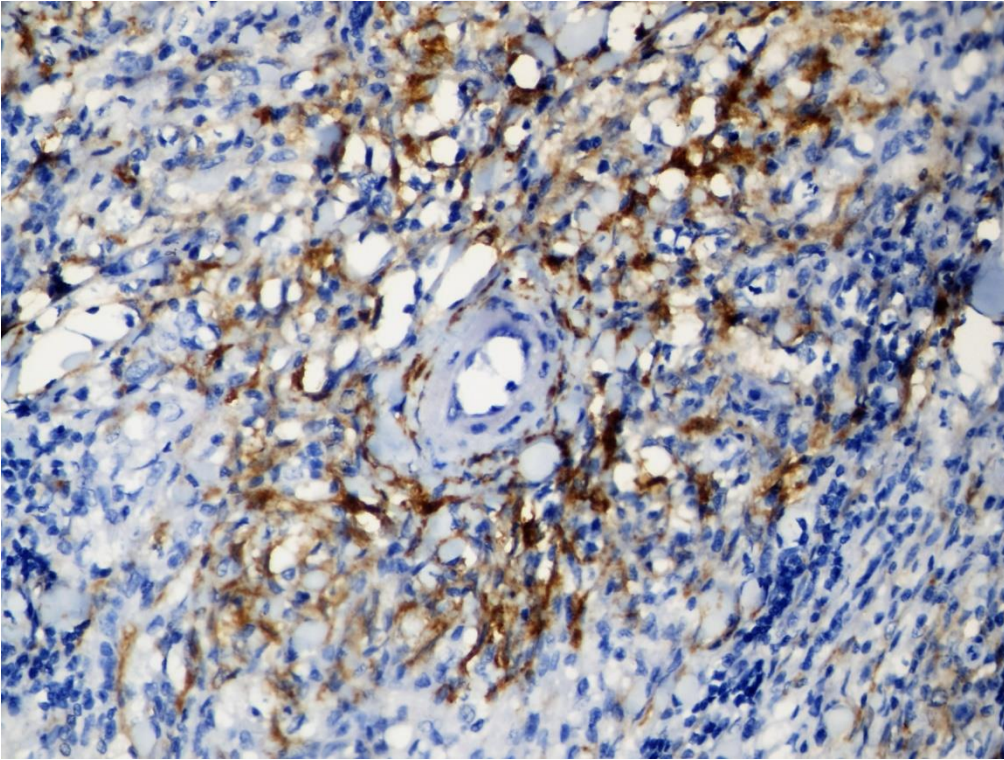
Şekil-71. Perinöroma (91-13), sinir fasikülü içerisinde ve çevresindeki tümöral hücrelerde vimentin pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 400x.



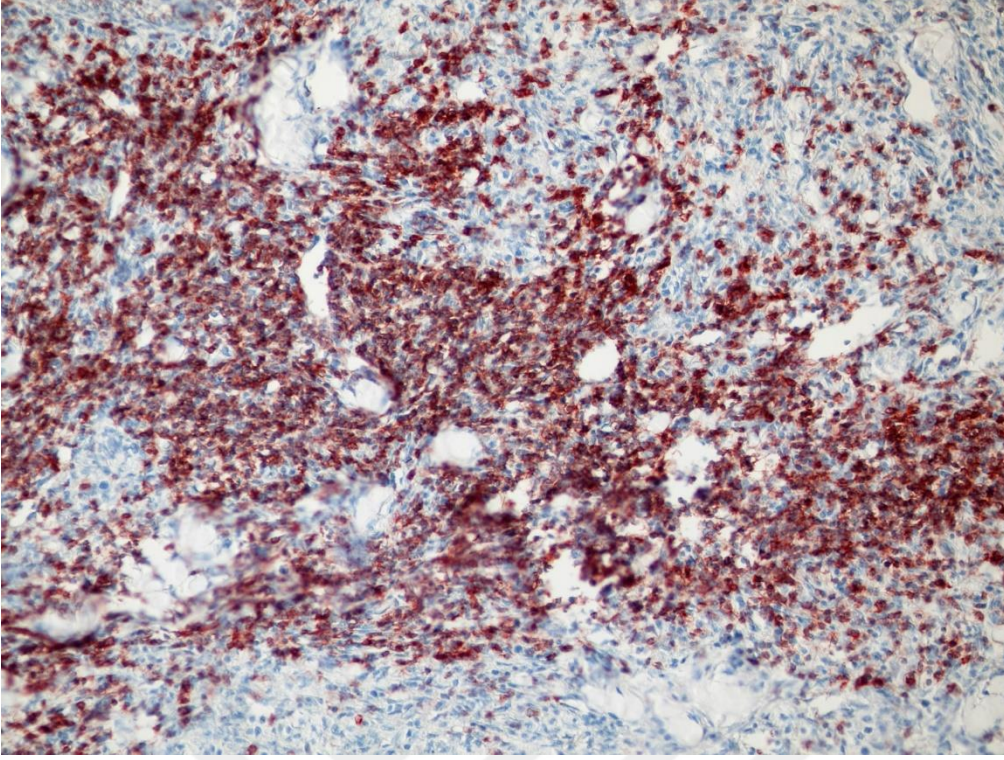
Şekil-72. Perinöroma (91-13), sinir fasikülü içerisindeki hücrelerde S100 pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 400x.



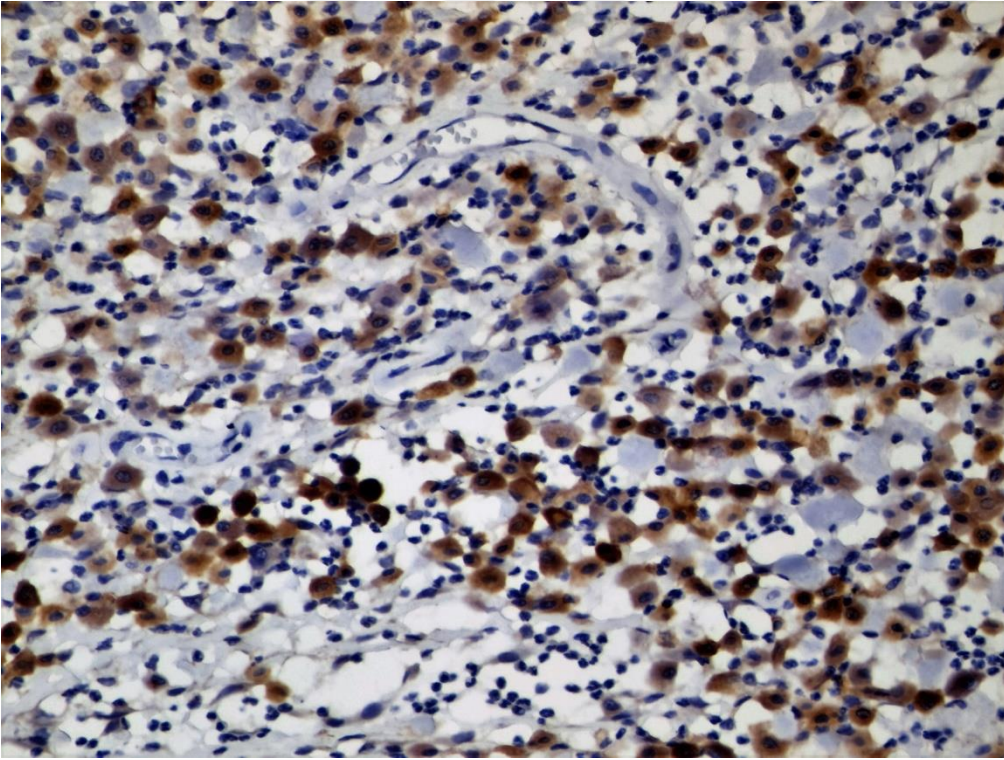
Şekil-73. Hemangiom (400-13), damarlar çevresinde CD31 pozitif endotel hücre proliferasyonları, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 200x.



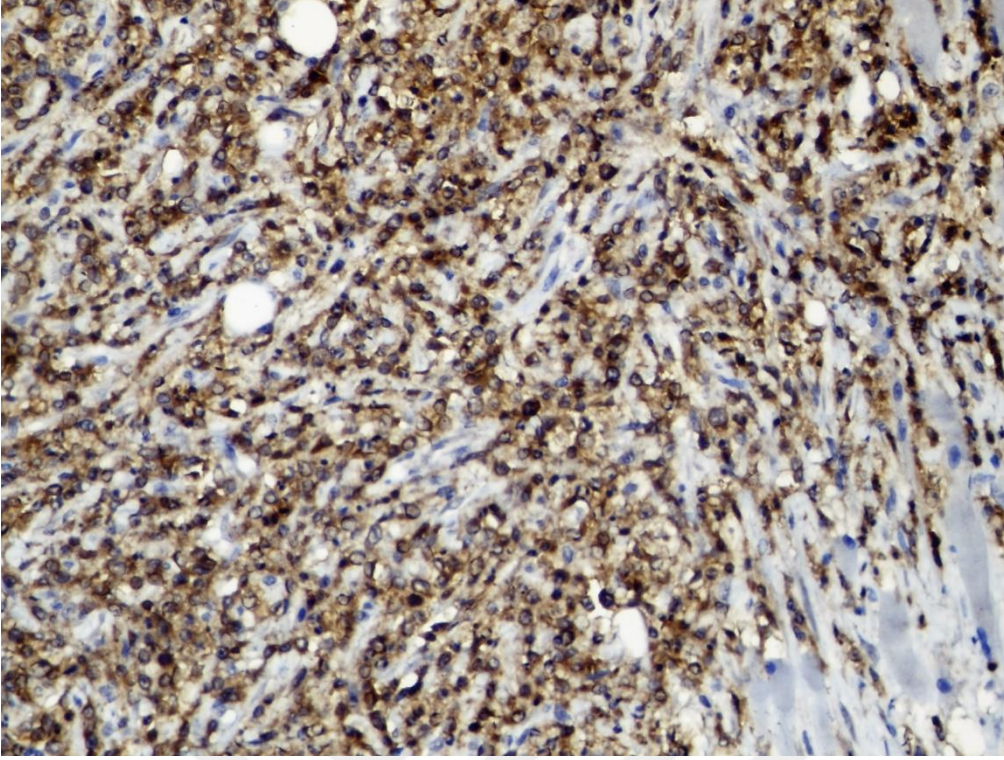
Şekil-74. Malign fibröz histiyositom (176-13), tümör hücrelerinde CD204 pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 400x.



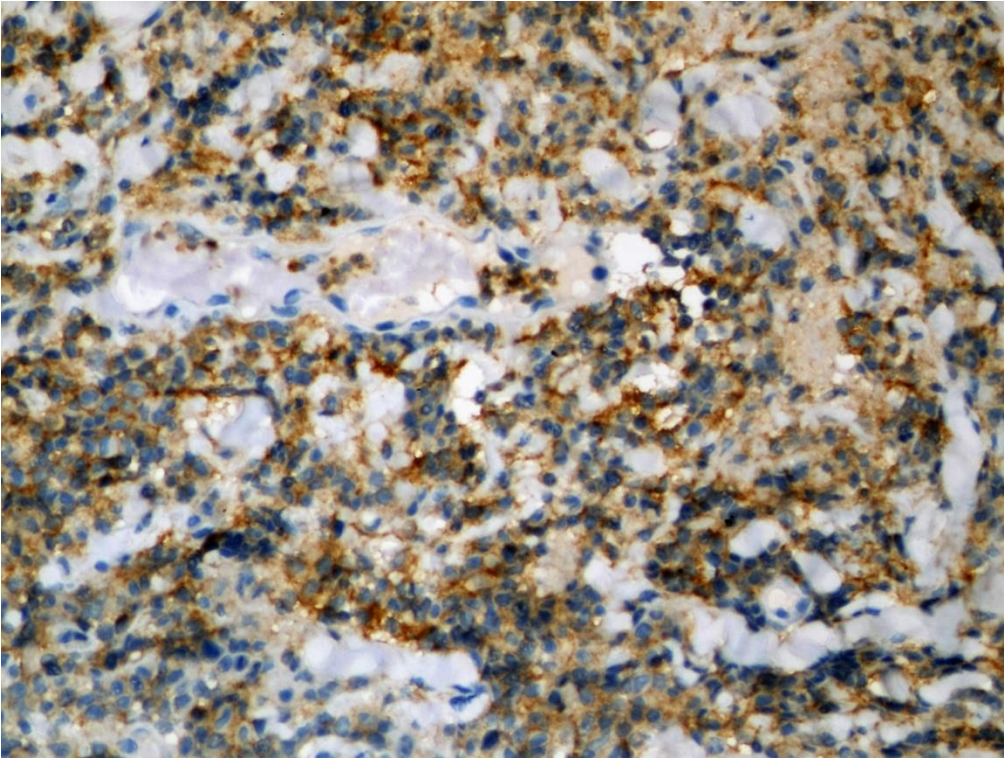
Şekil-75. Malign fibröz histiyositom (176-13), tümör dokusu içerisinde çok sayıda CD20 pozitif lenfosit infiltrasyonları, avidin-biotin kompleks metodu, AEC kromojen, 200x.



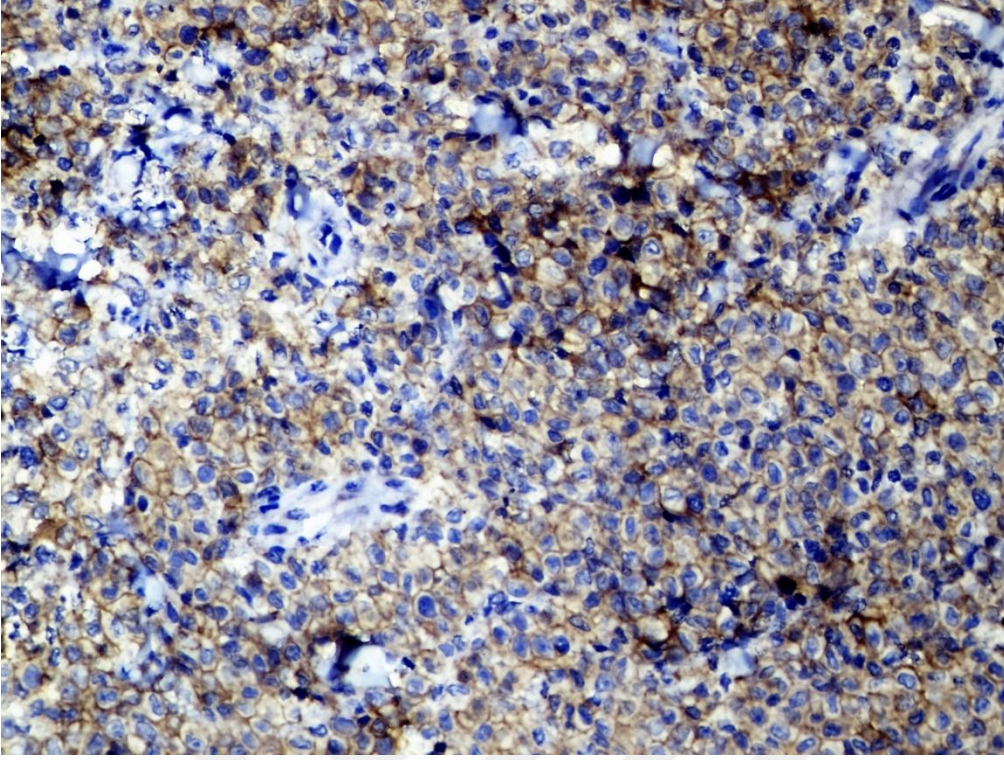
Şekil-76. Mastositom (27-13), triptaz pozitif mast hücreleri, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 400x.



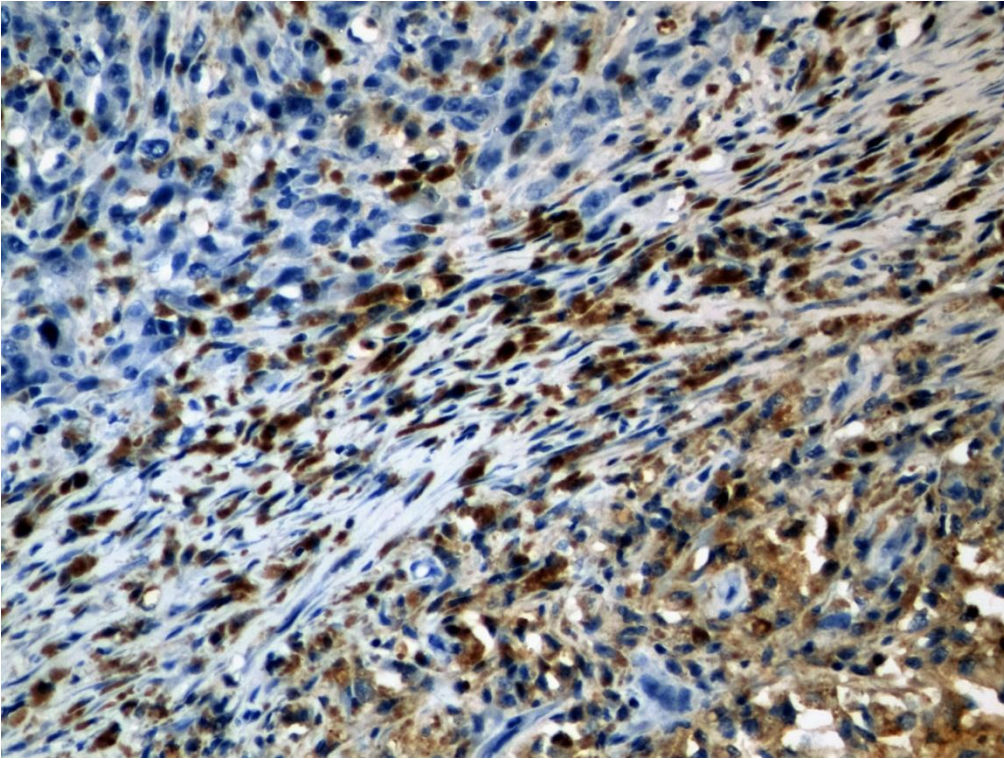
Şekil-77. Lenfom (289-14), CD3 pozitif T lenfositler, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 400x.



