

99751

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

ENDOMETRİAL KARSİNOMLARDA OVARİUM YÜZEY
EPİTELİNİN HİPERPLASTİK VE METAPLASTİK
LEZYONLARI.

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zülal ERSOY

Anadolu Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı

ESKİŞEHİR — 1990

İ Ç İ N D E K İ L E R

| | <u>Sayfa no</u> |
|---------------------------|-----------------|
| GİRİŞ | 1 |
| GENEL BİLGİLER | 3 |
| GEREÇ ve YÖNTEM | 14 |
| BULGULAR | 23 |
| TARTIŞMA | 35 |
| SONUÇLAR | 44 |
| ÖZET | 45 |
| LİTERATÜR | 47 |

G İ R İ Ő

Embriyolojik dönemde dişide ovarium yüzey epiteli, tuba uterinalar, uterus, vagina 1/3 üst kısmı ve forniksler Müllerian sistemden orijin almaktadır (1-5). Ortak orijinli bu organların yüzey epitelleri ileri yaşlarda bile uygun metaplastik ve neoplastik stimuluslar altında Müllerian metaplazi ve hiperplaziler gösterebilme potansiyelini korurlar (1,4,6-9). Bu gözleme dayanarak Müllerian sistem orijinli organların aynı onkojenik stimulusa benzer yanıtlar verebildiği dŐnlmŐ ve yapılan bazı çalıŐmalar da üst genital kanalda multifokal ve simultane neoplazilerin oldukça sık görüldüğü ortaya konmuştur (10-12).

Embriyolojik orijini Müllerian sistem olan endometriumda Ca gözlenirken, aynı orijini paylaşan ovarian yüzey epitelinde de hiperplazi ve Müllerian metaplazi lezyonlarının normal populusyona göre daha fazla olması beklenebilir ve bu lezyonlar ovarium yüzey epiteli tümörlerinin nc lezyonları olabilir. Literatürde bazı çalışmalarda ovarium yüzey epitelinde gözlenen metaplazi odaklarından benign veya malign yüzey epiteli tümörlerinin çıkabileceği belirtilmektedir (4,6,9,13).

Bu görüŐten yola çıkarak Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalımızda 1.1.1983-1.1.1990

tarihleri arasında Endometrial Ca tanısı almış ve radikal operasyon geçirmiş 40 olguda ovarium yüzey epitelinin hiperplastik, metaplastik ve papillomatö lezyonlarını retrospektif olarak değerlendirdik. Ovarium yüzey epitelinde ve bunun bir komponenti olan inklüzyon kisti döşeyici epitelinde gözlenmesi beklenen hiperplastik ve metaplastik lezyonların endometrial Ca ile anlamlı ilişkisi olup olmadığını araştırdık. Bu sayede ovarium yüzey epiteli tümörlerinin patogenezinine ışık tutabilmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

İnsanlarda ovariumlar uterusun her iki yanında ligamentum latuma tutunan, pelvis dış yan duvarına yakın fossa ovarika adlı iki çukurda yerleşmiş, nodüler biçimli organlardır. Fossa ovarika dış iliak damarlar ve üreterler ile çevrelenmiştir. Ovariumların ön kenarı mezovarium adı verilen bir kıvrım ile ligamentum latuma tutunur, arka kenarı ise serbesttir. Ayrıca ligamentum utero ovarika ile uterus dış yan duvarına ve asıcı bir bağ ile de tuba uterinanın fimbrial ucunun yakınına tutunur. Kanlanmasını sağlayan damarlar bu asıcı bağ içinden geçerek ovariumlara ulaşır (1).

Embriyolojik gelişim sırasında undiferensiye fazda gerek testis gerekse ovariumların ilk hali Wolff kanalları nın anteriorunda primitif periton veya çöломik epitelle örtülü bir hücre topluluğu şeklindedir. Fetusun erkek ya da dişi olacağı kararını fetusun genetik yapısı önderliğinde hareket eden bir grup polipeptid yapısında enzim verir (2).

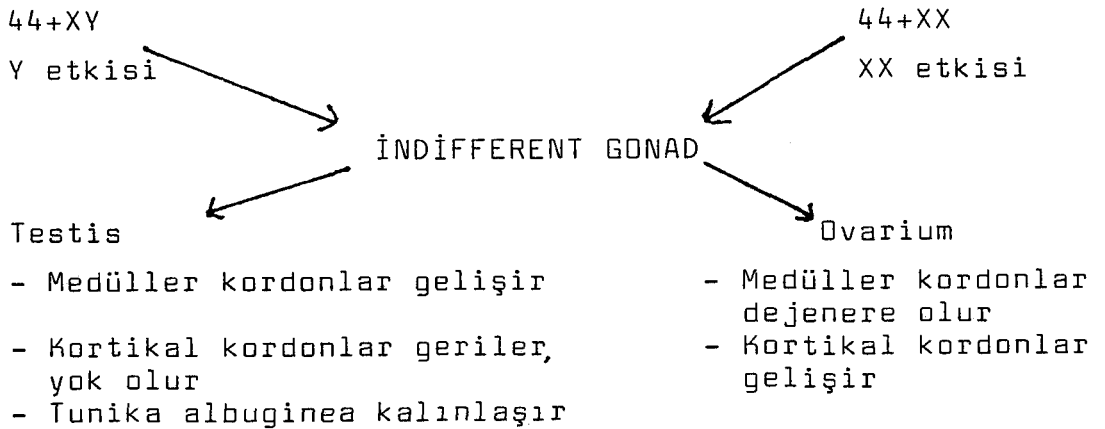
Primordial germ hücrelerinin gonadın ovarium ya da testise doğru gelişiminde indükleyici etkisi vardır. Germ hücreleri ilk oluşum yerleri olan yolk kesesinden kalkarak gonadal bölgeye göç eder ve burada ovariumları oluşturacak hücre topluluğunun içerisinde yerleşir. Primordial germ

hücrelerinin gelişinden hemen önce genital çıkıntının üze rini örten çölmik epitel proliferer olur. Bu epitel hücreleri alttaki mezenkime doğru penetre olur, burada irregüler biçimli kordonlar oluştururlar. Bunlar primitif sekskordonlarıdır. Erkekde de dişide de bu kordonlar yüzey epitel ile bağlantılıdır ve erkek ya da dişiye doğru diferensiyeye olabilir. Bu nedenle gonada bu dönemde "indifferent gonad" adı verilir.

Embriyo genetik olarak erkekse, Y kromozomunun etkisi altında primitif sekskordonları proliferer olarak testis veya medüller kordonları oluşturur.

Ama embriyo genetik olarak dişi ise primordial germ hücreleri XX sekskromozomu taşırlar. Sözü edilen primitif sekskordonları parçalanır ve içlerinde primitif germ hücrelerini de içeren ve medullada yerleşen irregüler hücre kümeleri oluşturur (Tablo 1).

Tablo 1. Primordial germ hücrelerinin indifferent gonada etkileri.



Sonradan bu irregüler hücre kümelerinin yerini ovarian me^udullayı yapacak olan vasküler stroma alır. Gonadın yüzey epiteli proliferer olur ve kortikal kordonları yapar. Bu kordonlar mezenkime doğru iner, germ hücrelerini çevreleyerek foliküler hücreleri oluştururlar (3).

Primitif periton ya da çölomik epitelin orijini mezodermdir. Mezodermden gelişen mezotelial epitelin bir bölümü nefrogenital çıkıntıyı örten germinal veya serozal epiteli oluşturmak üzere diferensiyer olur (4).

Hem erkek hem de dişi embriyoda önceleri iki çift kanal vardır:

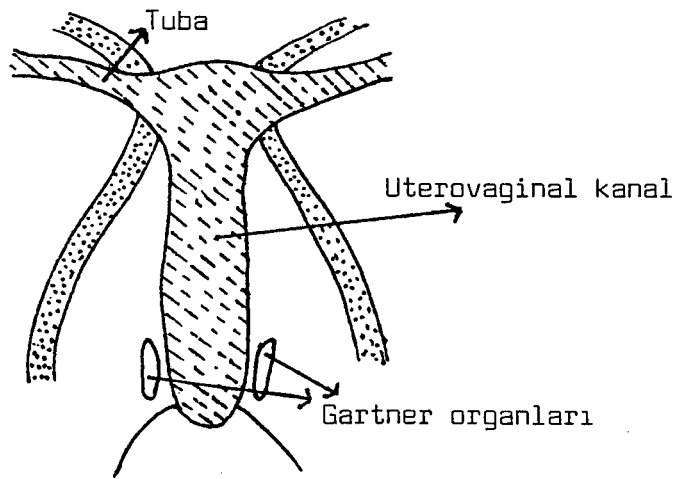
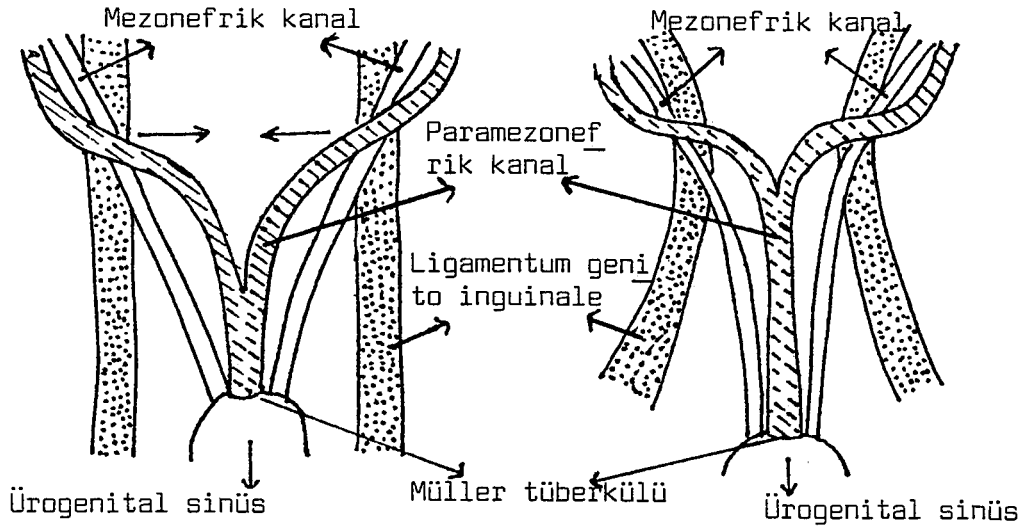
1. Mezonefrik duktuslar (Wolff kanalları).
2. Paramezonefrik duktuslar (Müller kanalları).