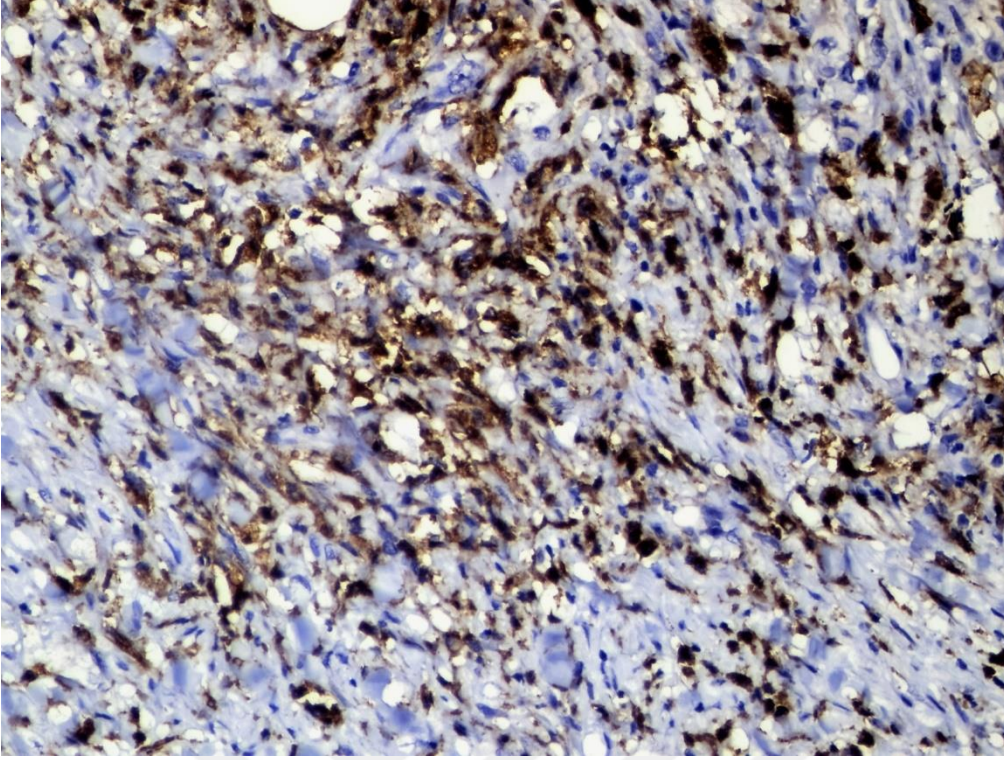
Şekil-78. Histiyoitom (431-13), tümör hücrelerinde CD18 pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 400x.



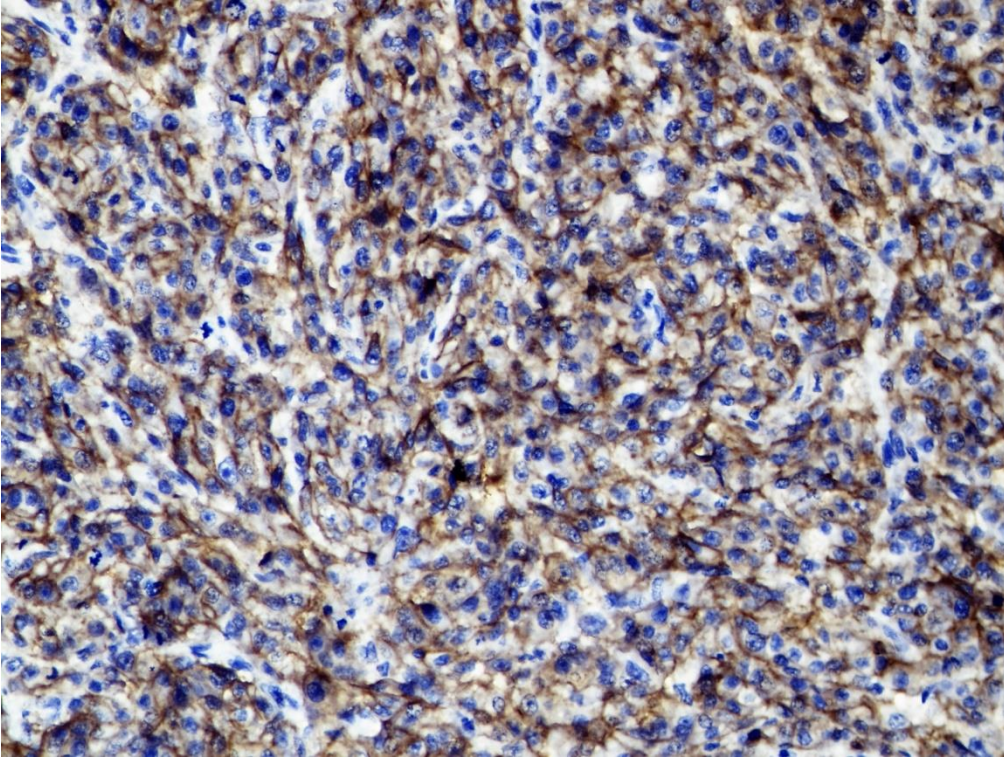
Şekil-79. Histiyoitom (431-13), tümör hücrelerinin periferinde gözlenen E-kaderin pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 400x.



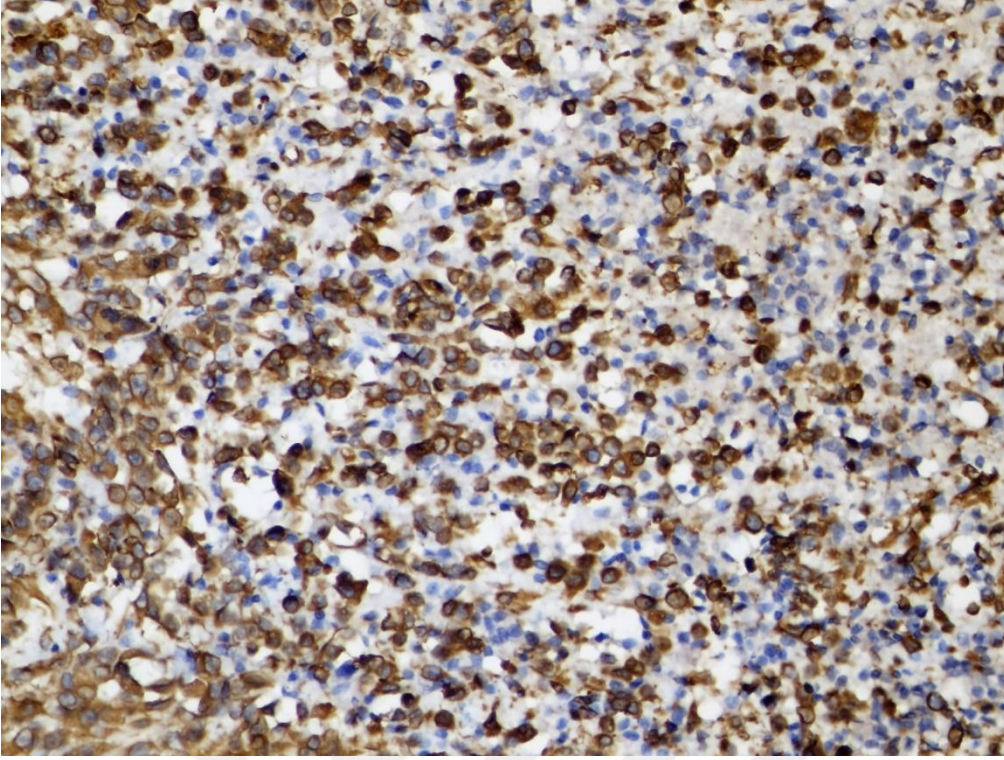
Şekil-80. Histiyoitik sarkom (502-13), tümör hücrelerinde CD18 pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 400x.



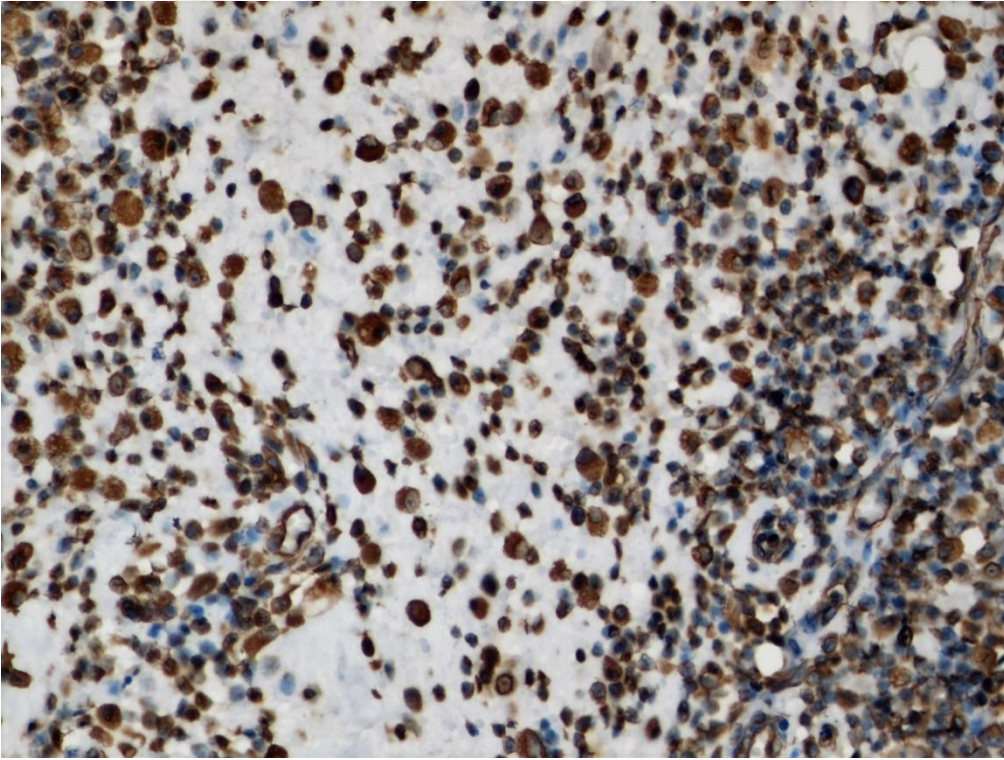
Şekil-81. Histiyoitik sarkom (502-13), CD204 pozitif tümör hücreleri, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 400x.



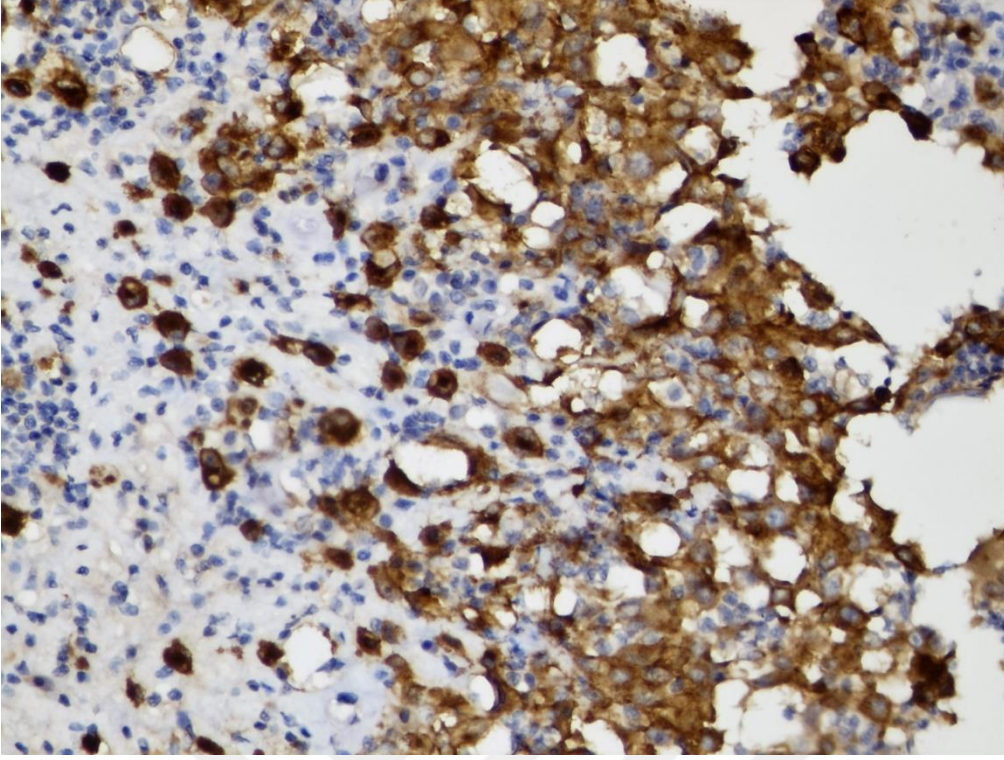
Şekil-82. Histiyoitik sarkom (502-13), tümör hücrelerinin periferinde E-kaderin pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 400x.



Şekil-83. Histiyoitik sarkom (502-13), tümöral hücrelerde vimentin pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 400x.



Şekil-84. Malign histiyositozis (72-14), tümöral hücrelerde vimentin pozitifliği, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 400x.



Şekil-85. Malign histiyositozis (72-14), CD204 pozitif histiyositler, avidin-biotin kompleks metodu, DAB kromojen, 400x.

TARTIŞMA ve SONUÇ

İnsanlarda ince iğne aspirasyon sitolojisi için yüksek doğruluk oranları rapor edilmiştir (8-11). Köpeklerde ise daha önce çeşitli çalışmalarda sitolojik teşhislerin doğruluk oranları ortaya konulmaya çalışılmış ve bu çalışmalarda farklı doğruluk oranları elde edilmiştir (2, 15, 17, 225, 226).

Altın standart olarak kullanılan histolojik tanılarda belirli standardize kriterlerin kullanılmaması sonucunda histolojik tanılarda çelişkiler bulunabilmekte ve bu da sitolojik tanı ile olan uyumu etkileyebilmektedir (227-229). Nitekim bu tez çalışmasında da bu olumsuz etkinin giderilmesi amacıyla daha önce yapılan tümör sınıflandırmalarından yola çıkılarak tanılar konulmuş, ayrıca immunohistokimyasal incelemeler yapılarak histopatolojik tanıların doğruluğu sorgulanmıştır.

Retrospektif çalışmaların önceden bilinen tanılara sitolojik ve histopatolojik olarak bir meyil gösterilme olasılığından dolayı objektif olmayabileceği bildirilmiştir (25). Sunulan tez çalışması da prospektif olarak planlanmış, planlamayı takip eden 2 yıl boyunca incelenen örnekler çalışmaya dahil edilmiştir.

Deri ve deri altı lezyonlardan hazırlanmış sitolojik preparatlar histopatolojik sonuçlar ile yüksek derecede uyumlu sonuç verirken, iç organlardan hazırlanan sitolojik preparatlar anatomik yerleşim ve örnekleme yöntemi nedeniyle daha düşük doğruluk oranına sahiptir (15, 25). Örneğin karaciğer ve dalak aspiratları oldukça düşük sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Bunun nedeni yalnızca bu organların anatomik yerleşimi değil, aynı zamanda multifokal lezyon oluşumlarına sahip olabilmelerinden dolayı lezyondan düzgün örnekleme yapılamamasıdır (25).

Daha önce hayvanlarda sitolojik ve histopatolojik teşhislerin sonuçlarının karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Cohen ve arkadaşları (15) 269 kitleyi sitolojik ve ardından histopatolojik olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada kedi ve köpeklerden alınmış olan 260 kitle incelenmiştir. Uyum oranı yetersiz örnekler dahil edilmediğinde %63,2 olarak hesaplanmıştır. Yerleşimine göre ise yetersiz örnekler dahil edilmediğinde uyum oranı kutanöz lezyonlarda %70,5, kemik lezyonlarında %69,2 ve karaciğer lezyonlarında %33,3 olarak belirtilmiştir. Yanlış negatif (negatif: tümöral olmayan) sitoloji sonuçları yanlış pozitif (pozitif: tümöral) sonuçlardan daha fazla bulunmuştur.

Eich ve arkadaşları (225) prospektif bir çalışmada, farklı organ ve sistemlerden oluşan, 95'i kedi ve köpeklerden alınan 100 vakayı değerlendirilmiş, toplam doğru tanı oranı %83 olarak belirlenmiştir. Eich ve arkadaşları doğruluk oranını deri ve deri altı dokularda %91, kas ve iskelet sistemi lezyonlarında %100 ve gastrointestinal sistem lezyonlarında ise %67 olarak belirlemişlerdir. Dalak lezyonlarının incelenmesinde uyum oranı ise %38 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada tüm dokulardaki tümörlerin tanısında yüksek spesifite (%100) ve kısmen daha düşük sensitivite (%89) sonuçlarına ulaşılmıştır.

Ghisleni ve arkadaşları da (17) 1999-2003 yılları arasında 242 köpek ve 50 kediden alınan 292 adet palpe edilebilir kutanöz ve subkutanöz kitlelerden sitolojik ve histopatolojik örnekleme yaparak bunları karşılaştırmışlardır. Bu vakaların 176'sında sitolojik olarak tümör tanısı konulmuş (175 doğru pozitif, 1 yanlış pozitif [pozitif: tümöral]), 67 sitoloji örneğine ise tümöral olmayan şekilde tanı konulmuştur (46'sı doğru negatif, 21'i yanlış negatif [negatif: tümöral olmayan]). Sonuç olarak vakaların %90,9'unda (221/243) sitolojik tanı ile histopatolojik tanı arasında uyum gözlenmiştir. Tüm tümörler histopatoloji ile uyumlu olarak epitelyal, mezenkimal, yuvarlak hücre tümörü veya melanom olarak doğru bir şekilde sınıflandırılmış, yalnızca bir tek olguda yanlış pozitif tümör olarak lenfoma tanısı konulmuş, histopatolojik incelemede bu olgunun yabancı cisim reaksiyonuna bağlı yangısal reaksiyon olduğu görülmüştür. Bununla beraber, 21 adet yanlış negatif tanı konulmuştur. Tümör tanısı için sitoloji yönteminin sensitivitesi %89,3, spesifitesi %97,9, pozitif tahmin değeri %99,4 ve negatif tahmin değeri ise %68,7 olarak bulunmuştur.

Vos ve arkadaşlarının (2) yaptığı çalışmada köpeklerden alınan 348 numunede sitolojik ve histopatolojik tanıları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada tanı doğruluğu %83,9, sensitivite %95,6, spesifite %65,4, tahmin değeri %93,5 bulunmuştur. Kötü huylu ve iyi huylu ayrımında ise sitolojinin doğruluk oranı %83,7 bulunmuştur. Bu çalışmada tümör ve tümör olmayan vakaların ayrımında sitoloji kabul edilebilir tanı doğruluğuna sahip olarak bulunmuştur (%83,9). Sensitivite %95,6 ve tahmin oranı %93,5 olarak, spesifite ise daha düşük olarak %65,4 şeklinde bulunmuştur.

Simeonov'un (226) yaptığı retrospektif bir çalışmada köpeklere ait 300 kutanöz ve subkutanöz palpe edilebilir lezyonun ince iğne aspirasyon biyopsi yöntemiyle hazırlanan sitolojik ve biyopsi veya nekropsi sonrasında alınan kitlelerin histopatolojik preparatlarının incelenmesi karşılaştırılmıştır. Olguların 193 tanesine tümör tanısı konulmuş ve bunların

190 tanesinde histopatoloji ile tümör tanısı doğrulanmıştır (%98,44 doğru pozitiflik). Olguların 55 tanesine ise tümöral olmayan lezyon tanısı konulmuş ve bunların 35 tanesinde histopatoloji ile tanılar doğrulanırken, 20 tanesinde yanlış negatiflik gözlenmiştir (%63,63 doğru negatiflik). Sonuç olarak sitolojik ve histopatolojik tanılar arasındaki kabul edilebilirlik (agreement) %88,7; sensitivite %90,47, spesifite %97,22; pozitif tahmin değeri %98,44; negatif tahmin değeri ise %63,63 olarak belirlenmiştir. Tümörlerin alt sınıflandırmasında (epitelyal, mezenkimal, yuvarlak hücre, melanositik) tüm olgularda sitolojik ve histopatolojik tanılar arasında uyum gözlenmiştir.