Müller kanalları, yani paramezonefrik duktuslar, nefrogenital çıkıntının antero-lateral yüzeyindeki epitelin longitudinal bir invaginasyonundan doğar. Kranial kısımda bu duktus çölom boşluğuna açılır. Kaudal kısımda ise mezonefrik duktusun yanında seyrederek, sonra onu ventral olarak çaprazlar (2-4).

Müller kanallarının oluşum amacı, metanefroz döneminde çölomik boşluk ile mezonefroz kanalının bağlantısının kopması ve bu bağlantının tekrar sağlanması gereğidir. Gelişimini başlatan da muhtemelen Wolff kanalının çevre dokuya yaptığı bir indüksiyondur (5).

Wolff kanallarını çaprazladıktan sonra her iki Müller kanalı ortada birbirine yaklaşır. İki kanalı sadece bir septum ayırmaktadır. Sonra bu septum ortadan kalkar ve iki Müller kanalı "uterin kanal" ı oluşturmak üzere birleşir (Şekil 1).

Şekil 1. Uterusun oluşumu (14).



Ligamentum genitoinguinale

Paramezonefrik kanal

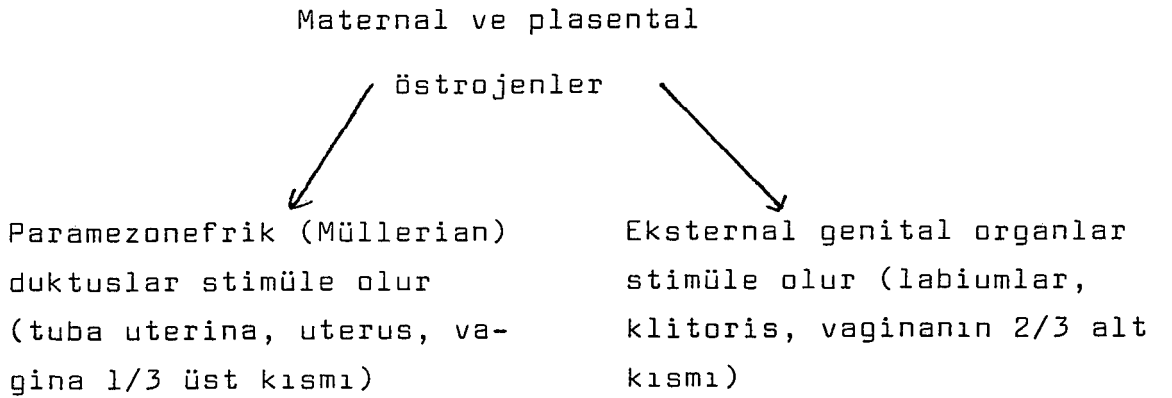
Mezonefrik kanal



Genital kanallar sistemi ile eksternal genital organların gelişimi intrauterin yaşamda fetusun kanındaki hormonların etkisi ile gerçekleşir. Fetal testisteki Sertoli hücreleri Müllerman sistemi inhibe edici faktörü salgılar ve bu non-steroid madde erkekde Müller sisteminin regresyonuna neden olur. Ayrıca yine testisten salgılanan androjenler mezonefrik duktusların ve diğer genital organların gelişimini stimüle eder.

Dişide ise maternal ve plasental östrojenlerin etkisi altında paramezonefrik sistem, tuba uterinalar ve uterusu geliştirir. Dişide erkekteki indükleyici hormonlar olmadığından mezonefrik sistem regrese olur ve maternal hormonların etkisi altında farklılaşmamış eksternal genital organlar dişide doğru diferensiyasyon olur (Tablo 2).

Tablo 2. Seks glandının ileri seks diferensiyasyonuna etkisi (dişide).



Orta hatta birleşen iki Müller kanalının oluşturduğu uterin kanalda üç ayrı kısım vardır:

- a) Çöломik boşluğa açılan kranial-vertikal bölüm.
- b) Mezonefrik kanalı çaprazlayan horizontal bölüm.
- c) Orta hatta birleşen kaudal-vertikal bölüm.

Ovariumun desensueu ile ilk iki kısım tuba uterinaları, kaudal bölümde birleşen kısımlar korpus ve serviks uteriyi yapar. Kaudal uçta proliferasyon devam eder ve ürogenital sinüse doğru yaklaşır. Beşinci ayda vagina 1/3 üst kısmı ve forniksler Müller sistemi tarafından oluşturularak ürogenital sinüs ile uterin kanal ağızlaşır (3).