Griffiths ve arkadaşları (13) köpeklerden alınan 147 deri kitlesinin sitolojik ve histopatolojik karşılaştırmasını yapmış, bunların 105'inde (%71) teşhislerin birbirini tuttuğunu, özellikle tüm melanom ve mast hücre tümörlerinin teşhisinde sitolojik teşhisin doğru olduğunu gözlemlemişlerdir. Üç iyi huylu tümöre ise sitolojide kötü huylu tümör teşhisi konulmuştur.

Chalita ve arkadaşları (14) köpeklerden alınan 85 kitlede sitolojik ve histopatolojik teşhisleri karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada sitolojinin sensitivitesini %89, spesifitesini %100 olarak bulmuşlar, pozitif ve negatif tahmin etme oranları sırasıyla %100 ve %96, sitolojinin doğruluk oranı ise %97 bulunmuştur.

Menard ve arkadaşlarının (28) çalışmasında 83 köpek ve 19 kediden alınan 102 kitleye ait sitolojik ve histopatolojik tanılar karşılaştırılmış, sitolojik olarak doğru kötü huylu tümör tanısı olguların %69'unda konulmuş, olguların %74'ünde hücrel köken sitolojik olarak belirlenebilmiştir.

Sunulan tez çalışmasında 71 adet köpek deri ve deri altı lezyonunun sitolojik ve histopatolojik karşılaştırması yapıldı. Vos ve arkadaşlarının (2) yaptığı çalışmaya benzer olarak karşılaştırmalarımız iki farklı şekilde ele alındı. İlk olarak tümöral ve tümöral olmayan tanıların uyumu karşılaştırıldı ve sonuç olarak sensitivite %90,9; spesifite %62,5; pozitif tahmin değeri %89,2; negatif tahmin değeri %66,6, toplam doğruluk derecesi ise %84,5 olarak belirlendi. İkinci aşamada yapılan değerlendirmede iyi huylu ve kötü huylu tanıların doğruluğu kıyaslandı ve sensitivite %76; spesifite %86,9; pozitif tahmin değeri %76; negatif tahmin değeri %86,9, toplam doğruluk derecesi ise %83 olarak bulundu.

Daha önce yapılan çalışmalardaki sonuçların birbirinden farklı olmasında kimi araştırmacıların teşhis konulamayacak kadar kötü kalitede hazırlanmış sitolojik örnekleri çalışma dışında tutmaları, diğerlerinin ise bu örnekleri de kıyaslamaya dahil etmeleri

önemli rol oynamıştır (25). Cohen ve arkadaşları (15) sitolojik ve histopatolojik uyum oranlarını yetersiz örneklemeler ile birlikte ve bunlar olmadan hesaplarken, Ghisleni ve Simeonov (17, 226) yetersiz numuneleri istatistik hesaplamalarına dahil etmemişlerdir. Bizim çalışmamızda da sitolojik olarak yetersiz numuneler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Cohen ve arkadaşları (15) sitolojik ve histopatolojik tanıları için tamamen veya neredeyse tamamen aynı tanı konulduğu zaman “tam uyum”, sitolojide kısmen doğru tanı konulduğunda ise (örneğin sitolojik tanıda mekik hücre tümörü, histopatolojide ise hemangioperisitom tanısı konulmuş vakalar) “kısmi uyum” ifadelerini kullanmışlardır. Sitolojik ve histopatolojik tanıların uyum oranını belirlerken de hem tam uyum, hem de kısmi uyum gösteren olguları değerlendirmeye dahil etmişlerdir. Eich ve arkadaşları da (225) tanıları uyumlu spesifik tanı, uyumlu patolojik süreç (iyi huylu mezenkimal vb.), ve histoloji ile uyumsuz olarak sınıflandırmış ve uyumluluk oranını uyumlu spesifik tanı ve uyumlu patolojik süreci birleştirerek hesaplamışlardır. Bizim çalışmamızda da benzer olarak sitolojide klinik olarak faydalı (kategori 2) olarak tanı konulan olgular da histopatolojik tanıları ile uyumlu olarak kabul edildi. Özellikle mezenkimal doku tümörlerinde sitolojide alt tiplendirme çoğu olguda yapılamamış, yalnızca olguların tümöral olup olmadığı, tümöral olgularda iyi ve kötü huyluluk tahmini ve mezenkimal kökenin doğru olarak tespit edilmesi temel alınmıştır.

Sitolojik örnek hazırlama metotları arasındaki farklı uygulamalar sitolojik tanıların doğruluk oranını etkilemektedir. Nitekim kazıntı sitolojilerinin FNA biyopsilerine göre daha fazla hücre elde edilmesi nedeniyle üstünlük sağladığı bildirilmiştir (2). Bazı araştırmacılar sitolojik örnekleri hazırlarken tuşe ve kazıntı yöntemlerinden de faydalanmış (2, 225), bazıları da yalnızca ince iğne aspirasyon yöntemini kullanmışlardır (17, 226). Cohen ve arkadaşlarının çalışmasında ise (15) sitolojik ve histopatolojik örneklerin toplanma metotları detaylandırılmamış, çeşitli klinik ve anatomik patolojilerden gelen raporlar yeniden gözden geçirilmiş ve kıyaslanmıştır. Bizim çalışmamızda ise sitolojik örneklerin hazırlanmasında bazı olgularda ince iğne aspirasyonu, tuşe ve kazıntı yöntemlerinin yalnızca bir tanesi, bazılarında da aynı olgu için birden fazla teknik kullanılmıştır. Tanı için yetersiz bulunan ince iğne aspirasyonu yöntemi ile hazırlanmış sitolojik preparatlar için tuşe ve/veya kazıntı tekniği uygulanarak yetersiz örneklemelerin düzeyi en aza indirilmiştir. Bu sayede örneklerin istenilen bölgeden daha doğru şekilde alınması da sağlanmıştır. Nitekim Eich ve arkadaşları da (225) sitolojik örneklemeleri operasyon sırasında histopatoloji için alınan kitlelerden aspiratlar ve tuşe preparat şeklinde

hazırlamış, böylece lezyonların görülebilirliği ile örnek kalitesinin artırılabilmesinin ve sitoloji ile histopatolojik örneklerin aynı bölgeden alınmasının sağlanabilmesinin mümkün olduğunu belirtmişlerdir.

Bazı çalışmalarda örneklemeler vücudun farklı bölgelerindeki lezyonlardan yapılmış (2, 15, 225), bazılarında ise özellikle deri ve/veya deri altı lezyonlar incelenmiştir (13, 17, 226). Bazı araştırmacılar meme tümörlerini deri ve deri altı lezyonların incelemelerine dahil etmemişlerdir (17, 226). Griffiths ve arkadaşları (13) ise çalışmalarına meme tümörlerini de dahil etmişlerdir. Çoğu çalışmada meme tümörlerinin çalışmalara dahil edilmeme nedeninin iyi huylu ve kötü huylu meme lezyonlarının her ikisinde de düşük sitolojik doğru tanı oranı olduğu bildirilmiştir (230). Bununla beraber Simon ve arkadaşları (16) 50 köpekten alınan 50 adet meme tümöründe sitolojik ve histopatolojik bulguları karşılaştırmışlardır. Örneklerin 43 tanesinde (%86) örneklemenin yeterli olduğunu görmüşler ve sitolojik incelemede iyi huylu ve kötü huylu tanılarının histopatoloji ile sırasıyla 40 (%93) ve 35 olguda (%81) uyumlu olduğunu bildirmişlerdir. Sunulan tez çalışmasında meme tümörleri incelemelere dâhil edilmemiştir.

Ghisleni ve arkadaşları (17) hepatoid, sebaceöz ve ter bezi kökenli tümörlerin sitolojik olarak yüksek derecede farklılaşmış görünümünden dolayı bu tümörlerde doğru tanı koyduklarını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda bir sebaceöz adenom olgusuna doğru tanı konulmuş, bir sebaceöz adenokarsinom sitolojide sadece karsinom olarak belirlenmiş ve bir sebaceöz adenom olgusu ise yangısal reaksiyon şeklinde yanlış yorumlanmıştır. Bununla beraber papillom tanıları ve bir olgu hariç trikoblastom tanıları doğru şekilde konulmuştur. Bir sebaceöz epitelyom olgusunda ise bazal hücreler yoğun olarak görüldüğünden dolayı tanıda yanılma olmuş, sitolojide trikoblastom tanısı konulmuştur. Literatürde trikoblastomalarda düşük sayıda olgun sebaceöz epitel hücrelerinin bazal epitel hücreleri arasında gözlenebileceği bildirilmiştir (22, 43). Nitekim bir çalışmada da bir trikoblastoma ile bir pilomatrikoma sitolojide iyi huylu foliküler tümör olarak sınıflandırılmış, ileri sınıflandırmaya gidilememiştir (226).

Normal mezenkimal dokulardan hazırlanan frotilerde fazla hücre gelmezken, iyi huylu mezenkimal tümörlerde daha fazla hücre yoğunluğu gözlenir (18, 22, 33). Çalışmamızda fibropapillom tanılı bir olgu histopatolojide fibroepitelyal polip olarak teşhis edilmiştir. Bu olguda lezyonun tümör benzeri iyi huylu mezenkimal oluşum olması nedeniyle fibropapillom ile benzer sitolojik özellikler gözlenmiştir.

Çalışmamızda sitolojide mezenkimal kökenli kötü huylu tümör, hemangiosarkom ve adenokarsinom olarak yanlış pozitif tanı konulan üç olguda histopatolojik tanılar sırasıyla fibroepitelyal polip, organize hematoma ve kronik granülomatöz yangısal reaksiyon olarak konulmuştur. Yangının doku hücrelerinde displastik değişiklikleri uyarabileceği ve bu durumda lezyonların tümöral oluşumlarla karıştırılabileceği bildirilmektedir. Yangısal dokularda büyük, epiteloïd makrofajlar ve prolifer olmuş fibroblastlar gözlenir ve bu hücreler kötü huylu hücrelere benzer özelliklere sahip olabilirler. Yine yassı epitel hücreleri, fibroblastlar ve değişken epitel hücrelerinde belirgin anizokaryozis, belirgin çekirdekçik, mitotik figürler ve çekirdek:sitoplazma oranında farklılıklar gözlenebilir ve bu durumlar tümörler ile karıştırılabilir (22, 25). Nitekim başka bir çalışmada da sitolojik olarak adenokarsinom tanısı konulan iki olguda histopatolojik tanı adenom olarak değişmiş, iki perianal bez karsinomunda da tanının adenom olduğu görülmüş, sitolojide sebaceöz karsinom tanısı konulan bir olguda da histopatolojik tanı adenom olarak belirlenmiştir (226).

Ghisleni ve arkadaşlarının (17) çalışmasında yassı hücreli karsinoma sitolojik olarak bir vaka haricinde doğru teşhis konulabilmiştir. Fakat Menard ve arkadaşlarının (28) çalışmasında bu tümörler zayıf hücresellik, nekrotik artıkların ve yangının varlığı nedeniyle zor tanı konulan vakalardan sayılmıştır. Bu çalışmada sitolojik olarak 10 yassı hücre karsinomundan sitolojik olarak yalnızca altısında malignite belirlenebilmiş, dört tanesinde de hücresel köken tespit edilebilmiştir. Bu tümörlerin sitolojik tanısının zor olduğu belirtilmiş, bunun nedeni olarak da örneklerin sıklıkla nekrotik olması veya az hücresellik göstermesi gösterilmiştir. Yine bu tümörlerde sıklıkla ülser şekillendiği ve bu nedenle de sekonder kronik yangısal reaksiyon sonucu şekillenen hiperplazilerle tümörlerin ayırt edilmesinde dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir. Bununla beraber Simeonov'un çalışmasında (226) yassı hücre karsinomlarında iki olguda yanlış pozitiflik, 17 olguda ise doğru pozitiflik gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da yangısal reaksiyon tanısı konulan dört olguda tanılar papillom, sebaceöz adenom ve yassı hücreli karsinom (iki vaka) olarak değişmiştir. Bu tümörlerde gözlenen eş zamanlı yangılar ve iyi huylu hücresel bileşenlerin normal dokudan gelmiş olabileceği düşüncesi tanılardaki yanlışlığın temel nedenidir.

Çalışmamızda mezenkimal tümörlerde sitolojide çoğunlukla alt tiplendirme yapılamamıştır. Bunun yerine tümörler yedi olguda mezenkimal kökenli iyi/kötü huylu tümör şeklinde sınıflandırılmış ve bu tanılar histopatolojik tanılarla uyumlu çıkmıştır.

Benzer olarak Ghisleni ve arkadaşları (17) mezenkimal tümörlerde 69 olgunun 45'inde (%67,2) sitomorfolojinin hücre tipinin belirlenmesinde yetersiz olduğunu ve sadece sarkom tanısı konulduğunu bildirmişlerdir. Simeonov'un çalışmasında da (226) mezenkimal tümörlerden 33 tanesi alt sınıflandırmaya tabi tutulamamış, histopatolojide bunların 25'i fibrosarkom, beşi liposarkom, ikisi osteosarkom ve bir tanesi mikzosarkom olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda sitolojide mikzom tanısı konulan bir olguda histopatolojik inceleme sonucunda tanı mikzoid periferik sinir kılıf tümörü olarak değişmiştir. Mikzom literatürde incelemeyi yapanların tanınması kolay tümörler içerisinde anılmaktadır (124). Fakat bu olguda sitolojide gözlenen eozinofilik müsinöz materyal ve mezenkimal hücreler tek başına nöral farklılaşmanın tanınmasına olanak vermemiştir.

Histolojik olarak angiosarkomların belirgin şekilde heterojen tümörler olduğu, bu yüzden de sitolojik tanıların zor olduğu bildirilmiştir (153). Çalışmamızda da trikoblastom tanılı bir olguya histopatolojide perivasküler duvar tümörü ve immunohistokimyasal incelemeler sonucunda ise angiosarkom tanısı konulmuştur.

Sitolojide hemangiosarkom olarak tanı konulan bir olgu ise organize hematoma olarak teşhis edilmiştir. Nitekim iyi derecede farklılaşmış hemangiosarkomları iyi huylu hemangiom ve/veya hematomlardan (duvarını reaktif fibroblastlar oluşturur) ayırt etmenin sitolojik örneklerde zor olabileceği ve kesin tanı için sıklıkla histolojik incelemenin gerekli olduğu bildirilmiştir (24).

Sitolojik inceleme sonucu malign fibröz histiositom tanısı konulan bir olgunun histopatolojik incelemesinde trikoepiteliyom ile birlikte eş zamanlı olarak piyogranulomatöz yangı gözlenmiştir. Kronik yangısal lezyonlardaki rejeneratif hücrelerin, fibroblastların ve epitel hücrelerinin kötü huylu tümör hücrelerine benzer özellikler sergileyebildikleri bilinmektedir (22, 25). Menard'ın çalışmasında da (28) bir subkutanöz kronik yangısal lezyona sitolojide kötü huylu tümör tanısı konulmuştur. Bu olguda sitolojide belirgin derecede anizositozis, anizokaryozis, kaba granüler kromatin yapısı, belirgin büyük çekirdekçik ve yüksek çekirdek:sitoplazma oranı not edilmiş, histopatolojik incelemede bu hücrelerin rejeneratif miyositler olduğu belirtilmiştir.

Daha önceki çalışmalarda hemangioperisitom tanısının sitolojide yüksek doğruluk oranına (%95-100) sahip olduğu görülmektedir (17, 226). Bu yüksek oran hemangioperisitomlarda gözlenen yüksek hücresellik, binükleasyon, sitoplazmik vakuoller

ve çok çekirdekli hücrelerin (crown hücreleri) varlığı ile açıklanmıştır (164).

Çalışmamızda ise immunohistokimyasal olarak hemangioperisitom tanısı konulan olgularda sitolojik tanılar mezenkimal kökenli iyi huylu ve kötü huylu tümör şeklinde tanımlanmıştır. Sitolojik olarak hemangioperisitom tanısı konulan bir olguda da histopatolojik tanı fibrom, immunohistokimyasal incelemeler sonucundaki tanı ise rabdomiyom olarak değiştirilmiştir. Daha önce bildirilen yüksek doğruluk oranlarının aksine çalışmamızdaki hemangioperisitom tanıları yalnızca iki vakada kısmi uyum göstermiş, net tanı sitoloji ile konulamamıştır.

Bir çalışmada (15) yuvarlak hücre tümörlerinde sitolojinin doğruluk oranı %50'nin altında bulunmuştur. Ghisleni ve arkadaşları da 10 yuvarlak tümör vakasında kökenin ve kötü huyluluğun belirlenmesinde belirli sınırlamalar olduğunu bildirmişlerdir (17). Çalışmamızda yuvarlak hücre tümörlerinde mastositom, histiyositom ve histiyositik sarkom tanıları doğru bir şekilde konulmuştur. Benzer olarak diğer çalışmalarda da mast hücre tümörlerinin tanısında sitoloji ve histopatoloji arasında yüksek uyum oranları görülmektedir (17, 226). Literatürde mast hücre tümörlerine belirgin granülleri nedeniyle sitolojide kolay tanı konulduğu bildirilmiştir (13, 28, 93). Histiyositomlar için de sitolojide yüksek doğruluk oranları bildirilmekle beraber (17, 87), bazı histiyositik tümörlerin diğer yuvarlak hücre tümörlerinden (lenfoma, plazmasitom) sitolojik olarak ayrımının yapılamadığı ve sitolojide yuvarlak hücre tümörü tanısı konulduğu bildirilmiştir (17, 28, 226). Histiyositik sarkomların da lenfom ve plazma hücre tümörlerinden ayrımının zor olabileceği rapor edilmiştir (87).

Sitolojik preparatlarda, malign fibröz histiyositom hücrelerinin pleomorfik fibroblastlar, histiyosit benzeri hücreler ve dev hücreleri şeklinde gözlenebileceği bildirilmiştir (29, 48, 101). Nitekim çalışmamızda sitolojide histiyositik görünüme sahip, birden fazla çekirdeği olan pleomorfik hücrelerin görülmesinden dolayı malign fibröz histiyositom tanısı konulan bir olgu histopatolojide malign histiyositozis şeklinde teşhis edilmiştir.

Çalışmamızda bir olguda sitolojide doğru şekilde lenfoma tanısı konulurken diğer bir lenfoma olgusuna yanlış negatif olarak *Malessezia* dermatitisi tanısı konulmuştur. Bu olguda çok sayıda *Malessezia* spp. etkenleri görülmüş, bunun yanısıra bol miktarda lenfosit de rastlanmıştır, fakat bu lenfositlerin yangısal infiltrasyon olduğu düşünülmüştür. Ghisleni ve arkadaşlarının (17) çalışmasında ise bunun tersine bir kediye ait yabancı cisim

reaksiyonu olgusuna yanlış pozitif olarak lenfoma tanısı koyulmuş, diğer dört olguda ise sitolojideki lenfoma tanısı histopatoloji ile uyumluluk göstermiştir.