İnsan ovariumunun yüzey epiteli yeni doğandan menarşa dek silindirik, erişkin yaşta ise alçak silindirik, küboidal veya yassılaştırmış tek sıralı görünümündedir (1,2,4,5). Aynı ovariumda değişik alanlarda farklı olarak gözlenebilir (7,8). Fetal yaşamda yüzey epiteli gelişimini tamamladıktan sonra bir bazal membranla altındaki ovarium korteksinden ayrılır. Fetus büyüdükçe bazal membranın altında tunika albuginea seçilmeye başlar. Yeni doğanda bu zon geniş ve hücrelidir. Bazı otörlere göre ovarium yüzey epitelinin rejenerasyonunu tunika albugineayı oluşturan bu mezenkimal hücreler sağlamaktadır (1).

Ovarium yüzey epiteli tüm ovarium yüzeyinde devamlılık gösterir. Stromanın oluşturduğu kriptler içerisinde de gözlenir. Bazı kriptler yüzey epiteli ile olan bağlantısını kopararak inklüzyon kistlerini oluştururlar. Bu kistlere kadınlarda tüm yaşam boyunca rastlanabilir (1). Yaşla beraber artarlar ve en çok 6-7. dekatlarda gözlenirler (7,15).

Ovarium yüzey epiteli gölomik epitelin daha da özelleşmiş nefrogenital çıkıntısından orijin aldığından, aynı orijini paylaştığı peritonu döşeyen mezotelden yapısal ve fonksiyonel olarak farklıdır (1,8). Peritona ait mezotelial hücreler tek sıralı yassılaştırmış görünümde dirler. Ovarium yüzey epiteli hücrelerine oranla daha az mikrovillus içerirler. Sıklıkla içiçe geçmiş sıkı bağlantılar, dezmozomlar ve tonofilamentleri vardır (1,9).

Ovarium yüzey epiteli hücrelerinin de belirgin mikrovillusları ve siliaları vardır. Ayrıca dezmozomlar ve lateral içiçe uzantılarla birbirlerine tutunurlar. Nüveleri büyük, uzunca, bazal membrana dik yerleşimli ve sitoplazmanın lümene bakan üst 2/3 bölümünde lokalizedir. Elektron mikroskopunda nüvelerinin 2-3 loblu olabildikleri ve nükleer membrana yakın alanlarda kromatin ağının daha yoğun ve granüle olduğu, bir veya iki adet eksentrik yerleşimli nüvecik içerebildikleri saptanmıştır. Sitoplazmalarında bol mitokondri, polizom, serbest ribozom ve tonofilament vardır. İçerdikleri endoplazmik retikulum miktarı azdır. Golgi aparatı nüve ile hücrenin serbest kenarı arasında yerleşmiştir. Bazan sitoplazmada bazal kısımlarda lipid damlaları bulunabilir (1,16).

Ovarium yüzey epitelinin bazal membranı Periodic Acid Schiff (PAS) ile (+) boyanır. Ayrıca erişkin kadınların yüzey epiteli hücrelerinin bazalinde yine PAS (+) boyanan glikojen bulunabilir. İnklüzyon kisti döşeyici epiteli de aynı özellikleri taşır. Bazı hücreler Mucicarmen boyası ile (+) boyanan müsin materyal de içerebilirler. Hücrelerin dış yan ve üst kenarlarının kolloidal demir

boyası ile (+) boyanması, söz konusu kısımlarda asid mukopolisakkaridlerin varlığını göstermektedir. Ovarium yüzey epiteli hücreleri 17-beta hidroksisteroid dehidrogenaz boyası ile de (+) boyanır. Peritona ait mezotel hücreleri bu özellikleri göstermez (1).

Ovarium yüzey epiteli ve altındaki tunika albuginea ovulasyon sırasında dirençlerini yitirirler. Hormonal etkilere açık olan bu iki tabaka, yırtılan Graaf follikülünün yüzeye ulaşarak içerdiği ovumu atmasına izin verir. Bazı otörlere göre yırtılma yerindeki yüzey epiteli lizozomal sindirime uğramaktadır.

Gebelik sırasında ise 20. haftaya dek yüzey epiteli doğal halini korur. En belirgin fark epitelin boşluğa bakan yanında derin kıvrımlar oluşmasıdır. Bu kıvrımlar tunika albugineaya dek inerler. Sitoplazmalarında normalden daha fazla basit yapıda bileşik agregatlar ve yağ içerirler. Hücreler arasında intersellüler kanallar artar, hücrelerin biçimleri kübooidaldir. Nüveleri daha büyük ve keskin sınırlıdır. Gebeliği miyadına ulaşmış bir kadında yüzey epiteli hücreleri yüksek kolumnardır. Arada daha büyükçe, yuvarlak veya poligonal hücreler gözlenebilir. Bu hücrelerin sitoplazması eosin ile soluk boyanır. Bazen de epitel fokal veya yaygın psödostratifikasyon gösterebilir (1,17).