Melanositik tümörlerde sitolojide yoğun melanin pigmentinin varlığından dolayı köken doğru belirlenmiş, yalnızca bir olguda melanositom olarak değerlendirilen olgu histopatolojide kötü huylu melanom olarak belirlenmiştir. Bu yanılığında sitolojide yoğun pigmentasyondan dolayı hücrelerdeki çekirdeğe dair malignite kriterlerinin belirlenmesindeki zorluğun rolü mevcuttur. Nitekim Ghisleni ve arkadaşlarının çalışmasında (17) dört adet kutanöz melanom tanısı sitolojik olarak bol miktarda melanin granüllerinin görülmesiyle konulmuş, histopatolojik incelemede bu vakalar iyi huylu olarak sınıflandırılmıştır. Simeonov da (226) tüm melanom olgularında sitolojik tanıların histopatolojik tanımlarla uyumlu olduğunu belirtmiş, bununla beraber sitolojide malignite ayırımını yapmamış, histopatolojik olarak bu tümörlerin iyi huylu olduğunu belirlemiştir. Bizim çalışmamızda doğru pozitif olarak kötü huylu melanom tanısı konulan olguda hücrelerin pigmentten çok zengin olmadığı gözlenmiş ve bu sayede tümör hücrelerinde mevcut olan belirgin malignite kriterleri yorumlanabilmiştir.

Simeonov (226) sitolojide yangı tanısı konulan 17 olguda histopatolojik inceleme sonucunda bu tanıların beşinin fibrosarkom, üçünün adenokarsinom, üçünün yassı hücreli karsinom, ikisinin hemangiosarkom, birinin hemangiom, birinin hemangioperisitom, birinin pilomatritom, birinin ise lenfoma olduğunu, keratin dolu tümöral olmayan bir lezyonda da tanının adenokarsinom olarak değiştiğini ve iki nekrotik doku tanılı olguda tanıların adenokarsinom ve yassı hücreli karsinom olarak değiştirildiğini belirtmiştir. Tümörlerde yangısal infiltrasyonların olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır (231). Çalışmamızda da yangısal reaksiyon olarak sitolojik tanısı konulan dört olguda histopatolojik incelemeler sonucunda bir papillom, bir sebasöz adenom ve iki yassı hücreli karsinom tanısı konulmuştur. Bu da tümör ile birlikte yangısal lezyonların bulunması durumunda incelemelerin dikkatli bir şekilde yapılmasının önemini göstermektedir.

Epitelyal tümörlerin tanısında yalnızca bazı tümörler için sitokeratinler ile immun boyamalar nadiren gerekmektedir. Bu boyamalar bu tümörlerin kökeninin araştırıldığı çalışmalarda kullanılmakta ve nadiren ayırıcı tanıda faydalı olmaktadır (47). Bu çalışmamızda da bu düşünceyi destekleyecek nitelikte sonuçlar alınmış ve tüm epitelyal tümörlerde histopatolojik ve immunohistokimyasal tanımlar uyumlu bulunmuştur. Epitelyal tümörlerin hepsinde sitokin pozitifliği gözlenmiş, vimentin ise bir olgu dışında negatiflik

sergilemiştir. Vimentin bir sebaceöz adenokarsinom olgusunda pozitif olarak gözlenmiş ve bu durum mezenkimal farklılaşmanın bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Nitekim epitelyal tümörlerde vimentin sunumunun epitelyal-mezenkimal farklılaşma ile ilgili olarak şekillenebileceği bildirilmektedir (232).

İmmunohistokimyasal boyamalar ayırıcı tanı konulmasına olanak tanması yönüyle artan bir öneme sahiptir (101). Örneğin bir çalışmada 35 sinoviyal hücre sarkomu tanısı konulmuş tümör, daha sonra CD18 antikoru ile boyandığında 18 tanesinin histiyositik sarkom olduğu görülmüştür (114). Bu örnekten anlaşılacağı gibi kesin teşhisin özel tekniklerle doğrulanmasını takiben tedaviye başlanması oldukça önemlidir (101).

Mezenkimal kökenli tümörler temel olarak mekik şekilli hücreler tarafından oluşturulur ve köpeklerin kutanöz ve subkutanöz tümörlerinin yaklaşık %8-15'ini oluştururlar (138). Köpeklerdeki kutanöz ve subkutanöz mezenkimal tümörler için çoğunlukla benzer morfolojik görünümde olmalarından dolayı ışık mikroskopik olarak ayırım yapmak zordur (48, 139).

Vimentin sunumu tümörlerin mezenkimal kökenli olduğunu göstermektedir (233). Bununla uyumlu olarak çalışmamızda tüm mezenkimal tümörler için vimentin pozitifliği gözlenmiştir. Bu antikorla beraber kullanılan diğer immunohistokimyasal belirteçler dahi bir hücre tipinin kökenini belirlemek için yeterli olmayabilir (124, 125). Bu ayrımı yapabilecek bir immun panel henüz net olarak ortaya konulamamıştır (134). Bu belirsizlikten dolayı bazen bu tümörler genel olarak yumuşak dokunun mekik hücreli tümörleri olarak adlandırılabilirler (127, 137, 233). Bizim çalışmamızda da histopatolojik incelemeler sonucunda iki tümörde kesin tanı konulamamış, bu tümörlerin yumuşak dokunun dev hücreli sarkomu ve farklılaşmamış sarkom olduğu düşünülmüştür. İmmunohistokimyasal boyamalar sonucunda da bu tümörlerden ilki için yalnızca vimentin pozitifliği gözlenmiş ve ileri sınıflandırma yapılamadığı için farklılaşmamış sarkom olarak tanı konulmuştur. Yine histopatolojide perivasküler duvar tümörü olarak tanı konulan iki olgu da benzer şekilde yalnızca vimentin pozitifliği sergilediği için son tanı farklılaşmamış sarkom olarak belirlenmiştir. Ayrıca hemangiom tanısı konulan bir olguda vimentin dışındaki belirteçlerde negatiflik gözlendiği için son tanı mezenkimal kökenli iyi huylu tümör olarak konulmuştur.

Çalışmamızda fibrom tanısı konulan bir olguda gözlenen S100, sarkomerik aktin ve vimentin pozitifliği sonrası tanı rabdomiyom olarak belirlenmiştir. İskelet kasının

tanınması için sarkomer yapımında görevli proteinlerin gösterilmesi önemlidir, bu proteinlerden birisi de sarkomerlerde bulunan alfa-aktin izoformudur ve bu protein sarkomerik aktin antikoru kullanılarak gösterilebilir (234). İnsanlarda ve köpeklerde rabdomiyosarkomlar vimentin, desmin, SMA ve sarkomerik aktin pozitifliği göstermektedir (235). Ayrıca çizgili kaslarda S100 ekspresyonunun varlığı da bilinmekle birlikte (236) rabdomiyosarkomda fokal S100 pozitifliği bildirilmiştir (125).

Hemangiosarkom için Faktör VIII ve CD31'in tanıda kullanılabileceği bildirilmiştir (153, 160). Bertazzolo ve arkadaşlarının çalışmasında (153) immunohistokimyasal boyamada 16 vakada endotelyal belirteçler (FVIII-ra ve CD31) pozitif iken iki vakada sadece CD31, bir vakada sadece FVIII-ra pozitif olarak gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da bir olguda CD31 pozitifliği görülmüştür. Bu olgu histopatolojik incelemede hemangiom tanısı konulan olgudur ve son tanı değişmemiştir.

Çalışmamızda histopatolojik olarak mikzoid periferel sinir kılıf tümörü ve perinöroma tanısı konulan olgularda vimentin ve S100 pozitifliği görülmüştür. Literatürde periferel sinir kılıf tümörü için GFAP ve S100 antikoları kullanılabileceği bildirilmektedir (48). Periferel sinir kılıf tümörleri farklı grup periferel sinir hücrelerinden, Schwann hücreleri veya modifiye Schwann hücreleri, fibroblastlar veya perinöral hücrelerden köken alır (149). Hemangioperisitom periferel sinir kılıf tümörleri için ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken tümörlerdendir. Özellikle perivasküler helezon yapılarının varlığı hemangioperisitom için ayırıcı özelliktir. Periferel sinir kılıf tümörlerinde bu yapıların kapıllarlardan ziyade kollajen fibrilleri çevresinde olduğu bildirilmiştir (233). Nitekim çalışmamızdaki perinöroma tanılı olguda benzer şekilde helezon yapılarının ince kollajen fibrilleri içeren sinir fasikülleri etrafında olduğu görülmüş, bu alanlardaki yapıların S100 pozitif olduğu gözlenmiştir.

Periferel sinir kılıf tümörleri için immunohistokimyasal boyamalar sonucunda bile net bir tanı kriteri mevcut değildir. Veteriner hekimlikte S100, vimentin ve GFAP'nin immunohistokimyasal olarak tespit edilmesi ile mekik hücre tümörlerinin alt tipleri arasında kesin bir ayırım yapılamaz (149). Dahası S100 sunmayan insan ve köpek malign periferel sinir kılıf tümörleri tanımlanmıştır (125, 137). Gaitero ve arkadaşları (233) 33 köpek kutanöz periferel sinir kılıf tümörüne uyguladıkları retrospektif immunohistokimyasal çalışmada, vimentinin tüm olgularda, S100'ün 15 olguda, lamininin 25 olguda ve kollajen IV'ün 14 olguda, PGP 9,5'un 31 olguda ve NSE'nin 27 olguda

sunulduğunu gözlemişlerdir. Ko ve arkadaşları (237) 15 köpek periferal sinir kılıf tümöründe tüm olgularda vimentin ve S100 pozitifliği ile olguların %93,3'ünde NSE ve %73,3'ünde GFAP pozitifliği bildirmişler ve vimentin, S100 ve NSE'nin köpeklerin periferal sinir kılıf tümörlerinin tanısında yardımcı olabileceğini not etmişlerdir. Chijiwa ve arkadaşları (125) periferal sinir kılıf tümörlerinde %76 oranında S100 pozitifliği gözlemişlerdir. Diğer çalışmalarda periferal sinir kılıf tümörlerinde immunohistokimyasal olarak vimentin, NSE (%45-82), S100 (%50-100), nörofilament (%82), NGFR (%47), miyogloblin (%64) ve GFAP (%0-35) pozitifliği gözlenmiştir (125, 134, 150, 151). Nörofilament ile ilgili bildirilen bu yüksek pozitiflik oranına rağmen bizim çalışmamızda nörofilament tüm olgularda negatif bulunmuştur.

S100 sunumu nörojenik ve melanositik köken dışında köpeklerde hemangioperisitom (125), hemangiosarkom, liposarkom ve leyomiyosarkomda da (238) bildirilmiştir. Milocancev ve arkadaşları da (239) 32 adet köpek yumuşak doku sarkomunda CD31, CD34, desmin, pansitokeratin, S100 ve SMA antikörlerini kullanmış, sonuç olarak bir nörofibroma ile nörofibrosarkomda hafif SMA pozitifliği, bir mikzosarkomda hafif SMA pozitifliği, iki fibrosarkomda orta dereceli SMA pozitifliği, bir hemangioperisitomda ise orta dereceli SMA pozitifliği bildirmişlerdir. Chijiwa ve arkadaşları (125) periferal sinir kılıf tümörleri ile hemangioperisitomların ayırımında alfa-SMA'nın kullanışlı olabileceğini belirtmişlerdir. Bu araştırmacılar çalışmalarında gözlenen 17 periferal sinir kılıf tümöründe alfa-SMA negatif iken, 5 adet hemangioperisitomdan dört tanesinde alfa-SMA'nın pozitif olduğunu görmüşlerdir. Bununla beraber Fujii ve arkadaşları (240) köpeklerin hemangioperisitom, leyomiyosarkom ve hemangiosarkomları üzerinde yaptıkları çalışmada, 18 hemangioperisitomun altı tanesinde değişen derecelerde alfa-SMA pozitifliği gözlemişlerdir. Biz çalışmamızda SMA'yı yalnızca histopatolojik olarak farklılaşmamış sarkom tanısı konulan olguda pozitif olarak gördük ve bu olguda gözlemlenen vimentin ve sarkomerik aktin pozitifliği ile birlikte son tanıyı hemangioperisitom olarak netleştirdik. Histopatolojide perivasküler duvar tümörü tanısı konulan diğer bir olguda immun boyamalar sonucunda yalnızca vimentin ve S100 pozitifliği gözlendi. Bu tümörlerde S100 pozitifliğinin bildirilmesinden (125, 139, 239) ve histopatolojide damarlar çevresindeki helezoni yapıların varlığından dolayı son tanı hemangioperisitom olarak konuldu.

Köpeklerde hemangioperisitom tanısında desmin negatif olmalıdır (150, 167). Hemangioperisitom ve miyoperisitom ayırımı önemlidir, çünkü insanlarda

hemangioperisitom malignant, miyoperisitom ise genellikle iyi huylu özelliktedir (162, 169). Avallone ve arkadaşlarının (124) yaptıkları çalışmada beş miyoperisitom iyi huylu iken, bir tanesi nüks etmiş fakat yapılan ikinci operasyon sonrası iyileşmiştir. Tersine hemangioperisitom ise lokal olarak agresif özellik sergilemiş ve iki köpekte de ötenazi gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmadaki köpek miyoperisitom ve hemangioperisitomlarının biyolojik davranışları insanlardakine paralellik göstermiştir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda desmin negatifliği gözlenen olgulara hemangioperisitom tanısı konuldu ve bu tümörlerin karakterinin kötü huylu olduğuna karar verildi.

Veteriner literatüründe periferik sinir kılıf tümörlerinde epiteloid (241), melanotik (242), kartilaginöz ve osteojenik (243) veya glandüler farklılaşmaların bulunabileceği bildirilmiştir (244). Ayrıca iyi huylu periferik sinir kılıf tümörleri içerisinde mikzoid bir tipin varlığı da ifade edilmiştir (47). Çalışmamızda histopatolojide yoğun mikzoid alanlar içeren ve mikzoid periferik sinir kılıfı tümörü tanısı konulan bir olguda immunohistokimyasal olarak bu tanıyı doğrulayan nitelikte yoğun vimentin ve S100 pozitifliği gözlemledik. İncelediğimiz perinöroma olgusunda ise tümör içerisinde multifokal tarzda kıkırdak ve kemik metaplazilerine rastlandı.

Malign fibröz histiyositom Dünya Sağlık Örgütü'nün 2002 yılındaki sınıflandırmasında "fibrohistiyositik" kategoride bulunmaktadır (172). İnsanlardaki sınıflandırmada malign fibröz histiyositom hücre tipinin baskınlığına göre, storiform-pleomorfik, dev hücreli, yangısal, mikzoid ve angiomatoid olarak sınıflandırılır (245). Bununla birlikte evcil hayvanlarda yalnızca ilk üç tip bildirilmiş (178) ve bu üç tip tümör yeni sınıflandırmada "farklılaşmamış pleomorfik sarkomlar" olarak yeniden adlandırılmıştır (172). Çalışmamızda malign fibröz histiyositomun histiyositik sarkomdan ayrımının yapılabilmesi adına bu tümör için yuvarlak hücre tümörlerine uygulanan CD3, CD18, CD79alfa, CD204, E-kaderin, triptaz ve vimentin belirteçleri uygulanmış, sonuç olarak da CD3, CD18, CD79alfa, E-kaderin ve triptaz negatifliği ile CD204 ve vimentin pozitifliği gözlenmiştir. Köpeklerde histiyositik sarkomlar düzenli şekilde CD18 pozitif ve çoğunlukla da vimentin pozitifken, malign fibröz histiyositomlar vimentin pozitif ve CD18 negatif fenotip sergilemektedirler (99, 114, 178). Ko ve arkadaşları (246) üç köpekte inceledikleri malign fibröz histiyositom olgusunda immunohistokimyasal olarak alfa-SMA, CD68, desmin, S100 ve vimentin belirteçlerini uygulamışlar ve vimentin için pozitiflik, CD68 için dev hücrelerinde lokalize pozitiflik ve alfa-SMA, desmin ve S100 için ise negatiflik bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar özet olarak yalnızca vimentin pozitifliğinin

dahi, herhangi bir başka özel hücre belirteci kullanmaksızın malign fibröz histiyositomun tanısında kullanılabilir olduğunu söylemişlerdir. Sonuç olarak incelediğimiz bu olguya CD18 negatifliği ve vimentin ile CD68 benzeri bir makrofaj belirteci olan CD204'ün pozitifliğinden dolayı malign fibröz histiyositom son tanısı konulmuştur.

Malign fibröz histiyositomda dağınık şekilde CD18 pozitif lenfosit infiltrasyonlarının olabileceği bildirilmiştir (101). Biz bu olguda CD18'i az sayıda infiltre hücrede pozitif olarak gözlemlememize rağmen, CD20 boyaması sonucunda tümör içerisinde oldukça yoğun B lenfosit infiltrasyonları gözlemledik. Bunun nedenini ise formalinde tespit edilip parafine gömülmüş dokularda CD18'in belirlenmesindeki problemlerden (84) kaynaklanabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda mast hücre tümörlerine yönelik olarak yalnızca triptaz belirteci açısından immunohistokimyasal boyama uygulanmış ve tüm olgularda pozitiflik görülmüştür. Yalnızca bir olguda kitle içerisinde az sayıda mast hücre bulunduğu görülmüş, sitolojide çok sayıda mast hücresi gözlenmesine rağmen, histopatolojik incelemede şiddetli yaygın kanamaların varlığı nedeniyle mastositom tanısı şüpheli olarak kalmıştır. İmmunohistokimyasal boyamalar sonucunda da az sayıda triptaz pozitif mast hücresi görülmüştür. Mast hücre tümörlerinin küçük bir bölümünde kitlenin neredeyse tamamı yangı, kanama ve ödem ile kaplıyken, çok az mast hücresi içerebilir ve bu tümörlerde histoloji ile dahi tanı zor olabilir (33). Bu olguda sitolojide çok sayıda mast hücre gözlenmesi nedeniyle tanı mastositom olarak korunmuştur.

Köpeklerin kutanöz yuvarlak hücre tümörlerinde histopatoloji tek başına sıklıkla yeterli olmamakta, immunohistokimyasal boyamalar gerekmektedir (70). Histiyositik tümörlerin immunohistokimyasal tanısında CD18, E-kaderin ve MHC-II ile boyamaların yapılması ve bunun yanında T ve B lenfomadan ayrımı için CD3 ve CD79 belirteçlerinin kullanılması önerilmektedir (87, 99). Fernandez ve arkadaşları (70) yaptıkları bir çalışmada 72 köpek kutanöz yuvarlak hücre tümöründe immunohistokimyasal boyamalar uygulamışlar, mast hücreleri için triptaz, kimaz ve serotonin; histiyositler için CD1a, CD18 ve MHC-II; T lenfositler için CD3; ve B lenfosit ve plazma hücreleri için de CD79a kullanmışlardır. Bu çalışmamızda ise mast hücre tümörlerine yönelik olarak triptaz; lenfoma için CD3, CD18 ve CD20; histiyositik tümörler için ise CD18, CD204, E-kaderin ve vimentin kullanılmıştır. Vimentin özellikle malign fibröz histiyositom tanılı olgunun histiyositik sarkomdan ayrımı amacıyla kullanılmıştır.