Ovarium yüzey epiteli ilerleyen yaşla birlikte önce dejeneratif değişikliklere, ardından deskuamasyona uğrar. Puberteye dek yüzeyde devamlılığını koruyan yüzey epiteli, diğer memelilerden farklı olarak siklik hormonal iniş ve çıkışlara ve bunun sonucu olan ovulasyonların oluşturduğu travmaya bağlı olarak deskuame olur. Doğurganlık çağı bo-

yunca gebelik ve anovulatuvar siklulardan da etkilenir. Bu nedenle postmenopozal kadınlarda ovarium yüzey epiteli sadece kriptlerin bazalinde ve korteksdeki inklüzyon kistlerinde gözlenebilir (2,6,16,18).

Deskuamasyon öncesi gerçekleşen regresif değişiklikler elektron mikroskobu ile gözlenebilmiştir (6,16). Tüm erişkin kadınların ovarium yüzey epitelinde fokal dejenerasyon alanları gözlenebilir. Bu alanlardaki hücrelerin önce sitoplazmalarının bazal kısımlarında dansite kaybı olur. Ardından nüvede de dejeneratif değişiklikler gerçekleşir. Tüm hücre etkilendiği zaman hücreler arası bağlantı kopar. Dejenere olan hücre fragmente olarak boşluğa dökülür. Yerinde kalınlaşmış bazal laminaya ait bir kaç membran fragmanı yapışık kalabilir (16).

Anovulatuvar siklusları olan kadınlarda ve oral kontraseptif alımında ovulasyon olmayacağından ovarium yüzey epiteli travmatize olmaz ve korunur. Böyle olgularda postmenopozal dönemde de ovarium yüzey epiteli gözlenebilmektedir (1,6).

Bazı otörlere göre postmenopozal kadınlarda ovarium yüzeyinde papillomatozis görülmesi de söz konusu olabilir (1).

Ovarium yüzey epiteli nefrogenital çıkıntı ve dolayısıyla ile mezodermal orijinli olduğundan erişkin yaşa dek uygun metaplastik ve neoplastik stimulusları aldığı takdirde Müllerian veya Wolffian morfolojik görünümüne doğru differensiye olma potensini korur (1,4,6-9).

Metaplastik lezyonları en sık tubal, endometrial, endoservikal veya vaginal epitele doğru transformasyon şeklinde gözlenir. Aynı metaplastik değişiklikler ovarium

stromasındaki inklüzyon kistlerinin döşeyici epitelinde de saptanmıştır (1,4,6-9,13,19). Aynı ovariumda değişik alanlarda, hatta aynı inklüzyon kistinde farklı tipte metaplaziler gözlenebilir. Geçmiş yıllarda ovariumlarda endometriozis oluşumunun metaplazi yoluyla gerçekleştiği üzerine de yayınlar yapılmıştır (20).

Ovarium yüzey epiteli ile endometrium, endoserviks, vagina üst kısmı ve tuba uterinaların Müllerian orijini paylaşımları onkojenik stimuluslara da benzer cevaplar vermelerine yol açmaktadır. Müllerian orijinli tüm organlar da diğer Müllerian sistem organlarının döşeyici epiteli yönünde metaplazi gözlenebilir (4).

Endometrial Ca etyolojisinde yer alan risk faktörleri geçmiş yıllarda üzerinde çok çalışılan bir konu olmuştur. Yapılan hayvan deneyleri ve olgu-kontrol çalışmaları sonucunda en önemli risk faktörlerinin endojen ve eksojen östrojenler olduğu saptanmıştır (4,21,22). Endometrial Ca etyolojisinde östrojenlerden başka obesite ve nulliparite de risk faktörü olarak rol oynamaktadır. Özellikle anovulatuvar siklusları olan kadınlarda sürekli bir endojen östrojenik stimulus vardır. Bu stimulusu engelleyen progesteronun koruyucu sekresyonu olmadığından böyle olgularda ilerli dönemlerde adenomatöz endometrial hiperplazi ve endometrial Ca gelişiminin söz konusu olabileceği belirtilmektedir (4,6,21,22). Uzun süreli ve sürekli eksojen östrojen alımının da aynı etkiyi gösterebileceği saptanmıştır (22).

Obesitenin rolü ise endojen androjenlerin periferdeki matür yağ dokusunda östrojenlere çevrildiği gösterildikten sonra anlaşılmıştır. Özellikle postmenopozal dönemde

ovarian östrojen salgısı durduktan sonra vücutta bu yolla östrojen elde edilmesi söz konusudur. Menapoz sonrası kadınlarda ovariumun salgıladığı minimal östrojenin endometriumda karsinojenik stimulus oluşturmaya yetmediği bilinmektedir. Ama yine ovariumlarca salgılanan az miktarda testosteron ve androstenediona ek olarak sürrenal glandlarından sekrete edilen androjenler periferik odipöz dokuda östrojene çevrilirler. Bu transformasyon olayı obes kadınlarda normalden 3-20 kat fazla gerçekleşir (21,23).