Köpeklerde lenfomaların diğer yuvarlak hücre tümörlerinden ayrımının yapılabilmesi için histopatolojik incelemenin yanısıra immunohistokimyasal incelemelerin çoğu olguda yapılması gerekmektedir (69). Çalışmamızda lenfoma tanılı olgulardan birinde CD3 ve CD18 pozitifliği gözlenmiş ve tanı T lenfoma olarak belirlenmiştir. Diğer lenfoma tanılı olguda ise CD18 pozitifliği ile CD3 ve CD20 negatifliği gözlenmiştir. CD18 kemik iliği kökenli lökositlerin ve dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunan formaline dirençli bir beta-2 integrin molekülüdür; bu yüzden de CD3 ve CD79a negatif ve CD18 (veya MHC-II) pozitif tümör hücreleri histiyositik kökenli olarak düşünülür (87, 99, 113, 114). Ancak nadiren atipik immunfenotipe sahip tümörler rapor edilmiştir (110, 111). Örneğin null lenfomalar CD3 ve CD79a veya hafif ve ağır zincir immunglobulin sunmazlar (85, 115, 116).

Null lenfoma köpeklerde nadiren bildirilmiştir ve “natural killer” hücrelerinden köken aldığı düşünülür (85). Bu tümörlerin CD3 ve CD79a negatif olmaları lenfoma olmadıkları anlamına gelmemektedir. Bu hücrelerde gözlenen granularite özelliği tanıda faydalı olabilir fakat ek immunohistokimyasal boyamalar gerekebilir (86). Bu nedenle çalışmamızda null-lenfoma tanılı olgu için ayrıca E-kaderin ve triptaz uygulanmış ve negatiflik gözlenmiştir. Sonuç olarak ise E-kaderin’in kutanöz histiyositom için spesifik olmadığı düşünüldüğünden dolayı tümörün histiyositik tümör veya null lenfoma olabileceği düşünülmüş, kesin bir tanıya varılamamıştır.

İmmunohistokimyasal boyamalar ile köpeklerde kutanöz histiyositom, reaktif histiyositik bozukluklar ve histiyositik sarkom komplekslerinin birbirinden ayırt edilebileceği bildirilmiştir (101). Köpeklerde histiyositomların Langerhans hücre kökenli; histiyositozisin hem Langerhans, hem de dendritik hücre kökenli; histiyositik sarkomun ise dendritik hücre kökenli olduğu rapor edilmiştir (71). Kutanöz histiyositomların büyük bir çoğunluğunda hemen hemen bütün tümör hücreleri MHC-II sunar. CD18 ile birlikte MHC-II tümör hücrelerinin lökositik orijinini belirlemede güvenilir bir belirteç olarak düşünülmektedir (70). Bununla beraber Kipar ve arkadaşları (83) kutanöz histiyositom vakalarının %17'sinde MHC-II ekspresyonunun yalnızca bazı hücrelerle sınırlı olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda lökositik kökeni belirlemek için yalnızca CD18'den faydalanılmış ve tüm lenfoma ve histiyositik tümörlerde pozitiflik görülmüştür. Daha önce bildirilenden farklı olarak (71) bizim çalışmamızda dört histiyositom olgusunun yalnızca birinde E-

kaderin sunulduğu görülmüştür. Köpeklerde E-kaderin kutanöz histiyositomlarda bir belirteç olarak kullanılmaktadır (247, 248). Fakat E-kaderinin Langerhans hücreleri için spesifik bir belirteç olmadığı bildirilmiştir (71). Pazdzior-Czapula ve arkadaşları da (87) köpeklerin kutanöz histiyositomlarında MHC-II, CD18 ve E-kaderin ekspresyonu göstermiş fakat çoğu tümörde CD18 ve E-kaderin sunumunu tümör hücrelerinin yalnızca çok küçük bir bölümünde görmüşler ve E-kaderin ekspresyonunun kutanöz histiyositomların tanısında sınırlı bir değeri olduğunu savunmuşlardır. Valli ve arkadaşlarına (110) göre Langerhans hücreleri E-kaderin sunan tek lökositir. Fakat başka çalışmalara göre plazmasitom ve epitelyotropik lenfomada gözlenen E-kaderin ekspresyonundan dolayı, E-kaderinin Langerhans hücrelerine spesifik olmadığı ve köpek kutanöz yuvarlak hücre tümörlerinin ayırımını sağlayamayacağı rapor edilmiştir (87, 249).

Pazdzior-Czapula ve arkadaşlarına (87) göre kutanöz histiyositomlarda T ve B lenfosit infiltrasyonları arttıkça tümörde E-kaderin sunumu azalmaktadır. Bu amaçla çalışmamızdaki histiyositomlardaki lenfosit yoğunluğu araştırılmış ve bir olguda hafif şiddette yaygın T lenfosit infiltrasyonu, diğer bir olguda orta derecede multifokal T lenfosit infiltrasyonu ile fokal B lenfosit infiltrasyonu gözlenmiş, E-kaderin negatif son olguda ise neredeyse hiç T ve B lenfosit infiltrasyonu gözlenmemiştir. E-kaderin pozitif olguda ise hafif şiddette yaygın T lenfosit infiltrasyonu dikkati çekmiştir. Bu bulgulardan hareketle çalışmamızda lenfosit infiltrasyonları ile E-kaderin sunumu arasında bir bağlantı kurulamamıştır. Ayrıca Langerhans hücrelerinin deriden ilgili lenf yumrusuna göçlerinin, E-kaderin ekspresyonunun azalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (250).

Ramos-Vara'nın çalışmasında (249) 116 köpek yuvarlak hücre tümörü E-kaderin varlığı açısından incelenmiş ve bu tümörlerin 95 tanesinde E-kaderin sunumu gösterilmiştir. Bunların 13 tanesi kutanöz histiyositom, 54 tanesi plazmasitom, 14 tanesi mastositom, 10 tanesi epitelyotropik lenfom ve beş tanesi histiyositik sarkom olarak bildirilmiştir.

Köpeklerde histiyositik sarkomların sürekli olarak CD1, CD11c, CD18, CD45 ve MHC-II antijeni sundukları fakat E-kaderin sunmadıkları (47) ve dendritik hücre kökenli oldukları bildirilmiştir (71, 99). Başka bir çalışmada ise iki adet histiyositik sarkomda gözlenen E-kaderin pozitifliği tümör hücrelerinin Langerhans hücrelerinden köken aldığını düşündürmüştür (87). Hirako ve arkadaşları da (251) 11 yaşlı, erkek bir Pembroke Welsh Corgi ırkı köpekte, Langerhans hücrelerinden köken alan primer kutanöz histiyositik

sarkom rapor etmişlerdir. Yaptıkları immunohistokimyasal boyamalar sonucunda tümörün vimentin, HLA-DR antijeni, Iba1, CD18 ve E-kaderin pozitif olduğunu görmüşler ve E-kaderin pozitifliğinden dolayı tümörün Langerhans hücre kökenli olabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da üç adet histiyositik sarkomda E-kaderin pozitifliği gözlenmiştir. Bu tümörlerde aynı zamanda CD18, CD204 ve vimentinin de pozitif olduğu görülmüştür.

Kato ve arkadaşlarının çalışmasında (120) CD204 yalnızca histiyositik sarkomlarda pozitif bulunmuş, istisna olarak yalnızca bir tek derece III mast hücre tümöründe de pozitiflik tespit edilmiştir. Ide ve arkadaşları da (119) köpeklerde subdural histiyositik sarkomda CD204 pozitifliği göstermişlerdir. Thongtharb ve arkadaşlarının (252) yaptığı bir çalışmada köpeklerden alınan 23 histiyositik sarkomda yapılan CD204 ve ek boyamalar sonucunda tüm vakalarda CD204 pozitifliği görülmüştür. CD204 belirtecinin doku makrofajlarını tanıırken, dendritik hücreleri (folliküler dendritik hücre ve Langerhans hücreleri) tanımadığı rapor edilmiştir (218, 253, 254). Köpeklerde histiyositik sarkomlarda gözlenen CD204 sunumunun myeloid dendritik hücre kökenini düşündürdüğü bildirilmiştir (120). Çalışmamızda histiyositik sarkomlar hem E-kaderin, hem de CD204 pozitifliği göstermiştir. Çalışmamızda E-kaderin pozitifliğinden dolayı her ne kadar Langerhans hücre kökeni akla gelse de, aynı zamanda CD204'ün pozitif olması bu teoriyi çürütmektedir. Nitekim normalde ve tümöral durumda köpek epidermal Langerhans hücrelerinin CD204 negatif olduğu bildirilmiştir (110).

Wanat ve arkadaşları (255) insanlarda sarkoidal ve yabancı cisim granulomalarında yaptıkları çalışmada, her iki granuloma tipinde de mononükleer histiyositlerde ve çok çekirdekli dev hücrelerinde E-kaderin sunulduğunu görmüşlerdir. Bu hücreler aynı zamanda CD1a negatif olarak belirlenmiş ve böylece dermal Langerhans hücrelerinden ayırım yapılmıştır. Van den Bossche ve arkadaşları da (256) insanlarda dermal makrofajların sabit durumda alternatif aktivasyonu ile E-kaderin sunabileceğini bildirmişlerdir. Köpeklerde ise hemofagositik histiyositik sarkomun makrofaj kökenli olduğu bildirilmiştir (71). Bu bulgulardan yola çıkarak histiyositik sarkom tanısı konulan olgularda kökenin makrofajlar olabileceği ve dolayısıyla bu tümörlerin hemofagositik histiyositik sarkom olabileceği düşünülmüştür. Fakat köpeklerde makrofaj kökenli bu tümörlere yönelik E-kaderin pozitifliğinin doğrulanması için konunun daha ileri çalışmalarla aydınlatılması gerekmektedir.

Amelanotik melanomların tanısı sitolojik ve histopatolojik incelemede zordur ve S-100 veya Melan-A gibi immunohistokimyasal boyamalara ihtiyaç duyulur (68, 69). Çalışmamızda mezenkimal tümörler için Melan-A boyaması yapılmış ve tüm olgularda sonuç negatif olarak belirlenmiştir. Bu tümörlerin dışında çalışmada yer alan dört adet melanositik tümör ise, hücrelerde yoğun melanin pigmentinin bulunmasından dolayı sitoloji ve histopatolojide rahatlıkla teşhis edilmiştir.

Sonuç olarak, sitolojinin histopatoloji ile kıyaslandığında yüksek doğruluk oranı ile (toplam doğruluk derecesi tümöral-tümöral olmayan olguların karşılaştırması için %84,5 ve iyi huylu-kötü huylu karşılaştırması için %83) güvenilir ve hızlı bir teknik olduğu görülmektedir. Bununla beraber farklı sitoloji tekniklerinin kullanımı ile sitolojinin kalitesi ve doğruluk oranları değişebilmektedir.

Köpeklerin mezenkimal ve yuvarlak hücre tümörlerinde yalnızca histopatolojik incelemeler ile bazı olgularda tümör farklılaşmasının yönünün net olarak ortaya konulamayacağı, immunohistokimyasal incelemeler için ise her tümör tipine özel olarak çok daha fazla tümör belirtecinin immunfenotiplendirme amacıyla kullanılması gerektiği görülmüştür. Bazı tümörlerin karakterinin belirlenmesinde de immunohistokimya olmaksızın histopatolojinin tek başına yeterli olamadığı görülmüştür. Ayrıca tümörlerin net tiplendirmesi için ultrastrüktürel ve moleküler düzeyde incelemeler de gerekli görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. TYLER RD, COWELL RL, BALDWIN CJ, MORTON RJ. Introduction. Editors: COWELL RL, TYLER RD, MEINKOTH JH, Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat, 2nd edition, Mosby Inc, St. Louis, page 1-19, 1999.
2. VOS JH, VAN DEN INGH TS, VAN MIL FN. Non-exfoliative canine cytology: the value of fine needle aspiration and scraping cytology. *Veterinary Quarterly*, 11: 222-231, 1989.
3. LUMSDEN JH, BAKER R. Principles of cytological evaluation. Editors: BAKER R, LUMSDEN JH, Color atlas of cytology of dog and cat. Mosby, St. Louis, page 3-5, 2000.
4. EPSTEIN NA. Prostatic biopsy. A morphologic correlation of aspiration cytology with needle biopsy histology. *Cancer*, 38: 2078-2087, 1976.
5. GUPTA M, GUPTA S, GUPTA VB. Correlation of fine needle aspiration cytology with histopathology in the diagnosis of solitary thyroid nodule. *Journal of Thyroid Research*, 18: 1-5, 2010.
6. WANG CC, FRIEDMAN L, KENNEDY GC, WANG H, KEBEBEW E, STEWARD DL, ZEIGER MA, WESTRA WH, WANG Y, KHANAFSHAR E, FELLEGARA G, ROSAI J, LIVOLSI V, LANMAN RB. A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology. *Thyroid*, 21: 243-251, 2011.
7. LANDGREN O, PORWIT MACDONALD A, TANI E, CZADER M, GRIMFORS G, SKOOG L, OST A, WEDELIN C, AXDORPH U, SVEDMYR E, BJORKHOLM M. A prospective comparison of fine-needle aspiration cytology and histopathology in the diagnosis and classification of lymphomas. *Hematology Journal*, 5: 69-76, 2004.
8. EL HAG IA, CHIEDOZI LC, AL REYEES FA, KOLLUR SM. Fine needle aspiration cytology of head and neck masses. Seven years' experience in a secondary care hospital. *Acta Cytologica*, 47: 187-192, 2003.
9. KO HM, JHU IK, YANG SH, LEE JH, NAM JH, JUHNG SW, CHOI C. Clinicopathologic analysis of fine needle aspiration cytology of the thyroid. A review of 1,613 cases and correlation with histopathologic diagnoses. *Acta Cytologica*, 47: 727-732, 2003.
10. CHOI YD, CHOI YH, LEE JH, NAM JH, JUHNG SW, CHOI C. Analysis of fine needle aspiration cytology of the breast: a review of 1,297 cases and correlation with histologic diagnoses. *Acta Cytologica*, 48: 801-806, 2004.
11. ROMANO M, GRIFFO S, GENTILE M, MAINENTI PP, TAMBURRINI O, IACCARINO V, SALVATORE M. CT guided percutaneous fine needle biopsy of small lung lesions in outpatients. Safety and efficacy of the procedure compared to inpatients. *La Radiologia Media*, 108: 275-282, 2004.
12. ZHU W, NANCY Z, NING W. Sensitivity, specificity, accuracy, associated confidence interval and ROC analysis with practical SAS[®] implementations. NESUG proceedings: health care and life sciences, Baltimore, Maryland, 2010.
13. GRIFFITHS GL, LUMSDEN JH, VALLI VEO. Fine needle aspiration cytology and histologic correlation in canine tumors. *Veterinary Clinical Pathology*, 13: 13-17, 1984.
14. CHALITA MC, MATERA JM, ALVES MT, LONGATTO FILHO A. Nonaspiration fine needle cytology and its histologic correlation in canine skin and soft tissue tumors. *Analytical and Quantitative Cytology and Histology*, 23: 395-399, 2001.

15. COHEN M, BOHLING MW, WRIGHT JC, WELLES EA, SPANO JS. Evaluation of sensitivity and specificity of cytologic examination: 269 cases (1999-2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 222: 964-967, 2003.
16. SIMON D, SCHOENROCK D, NOLTE I, BAUMGARTNER W, BARRON R, MISCHKE R. Cytologic examination of fine needle aspirates from mammary gland tumors in the dog: diagnostic accuracy with comparison to histopathology and association with postoperative outcome. *Veterinary Clinical Pathology*, 38: 521-528, 2009.
17. GHISLENI G, ROCCABIANCA P, CERUTI R, STEFANELLO D, BERTAZZOLO W, BONFANTI U, CANIATTI M. Correlation between fine-needle aspiration cytology and histopathology in the evaluation of cutaneous and subcutaneous masses from dogs and cats. *Veterinary Clinical Pathology*, 35: 24-30, 2006.
18. RASKIN RE. Skin and subcutaneous tissues. Editors: RASKIN RE, MEYER DJ, *Canine and feline cytology: a color atlas and interpretation guide*, 2nd edition, Saunders, St. Louis, page 26-76, 2010.
19. KIDNEY BA, DIAL SM, CHRISTOPHER MM. Guidelines for resident training in veterinary clinical pathology. III: Cytopathology and surgical pathology. *Veterinary Clinical Pathology*, 38: 281-287, 2009.
20. SHARKEY LC, SIMPSON RM, WELLMAN ML, CRAIG LE, BIRKEBAK TA, KOCK ND, MILLER MA, HARRIS RK, MUNSON L, ACVP TRAINING PROGRAM DEVELOPMENT TASK FORCE. The value of biomedical research training for veterinary anatomic and clinical pathologists. *Veterinary Pathology*, 49: 581-585, 2012.
21. MAIOLINO P, RESTUCCI B, PAPPARELLA S, DE VICO G. Evaluation of static telepathology in veterinary diagnostic cytology. *Veterinary Clinical Pathology*, 35: 303-306, 2006.
22. COWELL RL, TYLER RD, MEINKOTH JH, DENICOLA DB. *Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat*, 3rd edition, Mosby Elsevier, St. Louis, page 1-111, 2008.
23. MACNEILL AL. Cytology of canine and feline cutaneous and subcutaneous lesions and lymph nodes. *Topics in Companion Animal Medicine*, 26: 62-76, 2011.
24. SHELLY SM. Cutaneous lesions. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 33: 1-46, 2003.
25. SHARKEY LC, DIAL SM, MATZ ME. Maximizing the diagnostic value of cytology in small animal practice. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 37: 351-372, 2007.
26. HAJDU SI, MELAMED MR. Limitations of aspiration cytology in the diagnosis of primary neoplasms. *Acta Cytologica*, 28: 337-345, 1984.
27. PAPANICOLAOU SOCIETY OF CYTOPATHOLOGY TASK FORCE ON STANDARD PRACTICE. Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for fine-needle aspiration procedure and reporting. *Diagnostic Cytopathology*, 17: 239-247, 1997.
28. MENARD M, FONTAINE M, MORIN M. Fine needle aspiration biopsy of malignant tumors in dogs and cats: a report of 102 cases. *The Canadian Veterinary Journal*, 27: 504-510, 1986.
29. BAKER R, LUMSDEN JH. *Cytopathology techniques and interpretation*. Editors: BAKER R, LUMSDEN JH, *Color atlas of cytology of the dog and cat*, Mosby, St. Louis, page 7-70, 2000.