Endometrial Ca'ların etyolojisinde yer alan östrojenlerin oluşturduğu karsinojenik uyarım ovarium yüzey epiteli için de bir hiperplastik veya neoplastik uyarım olabilir. Çünkü endometrium ve ovarium yüzey epiteli aynı orijini paylaşmaktadır. Aynı orijinden gelen bu iki ayrı organda simultane neoplazi oluşumunun söz konusu olabileceği bilinmektedir (10-12). Woodruff ve ark. nın 1985 yılında yayınladıkları 54 olguluk, Eifel ve ark. nın 1982 yılında yayınladıkları 29 olguluk serilerde simultane uterin ve ovarian karsinomların sık görüldüğü belirtilmektedir (10,11). Bu yayınlar sonrasında otörler arasında bu tür olguların metastazdan ziyade ayrı primer karsinom olguları olarak kabul edilmesi eğilimi ortaya çıkmıştır (10-12). Ayrıca bu tür olguların prognozunun diğer organ neoplazilerine göre daha iyi olduğu da belirtilmektedir (10, 24). Kaminski ve Norris kadınlarda genital traktüste simultane multiplmalign neoplazi oluşumunun tüm genital karsinomlar arasında % 1 oranında görüldüğünü öne sürmüşlerdir (12).

G E R E Ç V E Y Ö N T E M

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 1.1.1983 ile 1.1.1990 tarihleri arasında endometrial Ca tanısı alan 40 olgu çalışma grubu olarak ele alındı. Olguların yaşları 37-70 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 53.60 tır. 40 olgudan 29 adedi postmenopozal, 11 adedi ise halen doğurganlık çağındadır. Bir olgu nullipar olup, 35 tanesi ise 1 ile 9 gebelik geçirmişlerdir (4 olgunun geçirdiği gebelik sayısı öğrenilememiştir). Olguların hemen hepsi önce endometrial biopsi ile Ca tanısı alarak daha sonra total histerektomi+bilateral salpingooforektomi+bilateral lenf nodu diseksiyonu operasyonu geçirmiş olup, eşlik eden ovarium patolojileri yoktur. Ovariumlarda metastazi olan olgular çalışmaya alınmamıştır.

40 endometrial Ca olgusunun 19 adedi Papiller Adeno Ca, 16 adedi pür Adeno Ca, 4 adedi Adenoakantoma, 1 adedi Berrak Hücreli Adeno Ca tanısı almıştır. Olguların çoğunun karsinomu iyi diferensiyeye görünümde olup, 1 papiller Adeno Ca olgusunda berrak hücreli ve sekretuar tip değişiklikler gözlenmiştir.

Kontrol grubu olarak alınan 16 olgunun yaşları 36 ile 60 arasında olup, yaş ortalaması 46.62 dir. Kontrol

olguları genellikle pelvik relaksasyon ya da infeksiyon nedeni ile opere edilmiş, myometrium, endometrium ya da servikslerinde hiperplastik veya neoplastik lezyonu olmayan olgulardır. 12 adedi halen doğurganlık çağında, 4 adedi postmenopozaldır. 13 kontrol olgusu 2 ile 9 gebelik geçirmiş olup, 3 olgunun paritesi hakkında bilgi alınamamıştır.

Çalışma grubuna ait 40, kontrol grubuna ait 16 olgunun ovariumlarına ait arşivimizdeki parafin bloklardan 4-6 mikron kalınlığında, en az 3 yeni kesit hazırlanarak Hematoksilen-Eozin, PAS ve Van Gieson boyaları ile boyandı. Işık mikroskobu ile değerlendirildi.

Kullanılan boya teknikleri:

1. HARRİS'İN HEMATOKSİLEN EOZİN'İ

| | |
|---------------------------------------|---------|
| Hematoksilen kristal | 5 g |
| % 95 lik alkol | 5 cc |
| Amonyum veya potasyum alum (şap)..... | 100 g |
| Distile su | 1000 cc |
| Merkürik oksit | 2.5 g |

Hematoksilen alkolde, şap suda ısıtılarak eritildikten sonra bu iki solüsyon birbiriyle karıştırılır, süratle kaynatılır. Ateş üzerinden alındıktan sonra merkürik oksit ilave edilir. Bu karışım koyu menekşe rengini alıncaya kadar tekrar ısıtılır. Koyu menekşe rengi oluşunca ateşten alınır ve soğuk su içeren bir kap içerisinde soğutulur.

Asid Alkol:

| | |
|-------------------------------|---------|
| % 70 lik alkol | 1000 cc |
| Hidroklorik asid (yoğun)..... | 10 cc |

Amonyaklı Su:

| | |
|------------------|---------|
| Çeşme suyu | 1000 cc |
| Amonyak | 1-2 cc |

EOZİN SOLÜSYONU

| | |
|---|--------|
| Eozin Y, % 3 lük sudaki solüsyonu | 100 cc |
| % 95 lik alkol | 125 cc |
| Distile su | 375 cc |

Teknik:

1. Ksilol, alkol absolü, % 95 alkolden geçirilir.
2. Eğer dokular Zenker solüsyonunda tespit edilmiş ise iyode sudan, % 5 sodyum tiyosülfattan geçirildikten sonra iyice yıkanır.
3. Harris hematoksileninde 15 dakika boyanır.
4. Akarsuda yıkanır.
5. Asid alkolde 3-10 defa çalkalayarak diferensiye edilir. Diferensiyasyon derecesi mikroskopta kontrol edilir. Nüveler berrak mavi, zemin açık, renksiz olacaktır.
6. Akarsuda süratle yıkanır.
7. Kesitler amonyaklı suya parlak mavi renk oluşuncaya dek daldırılır.