30. MEINKOTH JH, COWELL RL. Sample collection and preparation in cytology: increasing diagnostic yield. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 32: 1187-1207, 2002.
31. THRALL MA. Cytological examination of cutaneous and subcutaneous lumps and lesions. *Veterinary Medicine*, 95: 224-242, 2000.
32. BANIN E, BRADY KM, GREENBERG EP. Chelator-induced dispersal and killing of *Pseudomonas aeruginosa* cells in a biofilm. *Applied and Environmental Microbiology*, 72: 2064-2069, 2006.
33. WHITBREAD TJ. Diagnostic procedures for the private practice laboratory: cytology. Editor: KAHN CM, *Merck veterinary manual*, 10th edition, Merck & Co., Whitehouse Station, page 1477-1487, 2010.
34. RASKIN RE. General categories of cytologic interpretation. Editors: RASKIN RE, MEYER DJ. *Canine and feline cytology: a color atlas and interpretation guide*, 2nd edition. WB Saunders, St. Louis, page 15-25, 2010.
35. STREFEZZI RDF, XAVIER JG, CATÃO-DIAS JL: Morphometry of canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Pathology*, 40: 268-275, 2003.
36. ROMANSIK EM, REILLY CM, KASS PH, MOORE PF, LONDON CA. Mitotic index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Pathology*, 44: 335-341, 2007.
37. ELSTON L, SUEIRO FA, CAVALCANTI J, METZE K. The importance of the mitotic index as a prognostic factor for canine cutaneous mast cell tumors-a validation study. *Veterinary Pathology*, 46: 362-364, 2009.
38. SABATTINI S, BETTINI G. Prognostic value of histologic and immunohistochemical features in feline cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Pathology*, 47: 643-653, 2010.
39. SCOTT DW, MILLER WH JR, GRIFFIN CE. *Muller & Kirk's small animal dermatology*, 6th edition, WB Saunders, Philadelphia, page 274-422, 1236-1414, 2001.
40. MCENTEE MC, PAGE RL. Feline vaccine-associated sarcomas. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15: 176-182, 2001.
41. LEMARIE SL. Mycobacterial dermatitis. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 29: 1291-1301, 1999.
42. VAIL DM, WINTHROW SJ. Tumors of the skin and subcutaneous tissues. Editors: WINTHROW SJ, MACEWEN EG, *Small animal clinical oncology*, 3rd edition, WB Saunders, Philadelphia, page 233-260, 2001.
43. ALLEMAN AR, BAIN PJ. Diagnosing neoplasia: the cytological criteria for malignancy. *Veterinary Medicine*, 95: 204-223, 2000.
44. GOLDSCHMIDT MH, DUNSTAN RW, STANNARD AA. Histological classification of epithelial and melanocytic tumors of the skin of domestic animals, 2nd edition, *Armed Forces Institute of Pathology*, Washington DC, page 11-25, 1998.
45. SPRAGUE W, THRALL MA. Recurrent skin mass from the digit of a dog. *Veterinary Clinical Pathology*, 30: 189-192, 2001.
46. BOHN AA, WILLS T, CAPLAZI P. Basal cell tumor or cutaneous basilar epithelial neoplasm? Rethinking the cytologic diagnosis of basal cell tumors. *Veterinary Clinical Pathology* 35: 449-453, 2006.
47. GROSS TL, IHRKE PJ, WALDER EJ, AFFOLTER VK. *Skin diseases of the dog and cat: clinical and histopathologic diagnosis*, 2nd edition, Blackwell, Oxford, page 562- 694, 762-795, 2005.

48. GOLDSCHMIDT MH, HENDRICK MJ. Tumors of the skin and soft tissues. Editor: MEUTEN DJ, Tumors of domestic animals. Iowa State Press, Ames, page 45-118, 2002.
49. SEILER RJ. Granular basal cell tumors in the skin of three dogs: a distinct histopathologic entity. *Veterinary Pathology*, 18: 23-29, 1981.
50. CAMPOS AG, COGLIATI B, GUERRA JM, MATERA JM. Multiple trichoblastomas in a dog. *Veterinary Dermatology*, 25: 48-e19, 2014.
51. SAKUMA A, NISHIYAMA S, YASUNO K, OHMURO T, KAMIIE J, SHIROTA K. A case of canine cutaneous clear cell adnexal carcinoma with prominent expression of smooth muscle actin. *Journal of Toxicologic Pathology*, 23: 265-269, 2010.
52. YOON JS, PARK J. Immunohistochemical characterisation of a canine case of granular cell type trichoblastoma: a case report. *Veterinarni Medicina*, 59: 511-514, 2014.
53. SARAIVA AL, GARTNER F, PIRES M. Expression of p63 normal canine skin and primary cutaneous glandular carcinomas. *Veterinary Journal*, 177: 136-140, 2008.
54. MINESHIGE T, YASUNO K, SUGAHARA G, TOMISHITA Y, SHIMOKAWA N, KAMIIE J, NISHIFUJI K, SHIROTA K. Trichoblastoma with abundant plump stromal cells in a dog. *Journal of Veterinary Medical Science*, 76: 735-739, 2014.
55. KATO K, UCHIDA K, NIBE K, TATEYAMA S. Immunohistochemical studies on cytokeratin 8 and 18 expressions in canine cutaneous adnexus and their tumors. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 69: 233-239, 2007.
56. DE LAS MULAS JM, MOLINA AM, MILLAN Y, CARRASCO L, MOYANO R, MOZOS E. Spontaneous trichoepithelioma in a laboratory mouse: gross, microscopic and immunohistochemical findings. *Laboratory Animals*, 41: 136-140, 2007.
57. GINN PE, MANSELL JEKL, RAKICH PM. Diseases of the integumentary system. Editor: MAXIE GM, Jubb, Kennedy and Palmers's pathology of domestic animals, 5th edition, volume 1, WB Saunders Ltd, New York, page 754-755, 2007.
58. CARROLL EE, FOSSEY SL, MANGUS LM, CARSILLO ME, RUSH LJ, MCLEOD CG, JOHNSON TO. Malignant pilomatricoma in 3 dogs. *Veterinary Pathology*, 47: 937-943, 2010.
59. RODRIGUEZ F, HERRAEZ P, RODRIGUEZ E. Metastatic pilomatricoma associated with neurological signs in a dog. *The Veterinary Record*, 137: 247-248, 1995.
60. VAN HAM L, VAN BREE H, MAENHOUT T, TSHAMALA M, BROEKAERT D, HOORENS J, MATTHEEUWS D. Metastatic pilomatricoma presenting as paraplegia in a dog. *The Journal of Small Animal Practice*, 32: 27-30, 1990.
61. HUZELLA LM, IDE A, STEINBACH TJ, BLANCHARD TW, LIPSCOMB TP, SCHULMAN FY. Osteosarcoma in malignant pilomatricoma. *Veterinary Pathology*, 42: 700, 2005.
62. KUSEWITT DF, RUSH LJ. Neoplasia and tumor biology. Editors: MCGAVIN MD, ZACHARY JF, Pathologic basis of veterinary disease, 4th edition, Mosby Elsevier, St. Louis, page 253-298, 2007.
63. HAUCK ML. Tumours of the skin and subcutaneous tissues. Editors: WITHROW SJ, MACEWEN EG, Small animal clinical oncology, 5th edition, Elsevier Saunders, St. Louis, page 305-320, 2013.
64. ROSOL TJ, CAPEN CC, DANKS JA, SUVA LJ, STEINMEYER CL, HAYMAN J, EBELING PR, MARTIN TJ. Identification of parathyroid hormone-related protein in canine apocrine adenocarcinomas of the anal sac. *Veterinary Pathology*, 27: 89-95, 1990.

65. ROBERT G, GAGGIOLI C, BAILET O, CHAVEY C, ABBE P, ABERDAM E, SABATIÉ E, CANO A, GARCIA DE HERREROS A, BALLOTTI R, TARTARE-DECKERT S. SPARC represses E-cadherin and induces mesenchymal transition during melanoma development. *Cancer Research*, 66: 7516-7523, 2006.
66. PURDUE MP, FREEMAN LB, ANDERSON WF, TUCKER WF. Recent trends in incidence of skin melanotic tumor among U.S. Caucasian young adults. *The Journal of Investigative Dermatology*, 128: 2905-2908, 2008.
67. SMEDLEY RC, SPANGLER WL, ESPLIN DG, KITCHELL BE, BERGMAN PJ, HO HY, BERGIN IL, KIUPEL M. Prognostic markers for canine melanocytic neoplasms: a comparative review of the literature and goals for future investigation. *Veterinary Pathology*, 48: 54-72, 2011.
68. SMITH SH, GOLDSCHMIDT MH, MCMANUS PM. A comparative review of melanocytic neoplasms. *Veterinary Pathology*, 39: 651-678, 2002.
69. CANGUL IT, VAN GARDEREN E, VAN DER LINDE-SIPMAN JS, VAN DEN INGH TS, SCHALKEN JAJ. Canine balloon and signet-ring cell melanomas: a histological and immunohistochemical characterization. *Journal of Comparative Pathology*, 125: 166-173, 2001.
70. FERNANDEZ NJ, WEST KH, JACKSON ML, KIDNEY BA. Immunohistochemical and histochemical stains for differentiating canine cutaneous round cell tumors. *Veterinary Pathology*, 42: 437-445, 2005.
71. MOORE PF. A review of histiocytic diseases of dogs and cats. *Veterinary Pathology*, 51: 167-184, 2014.
72. BRACHELENTE C, AFFOLTER VK, FONDATI A, PORCELLATO I, SFORNA M, LEPRI E, MECHELLI L, BONGIOVANNI L. CD3 and CD20 coexpression in a case of canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Veterinary Pathology*, 53: 563-566, 2016.
73. DAY MJ. Immunophenotypic characterization of cutaneous lymphoid neoplasia in the dog and cat. *Journal of Comparative Pathology* 112: 79- 96, 1995.
74. MOORE PF, AFFOLTER VK, GRAHAM PS, HIRT B. Canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma: an investigation of T-cell receptor immunophenotype, lesion topography and molecular clonality. *Veterinary Dermatology*, 20: 569-576, 2009.
75. FONTAINE J, BOVENS C, BETTENAY S. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review. *Veterinary and Comparative Oncology*, 7: 1-4, 2009.
76. MOORE PF, OLIVRY T. Cutaneous lymphomas in companion animals. *Clinics in Dermatology*, 12: 499-505, 1994.
77. KERL H, CERRONI L, BURG G. The morphologic spectrum of T-cell lymphomas of the skin: a proposal for a new classification. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 8: 55-61, 1991.
78. GIRARDI M, HEALD PW, WILSON LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. *New England Journal of Medicine*, 350: 1978-1988, 2004.
79. RALFKIAER E, JAFFE ES. Mycosis fungoides and Sezary syndrome. Editors: JAFFE ES, HARRIS NL, STEIN H, VARDIMAN JW, World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon, page 216-220, 2001.
80. LÉBOIT PE. Variants of mycosis fungoides and related cutaneous T-cell lymphomas. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 8: 73-81, 1991.
81. HAGHIGHI B, SMOLLER BR, LÉBOIT PE, WARNKE RA, SANDER CA, KOHLER S. Pagetoid reticulosis (Woringer-Kolopp disease): an immunophenotypic, molecular, and clinicopathologic study. *Modern Pathology*, 13: 502-510, 2000.

82. DEBOER DJ, TURREL JW, MOORE PF. Mycosis fungoides in a dog- demonstration of T cell specificity and response to radiotherapy. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 26: 566-572, 1990.
83. KIPAR A, BAUMGARTNER W, KREMMER K, FRESE K, WEISS E. Expression of major histocompatibility complex class II antigen in neoplastic cells of canine cutaneous histiocytoma. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 62: 1-13, 1998.
84. MOORE PF, AFFOLTER VK, OLIVRY T, SCHRENZEL MD. The use of immunological reagents in defining the pathogenesis of canine skin diseases involving proliferation of leukocytes. Editors: KWOCKHA KW, WILLEMSE T, VON TSCHARNER C, *Advances in veterinary dermatology*, Butterworth-Heinemann, Oxford, page 77-94, 1998.
85. RUSLANDER DA, GEBHARD DH, TOMPKINS MB, GRINDEM CB, PAGE RL. Immunophenotypic characterization of canine lymphoproliferative disorders. *In Vivo*, 11: 169-172, 1997.
86. KARIYA K, KONNO A, ISHIDA T. Perforin-like immunoreactivity in four cases of lymphoma of large granular lymphocytes in the cat. *Veterinary Pathology* 34: 156-159, 1997.
87. PAZDZIOR-CZAPULA K, ROTKIEWICZ T, OTROCKA-DOMAGAŁA I, GESEK M, ŚMIECH A. Morphology and immunophenotype of canine cutaneous histiocytic tumours with particular emphasis on diagnostic application. *Veterinary Research Communications*, 39: 7-17, 2015.
88. MOORE PF, AFFOLTER VK, VERNAU W. Immunophenotyping in the dog. Editor: BONAGURA JD, *Kirk's current veterinary therapy*, 13th edition, WB Saunders, Toronto, page 505-509, 2000.
89. CANGUL IT, WIJNEN M, VAN GARDEREN E, VAN DEN INGH TSGAM. Clinico-pathological aspects of canine cutaneous and mucocutaneous plasmacytomas. *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine*, 49: 307-312, 2002.
90. OGILVIE GK. Mast cell tumors: new treatment and diagnostics for 2003. *Proceedings of the 28th World Congress of the World Small Animal Veterinary Association*. Bangkok, Thailand, page 24-27, 2003.
91. PATNAIK AK, EHLER WJ, MACEWEN EG. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Veterinary Pathology*, 21: 469-474, 1984.
92. DAVIS BJ, PAGE R, SANNES PL, MEUTEN DJ. Cutaneous mastocytosis in a dog. *Veterinary Pathology*, 29: 363-365, 1992.
93. JACKSON DE, SELTING KA, SPOOR MS, HENRY CJ, WIEDMEYER CE. Evaluation of fixation time using Diff-Quik for staining of canine mast cell tumor aspirates. *Veterinary Clinical Pathology*, 42: 99-102, 2013.
94. KUBE P, AUDIGE L, KUTHER K, WELLE M. Distribution, density and heterogeneity of canine mast cells and influence of fixation techniques. *Histochemistry and Cell Biology*, 110: 129-135, 1998.
95. WELLE MM. Development, significance, and heterogeneity of mast cells with particular regard to the mast cell specific proteases chymase and tryptase. *Journal of Leukocyte Biology*, 61: 233-245, 1997.
96. KRAJE AC, PATTON CS, EDWARDS DF. Malignant histiocytosis in 3 cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15: 252-256, 2001.
97. COOMER AR, LIPTAK JM. Canine histiocytic diseases. *Compendium (Yardley PA)*, 30: 202-204, 208-216, 2008.

98. AFFOLTER VK, MOORE PF. Canine cutaneous and systemic histiocytosis: reactive histiocytosis of dermal dendritic cells. *The American Journal of Dermatopathology*, 22: 40-48, 2000.
99. AFFOLTER VK, MOORE PF. Localized and disseminated histiocytic sarcoma of dendritic cell origin in dogs. *Veterinary Pathology*, 39: 74-83, 2002.
100. MOORE PF, AFFOLTER VK, VERNAU W. Canine hemophagocytic histiocytic sarcoma: a proliferative disorder of CD11d macrophages. *Veterinary Pathology*, 43: 632-645, 2006.
101. FULMER AK, MAULDIN GE. Canine histiocytic neoplasia: an overview. *The Canadian Veterinary Journal*, 48: 1041-1050, 2007.
102. JANEWAY CA, TRAVERS P, WALPORT M. Infection and innate immunity. Editors: JANEWAY CA, TRAVERS P, *The immune system in health and disease*, Garland Publishing, New York, page 363-374, 1999.
103. MOORE PF, SCHRENZEL MD, AFFOLTER VK, OLIVRY T, NAYDAN D. Canine cutaneous histiocytoma is an epidermotropic Langerhans cell histiocytosis that expresses CD1 and specific beta 2-integrin molecules. *The American Journal of Pathology*, 148: 1699-1708, 1996.
104. PIRES I, RODRIQUES P, ALVES A, QUEIROGA FL, SILVA F, LOPES C. Immunohistochemical and immunoelectron study of major histocompatibility complex class-II antigen in canine cutaneous histiocytoma: its relation to tumor regression. *In Vivo*, 27: 257-262, 2013.
105. LI Q, TEITZ-TENNENBAUM S, DONALD EJ, LI M, CHANG AE. In vivo sensitized and in vitro activated B cells mediate tumor regression in cancer adoptive immunotherapy. *Journal of Immunology*, 183: 3195-3203, 2009.
106. DE NICOLA DB, REAGAN W, CHRISTIAN J. Can cytologic evaluation of certain discrete (round) cell neoplasms in the dog replace histopathologic evaluation? Preliminary findings. *Proceedings of the Annual Meeting of the American Society for Veterinary Clinical Pathology*, Montreal, Canada, page 624, 1994.
107. SCOTT DW, MILLER WH, GRIFFIN CE. Neoplastic and non-neoplastic tumors. Editors: SCOTT DW, MILLER WH, GRIFFIN CE, *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*, 5th edition, WB Saunders, Philadelphia, page 990-1126, 1995.
108. MOORE PF. The histiocytic disease complex. *Annual Meeting of the American College of Veterinary Internal Medicine*, Minneapolis, Minnesota, USA, page 437-438, 2004.
109. DANILENKO DM, MOORE PF, ROSSITTO PV. Canine leukocyte cell adhesion molecules (LeuCAMs): characterization of the CD11/CD18 family. *Tissue Antigens*, 40: 13-21, 1992.
110. VALLI VE, JACOBS RM, PARODI AL. Solid myeloid proliferations. Editor: VALLI VE, *WHO international classification of tumors of domestic animals: histological classification of hematopoietic tumors of domestic animals, second series, vol. 8*, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, page 58-61, 2002.
111. VALLI VE. Histiocytoses. Editor: VALLI VE, *Veterinary comparative hematopathology*, Blackwell Publishing, Ames, page 505-521, 2007.
112. WILSON DW, DUNGWORTH DL. Tumors of the respiratory tract. Editor: MEUTEN DJ, *Tumors in domestic animals*. Iowa State University Press, Ames, page 397-399, 2002.
113. CONSTANTINO-CASAS F, MAYHEW D, HOATHER TM, DOBSON JM. The clinical presentation and histopathologic-immunohistochemical classification of