8. Akarsuda 10-20 dakika yıkanır.

9. Eozin ile istenen derecede 15 saniyeden 2 dakikaya dek boyanır. Boyama süresi eozinin eski veya yeni oluşuna göre değişir.

10. % 95 lik alkolden geçirilir.

11. Alkol absolü en az 2 kez değiştirilir.

12. Ksilol en az 2 kez değiştirilir.

13. Kanada Balsam veya Permount ile monte edilir.

Sonuç:

Nüveler: Mavi

Sitoplazma: Pembe (25).

2. PERIODIC ACID SCHIFF BOYASI

Solüsyonlar:

a) % 5 lik periodik asid

b) Mayer'in hematoksileni

c) Sülfirik asid

| | |
|---------------------------------------|--------|
| Sodyum metabisülfid (% 10 luk)..... | 6 ml |
| N/1 hidroklorik asid (% 10 luk) | 5 ml |
| Distile su | 100 ml |

d) Schiff reaktifi

| | |
|---------------------------|--------|
| Bazik fuksin..... | 1 g |
| Sodyum metabisülfid..... | 1 g |
| Distile su | 200 ml |
| N/1 hidroklorik asid..... | 20 ml |

Distile su kaynatılır, bazik fuksin eklenir ve çözdürülür. 50°C'a dek soğutulur. Süzüldükten sonra hidroklorik asid ilave edilerek 25°C'a dek soğutulur. Ardından sodyum metabisülfid eklenir.

Bu solüsyon renksiz hale gelinceye dek (2 gün tutabilir) beklendikten sonra kullanılabilir (tercihe göre aktive edilmiş karbon ilave edilir, çalkalanır ve süzülür).

Teknik:

1. Kesitler sudan geçirilir.
2. 5 dakika % 5 lik periodik asitte boyanır.
3. Distile suda yıkanır.
4. 15 dakika schiff reaktifi ile boyanır.
5. 3 ayrı sülfirik asidde 2 şer dakika (toplam 6 dakika) bekletilir.
6. 5 dakika akar suda yıkanır.
7. 30 saniye Mayer'in hematoksileninde zıtboya yapılır.
8. 5 dakika akar suda yıkanır.
9. Dehidrate edilir, berraklaştırılır ve monte edilir.

Sonuç:

(+) materyal: Kırmızımsı mor
Nüveler: Koyu gri (26).

3. VAN GIESON BOYASI (Kollagen lifler için)

İyi fikse edilmiş her doku ile iyi sonuç alınabilir. Kesitler 6 mikron kalınlıkta olarak parafin bloklardan kesilir.

Solüsyonlar:

Weigert'in demir hematoksileni:

A Solüsyonu:

| | |
|--------------------|--------|
| Hematoksilen | 1 g |
| Absolü alkol | 100 cc |

B Solüsyonu:

| | |
|----------------------------------|-------|
| % 29 Ferrik klorid..... | 4 cc |
| Distile su..... | 95 cc |
| Konsantre hidroklorik asid | 1 cc |

Çalışma Solüsyonu:

A ve B solüsyonlarından eşit miktarlarda alınır.

Van Gieson Solüsyonu:

| | |
|---|---------|
| Asid fuksinin suda % 1 lik solüsyonu | 2.5 cc |
| Pikrik asidin suda doymuş solüsyonu..... | 97.5 cc |

Boya Tekniği:

1. Ksilol.
2. Absolü alkol.
3. % 95 alkol.
4. Distile sudan geçir.
5. 10 dakika Weigert'in hematoksileninde boya.
6. Distile suda yıka.
7. Van Gieson solüsyonunda 1-3 dakika zıt boya yap.
8. % 95 alkol.
9. Absolü alkolden iki kez geçir.
10. Ksilolden iki kez geçir.
11. Permunt veya balsam ile monte et. Berraklaştır-
mada kullanılan her 50 cc ksilole 3 damla satüre alkolik
pikrik asid ekle. Asidleştirilmiş ksilolden alarak monte
et. Bu işlem dokunun zeminini netleştirir ve kesitleri
solmadan korur.

Sonuç:

Kollagen: Kırmızı

Adele, kornifiye epitel: Sarı

Nüveler: Mavi-siyah

Akan su Van Gieson solüsyonunu giderir.

B solüsyonu Weigert hemotoksilenini giderir (25).

Hematoksilen eozin, PAS ve Van Gieson boyları ile boyanan ovariuma ait kesitlerde yüzey epiteli ve bazı ol-
gulara var olan inklüzyon kistlerinin döşeyici epitelin-
deki değişiklikler değerlendirildi. PAS boyası ile ovarium

yüzey epiteli ve inklüzyon kisti döşeyici epitellerinin bazal membranları belirgin olarak gözlemlendi. Van Gieson boyasında ise ovarium yüzey epiteli ile korteksi arasındaki tunika albuginea tabakasına ait kollagen demetleri belirlendi.