- histiocytic sarcomas in the flat coated retriever. *Veterinary Pathology*, 48: 764-771, 2011.
114. CRAIG LE, JULIAN ME, FERRACONE JD. The diagnosis and prognosis of synovial tumours in dogs: 35 cases. *Veterinary Pathology*, 39: 66-73, 2002.
115. TURINELLI V, MARCHAL T, PONCE F, BONNEFONT C, FOURNEL C. Aggressive large granular lymphocytes lymphomas in 5 dogs: a clinical cytohistological and immunological study. *Comparative Clinical Pathology*, 13: 109-118, 2005.
116. PONCE F, MARCHAL T, MAGNOL J-P, TURINELLI V, LEDIEU D, BONNEFONT C, PASTOR M, DELIGNETTE ML, FOURNEL-FLEURY C. A morphological study of 608 cases of canine malignant lymphoma in France with a focus on comparative similarities between canine and human lymphoma morphology. *Veterinary Pathology*, 47: 414-433, 2010.
117. ALLISON RW, BRUNKER JD, BRESHEARS MA, AVERY AC, MOORE PF, AFFOLTER VK, VERNAU W. Dendritic cell leukemia in a golden retriever. *Veterinary Clinical Pathology*, 37: 190-197, 2008.
118. FRIEDRICHS KR, YOUNG KM. Histiocytic sarcoma of macrophage origin in a cat: case report with a literature review of feline histiocytic malignancies and comparison with canine hemophagocytic histiocytic sarcoma. *Veterinary Clinical Pathology*, 37: 121-128, 2008.
119. IDE T, UCHIDA K, KAGAWA Y, SUZUKI K, NAKAYAMA H. Pathological and immunohistochemical features of subdural histiocytic sarcomas in 15 dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 23: 127-132, 2011.
120. KATO Y, MURAKAMI M, HOSHINO Y, MORI T, MARUO K, HIRATA A, NAKAGAWA TL, YANAI T, SAKAI H. The class A macrophage scavenger receptor CD204 is a useful immunohistochemical marker of canine histiocytic sarcoma. *Journal of Comparative Pathology*, 148: 188-196, 2013.
121. MACLACHLAN NJ, KENNEDY PC. Tumors of the genital systems. Editor: MEUTEN DJ, *Tumors of domestic animals*. Iowa State University Press, Ames, page 547-573, 2002.
122. MURGIA C, PRITCHARD JK, KIM SY, FASSATI A, WEISS RA. Clonal origin and evolution of a transmissible cancer. *Cell*, 126: 477-487, 2006.
123. PRIESTER WA, MCKAY FW. The occurrence of tumors in domestic animals, *National Cancer Institute Monograph*, Bethesda, 54: 1-195, 1980.
124. AVALLONE G, HELMBOLD P, CANIATTI M, STEFANELLO D, NAYAK RC, ROCCABIANCA P. The spectrum of canine cutaneous perivascular wall tumors: morphologic, phenotypic and clinical characterization. *Veterinary Pathology*, 44: 607-620, 2007.
125. CHIJIWA K, UCHIDA K, TATEYAMA S. Immunohistochemical evaluation of canine peripheral nerve sheath tumors and other soft tissue sarcomas. *Veterinary Pathology*, 41: 307-318, 2004.
126. DE LAHUNTA A. Feline nerve sheath tumors versus feline peripheral nerve sheath tumors. *Veterinary Pathology*, 47: 758, 2010.
127. CHASE D, BRAY J, IDE A, POLTON G. Outcome following removal of canine spindle cell tumours in first opinion practice: 104 cases. *The Journal of Small Animal Practice*, 50: 568-574, 2009.
128. EHRHART N. Soft-tissue sarcomas in dogs: a review. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 41: 241-246, 2005.
129. KUNTZ CA, DERNELL WS, POWERS BE, DEVITT C, STRAW RC, WITHROW SJ. Prognostic factors for surgical treatment of soft-tissue sarcomas in dogs: 75 cases

- (1986-1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 211: 1147-1151, 1997.
130. LIPTAK JM, FORREST LJ. Soft tissue sarcomas. Editors: WITHROW SJ, VAIL DM, *Small animal clinical oncology*, 4th edition, Saunders Elsevier, St Louis, page 425-454, 2007.
 131. MAYER MN, LARUE SM. Soft tissue sarcomas in dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, 46: 1048-1052, 2005.
 132. MCSPORRAN KD. Histologic grade predicts recurrence for marginally excised canine subcutaneous soft tissue sarcomas. *Veterinary Pathology*, 46: 928-933, 2009.
 133. STEFANELLO D, MORELLO W, ROCCABIANCA P, IUSSICH S, NASSUATO C, MARTANO M, SQUASSINO C, AVALLONE G, ROMUSSI S, BURACCO P. Marginal excision of low-grade spindle cell sarcoma of canine extremities: 35 dogs (1996-2006). *Veterinary Surgery*, 37: 461-465, 2008.
 134. DENNIS MM, MCSPORRAN KD, BACON NJ, SCHULMAN FY, FOSTER RA, POWERS BE. Prognostic factors for cutaneous and subcutaneous soft tissue sarcomas in dogs. *Veterinary Pathology*, 48: 73-84, 2011.
 135. DEY P, MALLIK MK, GUPTA SK, VASISHTA RK. Role of fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of soft tissue tumours and tumour-like lesions. *Cytopathology*, 15: 32-37, 2004.
 136. STIRTZINGER T. The cytologic diagnosis of mesenchymal tumors. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)*, 3: 157-166, 1988.
 137. WILLIAMSON MM, MIDDLETON DJ. Cutaneous soft tissue tumours in dogs: classification, differentiation, and histogenesis. *Veterinary Dermatology*, 9: 43-48, 1998.
 138. DOBSON JM, SAMUEL S, MILSTEIN H, ROGERS K, WOOD JL. Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *The Journal of Small Animal Practice*, 43: 240-246, 2002.
 139. HENDRICK MJ, MAHAFFEEY EA, MOORE FM, HAUCK ML. Histological classification of mesenchymal tumors of skin and soft tissues of domestic animals, vol. 2. *Armed Forces Institute of Pathology*, Washington DC, page 1-64, 1998.
 140. FLETCHER CDM. Peripheral neuroectodermal tumors. Editor: FLETCHER CDM, *Diagnostic histopathology of tumors*, 3rd edition, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, page 1733-1762, 2007.
 141. REQUENA L, SANGU EZA OP. Benign neoplasms with neural differentiation. *The American Journal of Dermatopathology*, 17: 75-96, 1995.
 142. SKOVRONSKY DM, OBERHOLTZER JC. Pathologic classification of peripheral nerve tumors. *Neurosurgery Clinics of North America*, 15: 157-166, 2004.
 143. WEISS SW, GOLDBLUM JR. Benign tumors of peripheral nerves. Editors: WEISS SW, GOLDBLUM JR, *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*, 5th edition, Mosby Elsevier, Philadelphia, page 825-902, 2008.
 144. SUMMERS BA, CUMMINGS JF, DE LAHUNTA A. Diseases of the peripheral nervous system. Editors: SUMMERS BA, CUMMINGS JF, DE LAHUNTA A, *Veterinary neuropathology*, Mosby, St. Louis, page 402-501, 1995.
 145. ZACHARY JF. Nervous system. Editors: MCGAVIN MD, ZACHARY JF, *Pathological basis of veterinary disease*, 4th edition, Mosby Elsevier, St. Louis, page 833-972, 2007.
 146. QUINN GC, FEWS D, SCASE TJ, PEARSON GR. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the heart in a horse. *The Veterinary Record*, 157: 847-849, 2005.

147. STURGEON BPR, MILNE EM, SMITH KC. Benign peripheral nerve sheath tumor of the perianal region in a young pony. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 20: 93-96, 2008.
148. SCOTT DW, MILLER WH. Neoplastic and non-neoplastic tumors. Editors: SCOTT DW, MILLER WH, *Equine dermatology*, WB Saunders, St. Louis, page 698-795, 2003.
149. KOESTNER A, HIGGINS RJ: Tumors of the nervous system. Editor: MEUTEN DJ, *Tumors in domestic animals*, 4th edition, Iowa State Press, Ames, page 697-738, 2002.
150. PEREZ J, BAUTISTA MJ, ROLLON E, DE LARA FC, CARRASCO L, MARTIN DE LAS MULAS J. Immunohistochemical characterization of hemangiopericytomas and other spindle cell tumors in the dog. *Veterinary Pathology*, 33: 391-397, 1996.
151. SCHONIGER S, SUMMERS BA. Localized, plexiform, diffuse, and other variants of neurofibroma in 12 dogs, 2 horses, and a chicken. *Veterinary Pathology*, 46: 904-915, 2009.
152. VAN DE VELDE M, HIGGINS RJ, OEVERMANN A. *Veterinary neuropathology: essentials of theory and practice*, 1st edition, John Wiley-Blackwell, West Sussex, page 145-147, 2012.
153. BERTAZZOLO W, DELL'ORCO M, BONFANTI U, GHISLENI G, CANIATTI M, MASSERDOTTI C, ANTONIAZZI E, CRIPPA L, ROCCABIANCA P. Canine angiosarcoma: cytologic, histologic, and immunohistochemical correlations. *Veterinary Clinical Pathology*, 34: 28-34, 2005.
154. MACEWEN EG. Hemangiosarcoma. Editors: WITHROW SJ, MAC EWEN EG, *Small animal clinical oncology*, 2nd edition, WB Saunders, Philadelphia, page 521-529, 1996.
155. HARGIS AM, IHRKE PJ, SPANGLER WL, STANNARD AA. A retrospective clinicopathologic study of 212 dogs with cutaneous hemangiomas and hemangiosarcomas. *Veterinary Pathology*, 29: 316-328, 1992.
156. WARD H, FOX LE, CALDERWOOD-MAYS MB, HAMMER AS, COUTO CG. Cutaneous hemangiosarcoma in 25 dogs: a retrospective study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8: 345-348, 1994.
157. WILKERSON MJ, BERGSTROM CC, ANDREWS G, CHUN R. Subcutaneous mass aspirate in a dog. *Veterinary Clinical Pathology*, 31: 65-68, 2002.
158. BOUCHER LD, SWANSON PE, STANLEY MW, SILVERMAN JF, RAAB SS, GEISINGER KR. Cytology of angiosarcoma. Findings in fourteen fine needle aspiration biopsy specimens and one pleural fluid specimen. *American Journal of Clinical Pathology*, 114: 210-219, 2000.
159. CLIFFORD CA, MACKIN AJ, HENRY CJ. Treatment of canine hemangiosarcoma: 2000 and beyond. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14: 479-485, 2000.
160. FERRER L, FONDEVILA D, RABANAL RM, VILAFRANCA M. Immunohistochemical detection of CD31 antigen in normal and neoplastic endothelial cell. *Journal of Comparative Pathology*, 112: 319-326, 1995.
161. MIETTINEN M, FETSCH JF. Distribution of keratins in normal endothelial cells and a spectrum of vascular tumors: implications in tumor diagnosis. *Human Pathology*, 31: 1062-1067, 2000.
162. WEISS SW, GOLDBLUM JR. Perivascular tumors. Editors: WEISS SW, GOLDBLUM JR, *Soft tissue tumors*, 4th edition, Mosby, St Louis, page 985-1035, 2001.
163. BANKS WJ. Cardiovascular system. Editor: BANKS WJ, *Applied veterinary histology*, 2nd edition, Williams & Wilkins, Baltimore, page 314-323, 1986.

- 164.**CANIATTI M, GHISLENI G, CERUTI R, ROCCABIANCA P, SCANZIANI E. Cytological features of canine haemangiopericytoma in fine needle aspiration biopsy. *The Veterinary Record*, 149: 242-244, 2001.
- 165.**CARPENTER JC, HAMILTON TA. Angioleiomyoma of the nasopharynx in a dog. *Veterinary Pathology*, 32: 721-723, 1995.
- 166.**DAGLI MLZ, OLORIS SCS, XAVIER JC, DOS SANTOS CF, FAUSTINO M, OLIVEIRA CM, SINHORINI IL, GUERRA JL. Glomus tumor in the digit of a dog. *Journal of Comparative Pathology*, 128: 199-202, 2003.
- 167.**MAZZEI M, MILLANTA F, CITI S, LORENZI D, POLI A. Haemangiopericytoma: histological spectrum, immunohistochemical characterization and prognosis. *Veterinary Dermatology*, 13: 15-21, 2002.
- 168.**KIM G, KIM J, CHOI Y, KIM H, AHN G, HAN J. Sixteen cases of sclerosing hemangioma of the lung including unusual presentations. *Journal of Korean Medical Science*, 19: 352-358, 2004.
- 169.**BROOKS JSJ. Disorders of soft tissue. Editor: STERNBERG SS, *Diagnostic surgical pathology*, 3rd edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, page 131-221, 1999.
- 170.**MASSERDOTTI C, BONFANTI U, DE LORENZI D, OTTOLINI N. Use of Oil Red O stain in the cytologic diagnosis of canine liposarcoma. *Veterinary Clinical Pathology*, 35: 37-41, 2006.
- 171.**DAUGAARD S. Current soft-tissue sarcoma classifications. *European Journal of Cancer*, 40: 543-548, 2004.
- 172.**FLETCHER CDM, Unni KK, MERTENS F. World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. IARC Press, Lyon, page 109-125, 2002.
- 173.**GLEISER CA, RAULSTON GL, JARDINE JH, GRAY KN. Malignant fibrous histiocytoma in dogs and cats. *Veterinary Pathology*, 16: 199-208, 1979.
- 174.**WATERS CB, MORRISON WB, DENICOLA DB, WIDMER WR, WHITE MR. Giant cell variant of malignant fibrous histiocytoma in dogs: 10 cases (1986-1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 205: 1420-1424, 1994.
- 175.**MCKNIGHT JA, MAULDIN GN, MCENTEE MC, MELEO KA, PATNAIK AK. Radiation treatment for incompletely resected soft-tissue sarcomas in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217: 205-210, 2000.
- 176.**HENDRICK MJ, BROOKS JJ, BRUCE EH. Six cases of malignant fibrous histiocytoma of the canine spleen. *Veterinary Pathology*, 29: 351-354, 1992.
- 177.**O'BRIEN RT, HENDRICK MJ, EVANS SM, BROOKS JJ. Pathological and radiographical features of multicentric malignant fibrous histiocytoma in two dogs. *Journal of Comparative Pathology*, 105: 423-430, 1991.
- 178.**MORRIS JS, MCINNES EF, BOSTOCK DE, HOATHER TM, DOBSON JM. Immunohistochemical and histopathologic features of 14 malignant fibrous histiocytomas from flat-coated retrievers. *Veterinary Pathology*, 39: 473-479, 2002.
- 179.**THOOLEN RJ, VOS JH, VAN DER LINDE-SIPMAN JS, DE WEGER RA, VAN UNNIK JA, MISDORP W, VAN DIJK JE. Malignant fibrous histiocytomas in dogs and cats: an immunohistochemical study. *Research in Veterinary Science*, 53: 198-204, 1992.
- 180.**KERLIN RL, HENDRICK MJ. Malignant fibrous histiocytoma and malignant histiocytosis in the dog-convergent or divergent phenotypic differentiation? *Veterinary Pathology*, 33: 713-716, 1996.

181. LISTROM MB, DALTON LW. Comparison of keratin monoclonal antibodies MAK-6, AE1:AE3 and CAM-5.2. *American Journal of Clinical Pathology*, 88: 297-301, 1987.
182. TAKIMOTO N, SUZUKI K, OGAWA T, SEGAWA R, HARA S, ITAHASHI M, KIMURA M, IWASAKI N, NISHIFUJI K, SHIBUTANI M. A non-joint tissue biphasic synovial sarcoma in a dog. *Journal of Comparative Pathology*, 150: 204-207, 2014.
183. TSUJI N, FURUKAWA S, OZAKI K. Cutaneous hemangiosarcoma in a dog. *Journal of Toxicologic Pathology*, 26: 193-195, 2013.
184. AZUMI N, BATTIFORA H. The distribution of vimentin and keratin in epithelial and nonepithelial neoplasms. A comprehensive immunohistochemical study on formalin-and alcohol-fixed tumors. *American Journal of Clinical Pathology*, 88: 286-296, 1987.
185. MIETTINEN M, SARLOMO-RIKALA M, SOBIN LH, LASOTA J. Esophageal stromal tumors. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas. *The American Journal of Surgical Pathology*, 24: 211-222, 2000.
186. HURLIMANN J. Desmin and neural marker expression in mesothelial cells and mesotheliomas. *Human Pathology*, 25: 753-757, 1994.
187. SCOTT EM, TEIXEIRA LB, FLANDERS DJ, DUBIELZIG RR, MCLELLAN GJ. Canine orbital rhabdomyosarcoma: a report of 18 cases. *Veterinary Ophthalmology*, 19: 130-137, 2016.
188. VAN STAPEL MJ, GATTER KC, DE WOLF-PEETERS C, MASON DY, DESMET VD. New sites of human S-100 immunoreactivity detected with monoclonal antibodies. *American Journal of Clinical Pathology*, 85: 160-168, 1986.
189. ORCHARD GE. Comparison of immunohistochemical labelling of melanocyte differentiation antibodies Melan-A, tyrosinase and HMB 45 with NKIC3 and S100 protein in the evaluation of benign naevi and malignant melanoma. *The Histochemical Journal*, 32: 475-481, 2000.
190. YE F, HUANG SW, DONG HJ. Histiocytosis X. S-100 protein, peanut agglutinin, and transmission electron microscopy study. *American Journal of Clinical Pathology*, 94: 627-631, 1990.
191. EDEL G, UEDA Y, NAKANISHI J, BRINKER KH, ROESSNER A, BLASIUS S, VESTRING T, MULLER-MINY H, ERLEMANN R, WUISMAN P. Chondroblastoma of bone. A clinical, radiological, light and immunohistochemical study. *Virchows Archiv. A, Pathological Anatomy and Histopathology*, 421: 355-366, 1992.
192. GOULD VE, MOLL R, MOLL I, LEE I, SCHWECHHEIMER K, FRANKE WW. The intermediate filament complement of the spectrum of nerve sheath neoplasms. *Laboratory Investigation*, 55: 463-474, 1986.
193. COINDRE JM, DE MASCAREL A, TROJANI M, DE MASCAREL I, PAGES A. Immunohistochemical study of rhabdomyosarcoma. Unexpected staining with S100 protein and cytokeratin. *The Journal of Pathology*, 155: 127-132, 1988.
194. MAAS CP, TER HAAR G, VAN DER GAAG I, KIRPENSTEIJN J. Reclassification of small intestinal and cecal smooth muscle tumors in 72 dogs: clinical, histologic, and immunohistochemical evaluation. *Veterinary Surgery*, 36: 302-313, 2007.
195. RIZEQ MN, VAN DE RIJN M, HENDRICKSON MR, ROUSE RV. A comparative immunohistochemical study of uterine smooth muscle neoplasms with emphasis on the epithelioid variant. *Human Pathology*, 25: 671-677, 1994.

- 196.**BRENNAN PA, UMAR T, ZAKI GA, LANGDON JD, SPEDDING A, BUCKLEY J, DOWNIE IP. Are myoepithelial cells responsible for the widespread expression of inducible nitric oxide synthase in pleomorphic adenoma? An immunohistochemical study. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 29: 279-283, 2000.
- 197.**SKALLI O, GABBIANI G, BABAĬ F, SEEMAYER TA, PIZZOLATO G, SCHURCH W. Intermediate filament proteins and actin isoforms as markers for soft tissue tumor differentiation and origin. II. Rhabdomyosarcomas. *The American Journal of Pathology*, 130: 515-531, 1988.
- 198.**SCHURCH W, BÉGIN LR, SEEMAYER TA, LAGACÉ R, BOIVIN JC, LAMOUREUX C, BLUTEAU P, PICHÉ J, GABBIANI G. Pleomorphic soft tissue myogenic sarcomas of adulthood. A reappraisal in the mid-1990s. *The American Journal of Surgical Pathology*, 20: 131-147, 1996.
- 199.**KOBAYASHI M, SAKAI H, HIRATA A, YONEMARU K, YANAI T, WATANABE K, YAMAZOE K, KUDO T, MASEGI T. Expression of myogenic regulating factors, myogenin and MyoD, in two canine botryoid rhabdomyosarcomas. *Veterinary Pathology*, 41: 275-277, 2004.
- 200.**PARUMS DV, CORDELL JL, MICKLEM K, HERYET AR, GATTER KC, MASON DY. JC70: a monoclonal antibody that detects vascular endothelium associated antigen on routinely processed tissue sections. *Journal of Clinical Pathology*, 43: 572-577, 1990.
- 201.**DE YOUNG BR, SWANSON PE, ARGENYI ZB, RITTER JH, FITSGIBBON JF, STAHL DJ, HOOVER W, WICK MR. CD31 immunoreactivity in mesenchymal neoplasms of the skin and subcutis: report of 145 cases and review of putative immunohistologic markers of endothelial differentiation. *Journal of Cutaneous Pathology*, 22: 215-222, 1995.
- 202.**LUIDER TM, VAN DOMMELEN MW, TIBBOEL D, MEIJERS JH, TEN KATE FJ, TROJANOWSKI JQ, MOLENAAR JC. Differences in phosphorylation state of neurofilament proteins in ganglionic and aganglionic bowel segments of children with Hirschsprung's disease. *Journal of Pediatric Surgery*, 27: 815-819, 1992.
- 203.**KLUCK P, VAN MUIJEN GNP, VAN DER KAMP AWM, TIBBOEL D, VAN HOORN WA, WARNAAR SO, MOLENAAR JC. Hirschsprung's disease studied with monoclonal antineurofilament antibodies on tissue sections. *Lancet*, 24: 652-654, 1984.
- 204.**DIEPHOLDER HM, SCHWECHHEIMER K, MOHADJER M, KNOTH R, VOLK B. A clinicopathologic and immunomorphologic study of 13 cases of ganglioglioma. *Cancer*, 68: 2192-2201, 1991.
- 205.**VAN MUIJEN GNP, RUITER DJ, WARNAAR SO. Intermediate filaments in Merkel cell tumors. *Human Pathology*, 16: 590-595, 1985.
- 206.**BLESSING K, SANDERS DS, GRANT JJ. Comparison of immunohistochemical staining of the novel antibody Melan-A with S-100 protein and HMB45 in malignant melanoma and melanoma variants. *Histopathology*, 32: 139-146, 1998.
- 207.**FETSCH PA, MARINCOLA FM, FILIE A, HIJAZI YM, KLEINER DE, ABATI A. Melanoma-associated antigen recognized by T cells (MART-1): the advent of a preferred immunocytochemical antibody for the diagnosis of metastatic malignant melanoma with fine-needle aspiration. *Cancer*, 87: 37-42, 1999.
- 208.**SHIDHAM VB, QI DY, ACKER S, KAMPALATH B, CHANG CC, GEORGE V, KOMOROWSKI R. Evaluation of micrometastases in sentinel lymph nodes of cutaneous melanoma: higher diagnostic accuracy with Melan-A and MART-1 compared with S-100 protein and HMB45. *The American Journal of Surgical Pathology*, 25: 1039-1046, 2001.

- 209.**RAMOS-VARA JA, BEISSENHERZ ME, MILLER MA, JOHNSON GC, KREEGER JM, PACE LW, TURK JR, TURNQUIST SE, WATSON GL, YAMINI B. Immunoreactivity of A103, an antibody to Melan A, in canine steroid-producing tissues and their tumors. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 13: 328-332, 2001.
- 210.**HORNY HP, VALENT P. Diagnosis of mastocytosis: general histopathological aspects, morphological criteria, and immunohistochemical findings. *Leukemia Research*, 25: 543-551, 2001.
- 211.**WALLS AF, JONES DB, WILLIAMS JH, CHURCH MK, HOLGATE ST. Immunohistochemical identification of mast cells in formaldehyde-fixed tissue using monoclonal antibodies specific for tryptase. *The Journal of Pathology*, 162: 119-126, 1990.
- 212.**OZAKI K, YAMAGAMI T, NOMURA K, NARAMA I. Mast cell tumors of the gastrointestinal tract in 39 dogs. *Veterinary Pathology*, 39: 557-564, 2002.
- 213.**ALIBAUD L, LLOBERA R, AL SAATI T, MARCH M, DELSON G, RUBIN B. A new monoclonal anti-CD3 ϵ antibody reactive on paraffin sections. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 48: 1609-1616, 2000.
- 214.**FERRO S, PALMIERI C, CAVICCHIOLI L, DE ZAN G, ARESU L, BENALI SL. Leishmania amastigotes in neoplastic cells of 3 nonhistiocytic canine tumors. *Veterinary Pathology*, 50: 749-752, 2013.
- 215.**TEDDER TF, ENGEL P. CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. *Immunology Today*, 15: 450-454, 1994.
- 216.**JUBALA CM, WOJCIESZYN JW, VALLI VE, GETZY DM, FOSMIRE SP, COFFEY D, BELLGRAU D, MODIANO JF. CD20 expression in normal canine B cells and in canine non-Hodgkin lymphoma. *Veterinary Pathology*, 42: 468-476, 2005.
- 217.**TAKEYA M, TOMOKIYO R, JINNOUCHI K, SAKAGUCHI H, HAGIWARA S, HONDA M, WADA Y, SUZUKI H, KODAMA T, TAKAHASHI K. Macrophage scavenger receptors: structure, function and tissue distribution: *Acta Histochemica et Cytochemica*, 32: 47-51, 1999.
- 218.**TOMOKIYO R, JINNOUCHI K, HONDA M, WADA Y, HANADA N, HIRAOKA T, SUZUKI H, KODAMA T, TAKAHASHI K, TAKEYA M. Production, characterization, and interspecies reactivities of monoclonal antibodies against human class A macrophage scavenger receptors. *Atherosclerosis*, 161: 123-132, 2002.
- 219.**SHIOZAKI H, TAHARA H, OKA H, MIYATA M, KOBAYASHI K, TAMURA S, IIHARA K, DOKI Y, HIRANO S, TAKEICHI M, MORI T. Expression of immunoreactive E-cadherin adhesion molecules in human cancers. *The American Journal of Pathology*, 139: 17-23, 1991.
- 220.**GABBERT HE, MUELLER W, SCHNEIDERS A, MEIER S, MOLL R, BIRCHMEIER W, HOMMEL G. Prognostic value of E-cadherin expression in 413 gastric carcinomas. *International Journal of Cancer*, 69: 184-189, 1996.
- 221.**SILYE R, KARAYIANNAKIS AJ, SYRIGOS KN, POOLE S, VAN NOORDEN S, BATCHELOR W, REGELE H, SEGA W, BOESMUELLER H, KRAUSZ T, PIGNATELLI M. E-cadherin/catenin complex in benign and malignant melanocytic lesions. *The Journal of Pathology*, 186: 350-355, 1998.
- 222.**ZUCCARI DAPC, PAVAM MV, TERZIAN ACB, PEREIRA RS, RUIZ CM, ANDRADE JC. Immunohistochemical evaluation of E-cadherin, Ki-67 and PCNA in canine mammary neoplasias: correlation of prognostic factors and clinical outcome. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*, 28: 207-215, 2008.

223. SKELDON N, DEWHURST E. The perceived and actual diagnostic utility of veterinary cytological samples. *The Journal of Small Animal Practice*, 50: 180-185, 2009.
224. SINNA EA, EZZAT N. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology in thyroid lesions. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 24: 63-70, 2012.
225. EICH CS, WHITEHAIR JG, MOROFF SD, HEEB LA. The accuracy of intraoperative cytopathological diagnosis compared with conventional histopathological diagnosis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 36: 16-18, 2000.
226. SIMEONOV RS. The accuracy of fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of canine skin and subcutaneous masses. *Comparative Clinical Pathology*, 21: 143-147, 2012.
227. AITKEN ML, PATNAIK AK. Comparison of needle-core (Trucut) biopsy and surgical biopsy for the diagnosis of cutaneous and subcutaneous masses: a prospective study of 51 cases (November 1997-August 1998). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 36: 153-157, 2000.
228. WILLARD MD, LOVERING SL, COHEN ND, WEEKS BR. Quality of tissue specimens obtained endoscopically from the duodenum of dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219: 474-479, 2001.
229. WILLARD MD, JERGENS AE, DUNCAN RB, LEIB MS, MCCRACKEN MD, DENOVO RC, HELMAN RG, SLATER MR, HARBISON JL. Interobserver variation among histopathologic evaluations of intestinal tissues from dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220: 1177-1182, 2002.
230. ALLEN SW, PRASSE KW, MAHAFFEY EA. Cytologic differentiation of benign from malignant canine mammary tumors. *Veterinary Pathology*, 23: 649-655, 1986.
231. DUNCAN JR, PRASSE KW. Cytologic examination of the skin and subcutis. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 6: 637-645, 1976.
232. THIERY JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nature Reviews. Cancer*, 2: 442-454, 2002.
233. GAITERO L, ANOR S, FONDEVILA D, PUMAROLA M. Canine cutaneous spindle cell tumours with features of peripheral nerve sheath tumours: a histopathological and immunohistochemical study. *Journal of Comparative Pathology*, 139: 16-23, 2008.
234. COOPER BJ, VALENTINE B. Tumors of muscle. Editor: MEUTEN DJ, *Tumors in domestic animals*, 4th edition, Blackwell, Ames, page 319-363, 2002.
235. SNYDER LA, MICHAEL H. Alveolar rhabdomyosarcoma in a juvenile labrador retriever: case report and literature review. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47: 443-446, 2011.
236. KAHN HJ, BAUMAL R, VAN ELDIK LJ, DUNN RJ, MARKS A. Immunoreactivity of S100 beta in heart, skeletal muscle, and kidney in chronic lung disease: possible induction by cAMP. *Modern Pathology*, 4: 698-701, 1991.
237. KO SB, SONG KO, KANG SC, KIM JH. Cutaneous peripheral nerve sheath tumors in 15 dogs. *Korean Journal of Veterinary Research*, 54: 7-12, 2014.
238. RABANAL RH, FONDEVILA DM, MONTANÉ V, DOMINGO M, FERRER L. Immunocytochemical diagnosis of skin tumours of the dog with special reference to undifferentiated types. *Research in Veterinary Science*, 47: 129-133, 1989.
239. MILOVANCEV M, HAUCK M, KELLER C, STRANAHAN LW, MANSOOR A, MALARKEY DE. Comparative pathology of canine soft tissue sarcomas: possible models of human non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas. *Journal of Comparative Pathology*, 152: 22-27, 2015.

- 240.**FUJII Y, TSUCHIYA T, MORITA R, KIMURA M, SUZUKI K, MACHIDA N, MITSUMORI K, SHIBUTANI M. Tumour endothelial marker-1 is expressed in canine haemangiopericytomas. *Journal of Comparative Pathology*, 149: 172-181, 2013.
- 241.**PUMAROLA M, ANOR S, BORRAS D, FERRER I. Malignant epithelioid Schwannoma affecting the trigeminal nerve of a dog. *Veterinary Pathology*, 33: 434-436, 1996.
- 242.**KAMEYAMA M, ISHIKAWA Y, SHIBAHARA T, KADOTA K: Melanotic neurofibroma in a steer. *Journal of Medical Sciences*, 62: 125-128, 2000.
- 243.**ANDERSON GM, DALLAIRE A, MILLER LM, MILLER CW. Peripheral nerve sheath tumor of the diaphragm with osseous differentiation in a one-year-old dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 35: 319-322, 1999.
- 244.**PATNAIK AK, ZACHOS TA, SAMS AE, AITKEN ML. Malignant nerve-sheath tumor with divergent and glandular differentiation in a dog: a case report. *Veterinary Pathology*, 39: 406-410, 2002.
- 245.**AL-AGHA OM, IGBOKWE AA. Malignant fibrous histiocytoma: between the past and the present. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 132: 1030-1035, 2008.
- 246.**KO JS, KIM HJ, CHOI YM, PARK C, DO SH. Diagnostic approach to malignant fibrous histiocytomas of soft tissue in dogs: a case report. *Veterinarni Medicina*, 58: 621-627, 2013.
- 247.**BAINES SJ, MCINNES EF, MCCONNELL I. E-cadherin expression in canine cutaneous histiocytomas. *The Veterinary Record*, 162: 509-513, 2008.
- 248.**PIRES I, QUEIROGA FL, ALVES A, SILVA F, LOPES C. Decrease of E-cadherin expression in canine cutaneous histiocytoma appears to be related to its spontaneous regression. *Anticancer Research*, 29: 2713-2717, 2009.
- 249.**RAMOS-VARA JA, MILLER MA. Immunohistochemical expression of E-cadherin does not distinguish canine cutaneous histiocytoma from other canine round cell tumors. *Veterinary Pathology*, 48: 758-763, 2011.
- 250.**GEISSMANN F, EMILE JF, ANDRY P, THOMAS C, FRAITAG S, DE PROST Y, BROUSSE N. Lack of expression of E-cadherin is associated with dissemination of Langerhans' cell histiocytosis and poor outcome. *The Journal of Pathology*, 181: 301-304, 1997.
- 251.**HIRAKO A, SUGIYAMA A, SAKURAI M, OZAKI K, SAKAI H, TAKEUCHI T, MORITA T, MOORE PF. Cutaneous histiocytic sarcoma with E-cadherin expression in a Pembroke Welsh Corgi dog. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 27: 589-595, 2015.
- 252.**THONGTHARB A, UCHIDA K, CHAMBERS JK, KAGAWA Y, NAKAYAMA H. Histological and immunohistochemical studies on primary intracranial canine histiocytic sarcomas. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 78: 593-599, 2016.
- 253.**ZENG L, TAKEYA M, TAKAHASHI K. AM-3K, a novel monoclonal antibody specific for tissue macrophages and its application to pathological investigation. *Journal of Pathology*, 178: 207-214, 1996.
- 254.**YAMATE J, YOSHIDA H, TSUKAMOTO Y, IDE M, KUWAMURA M, OHASHI F, MIYAMOTO T, KOTANI T, SAKUMA S, TAKEYA M. Distribution of cells immunopositive for AM-3K, a novel monoclonal antibody recognizing human macrophages, in normal and diseased tissues of dogs, cats, horses, cattle, pigs, and rabbits. *Veterinary Pathology*, 37: 168-176, 2000.
- 255.**WANAT KA, ROSENBAACH M, ZOIBER AF, ZHANG PJ, SCHAFFER A. E-cadherin is expressed by mono- and multinucleated histiocytes in cutaneous sarcoidal

and foreign body granulomas. *The American Journal of Dermatopathology*, 36: 651-654, 2014.

- 256.** VAN DEN BOSSCHE J, MALISSEN B, MANTOVANI A, DE BAETSELIER P, VAN GINDERACHTER JA. Regulation and function of the E-cadherin/catenin complex in cells of the monocyte-macrophage lineage and DCs. *Blood*, 119: 1623-1633, 2012.



TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması, gerçekleştirilmesi ve sonuçlandırılmasında çok değerli katkıları olan, doktoram süresince yardımını, özverisini hiçbir zaman esirgemeyen ve akademik hayatıma kattığı değerleri bütün ömrüm boyunca minnetle kullanacağım sayın danışmanım Yard. Doç. Dr. İ. Taci CANGÜL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Doktora sürecim boyunca rehberliğini, bana olan yaklaşımını, akademik hayatıma olan katkılarını, saygı ve sevgi namına hayatıma kattığı büyük değerleri her zaman minnetle anacağım Anabilim Dalı Başkanı'mız sayın Prof. Dr. M. Müfit KAHRAMAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bursa'da geçirmiş olduğum süre boyunca bana bir aile olan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, her konuda ve her zaman yanımda hissettiğim Anabilim Dalımız öğretim üyeleri Prof. Dr. Gürsel SÖNMEZ'e, Doç. Dr. M. Özgür ÖZYİĞİT'e, Doç. Dr. Ahmet AKKOÇ'a ve Yard. Doç. Dr. Aylin ALASONYALILAR DEMİRER'e hayatıma kattıkları değerlerden ve akademik gelişimime yaptıkları büyük katkılardan dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Kendilerini doktora başlama nedenim olarak anabileceğim, öğrencilik yıllarımdan bugünüme kadar akademik ve manevi katkılarını benden hiçbir zaman esirgemeyen, bana patolojiyi sevdiren, daima yanımda ve yardımcım olan, doktora sonrası hayatımda da her zaman yanımda olacaklarına inandığım sayın hocalarım Prof. Dr. Özlem ÖZMEN'e ve Doç. Dr. Mehmet HALIGÜR'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Doktora çalışmam sırasında bana teknik destek sağlayan, benim için zamanını harcayan ve emek veren, yaklaşımı ve samimiyetini asla unutmayacağım hocam Yard. Doç. Dr. Mehmet Fatih BOZKURT'a çok teşekkür ederim.

Doktoram boyunca çeşitli zaman dilimlerinde mesaimi paylaştığım Dr. Ezgi AKDEŞİR'e, Dr. Sevda İNAN'a, Dr. Alper VATANSEVER'e, Yiğit ÇELTİK'e, Ömer ARDA'ya, Sinem SAVRAN'a, Hatice BAYRAM'a, Esra KARA'ya, Fatma DİNÇ'e ve Veteriner Fakültemizin tüm değerli çalışanlarına hayatıma kattıkları değerlerden ve akademik yaşantıma olan yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Tez çalışmam için gerekli numunelerin toplanmasında ve bana ulaştırılmasında emeği geçen tüm Cerrahi ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve asistanlarına,

özellikle de akademik ve manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim Prof. Dr. Nihal Y. GÜL SATAR'a çok teşekkür ederim.

Ayrıca doktoram boyunca üzerimde gerek akademik gerekse manevi katkıları olan Prof. Dr. Veli Yılgör ÇIRAK'a, Prof. Dr. Hüseyin YILDIZ'a, Prof. Dr. Bayram ŞENLİK'e, Doç. Dr. Nureddin ÇELİMLİ'ye ve Doç. Dr. Gülsüm ÖZYİĞİT'e teşekkürlerimi sunarım.

Doktora sonrası yaşantımda akademik ve manevi katkılarını her zaman anacağım sayın hocam Doç. Dr. Hakan SALCI'ya çok teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca manevi desteklerini hiç esirgemeyen sevgili akrabalarım, arkadaşlarıma ve dostlarıma da hayatım boyunca yaptıkları maddi ve manevi katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Bugünüme ulaşmamda kuşkusuz en büyük pay sahibi olan, her zaman sevgilerini, iyi dileklerini yanı başımda hissettiğim ve kendilerini canımdan çok sevdiğim canım anneme, babama ve ablama her zaman maddi ve manevi anlamda yanımda oldukları ve yaşamımı anlamlı kıldıkları için çok teşekkür ederim. Sevgili kayınvalidem ve kayınpederime de beni dualarında hiç eksik etmedikleri ve hep yanımda oldukları için çok teşekkür ederim.

Özellikle de hayatımı anlamlı kılan, her anımda daima kalbimde sevgisini hissedeceğim, doktora sürem boyunca yoğunluğumu hep hoş gören, beni daima destekleyen ve varlığını daima hissettiren sevgili eşim Demet GÖZÜTOK İPEK'e tüm kalbimle teşekkür etmek istiyorum. Birtanecik kızım Bilge Nimet İPEK'e de son 2 yıl boyunca tertemiz kalbiyle hayatıma katmış olduğu neşe, mutluluk ve evlat sevgisi için çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Afyon'un Sincanlı ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Denizli Atalar İlkokulu, Denizli Atatürk Ortaokulu ve Denizli Lisesinde tamamladım. 2003 yılında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesini kazanarak 2008 yılında mezun oldum. 2009 yılında Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak göreve başladım. 2010 yılında ise doktora yapmak amacıyla Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında görevlendirildim. Burdur'luyum. Evli ve bir kız çocuk babasıyım.