Yüzey epiteli değerlendirmesi aşağıdaki kriterlere göre yapıldı:

Ovarium yüzey epiteli gözlenmediğinde ya da sadece ovarium kriptlerinde veya inklüzyon kistlerinde küboidal ya da tek sıralı olarak görüldüğünde "NORMAL" olarak değerlendirildi. Hafif hiperkromatik nüveli, sıklıkla psödostratifikasyon gösteren kolumnar hücrelerden oluştuğunda "HİPERPLASTİK" olarak düşünüldü (6). Ovarium yüzey epitelinin stroma ya da subepitelial dokuyu da beraberinde sürükleyerek hiperplastik ve/veya metaplastik epitelle örtülü papiller projeksiyonlar oluşturduğu form "yüzey papillomatozis" i olarak klasifiye edildi (27).

Yüzey epiteli veya inklüzyon kisti döşeyici epitelindeki Mülleriyan metaplazi lezyonları ise 4 ayrı kategoride değerlendirildi: Tubarik, endometrioid, skuamoid, müsinöz.

Aralarında yer yer berrak hücre içeren kolumnar silili görünümdeki ovarium yüzey epiteli ya da inklüzyon kisti döşeyici epiteli TUBARİK metaplazi, eosinofilik sitoplazmalı, koyu kromatin ve nadiren belirgin nüveciği olan uzunca nüvelere sahip kolumnar epitel ENDOMETRİÖİD metaplazi, keratinizasyon göstermeyen çok sıralı yassılaştırmış görünümdeki epitel SKUAMOİD metaplazi, bazal yer-

leşimli nüvelere sahip, bazıları intrasitoplazmik PAS (+) damlacıklar içeren, sekretuvar tipteki kolumnar epitel MÜSİNÖZ metaplazi olarak değerlendirildi (6).

B U L G U L A R

1.1.1983 ile 1.1.1990 tarihleri arasında Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalımızda çeşitli tip ve diferensiyasyonlarda endometrial Ca tanısı almış 40 olgu çalışma grubu olarak ele alındı. Olguların yaşları 37-70 arasında değişmekte idi ve yaş ortalamaları 53.60 idi. Olguların 29 adedi postmenopozal, 11 adedinin ise halen menstrüel siklusları devam etmekteydi. Sadece 1 olgu nullipardı, diğer 35 olgu ise 1 ile 9 gebelik geçirmişti (4 olgunun paritesi hakkında bilgi alınmadı). Olguların büyük çoğunluğu önceden yapılan endometrial biopsi ile Ca tanısı almış, daha sonra total histerektomi+bilateral salpingoooforektomi+bilateral lenf nodu diseksiyonu operasyonu geçirmiş olup, eşlik eden ovarian patolojileri yoktu. Ovariumlarda metastazı olan olgular çalışmaya alınmadı.

40 endometrial Ca olgusunun 19 adedi papiller adeno Ca, 16 adedi adeno Ca, 4 adedi adenoakantoma, 1 adedi berberak hücreli adeno Ca tanısı almıştı.

Kontrol grubu olarak alınan 16 olgunun yaşları 36-60 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 46.62 idi. 4 adedi postmenopozal, 12 adedi ise halen doğurganlık ça-

ğında olan olguların 13 adedi 2 ile 9 gebelik geçirmişti (3 olgunun paritesi hakkında bilgi alınamadı). Olgular genellikle pelvik relaksasyon, enfeksiyon ya da disfonksiyonel kanama nedenli total histerektomi+bilateral salpingo-ooforektomi operasyonu geçirmiş olup, endometrial, myometrial ya da servikal hiperplastik veya neoplastik lezyonları yoktu.

İki gruba ait tüm olguların ovariumlarına ait kesitler ele alınarak ovarium yüzey epiteli ya da inklüzyon kisti döşeyici epitelinde gözlenen hiperplastik, metaplastik ya da papillomatö lezyonlar ayrı ayrı değerlendirildi.

Çalışma grubunda yer alan 40 olgunun 18 adedinde ovarium yüzey epiteli gözlenmedi, ya da doğal olarak bulundu. Geriye kalan 22 olgudan 1 adedinde ovarium yüzey epitelinde papillomatozis ile birlikte skuamoid tipte Müllertian metaplazi gözlemlendi. 4/22 olguda hiperplazi ile birlikte Müllertian metaplazi saptandı. Bu 4 olgunun 2 adedinde Müllertian metaplazi endometrioid tipte, 1 adedinde skuamoid ve endometrioid tipte, diğer 1 adedinde ise skuamoid, tubarik, endometrioid ve müsinoz tipte idi. Olgulardan 15/22 sinde sadece Müllertian metaplazi görüldü. Bu olguların 11 inde skuamoid tipte, 2 sinde endometrioid tipte, 1 inde tubarik tipte, 1 inde ise hem skuamoid hem tubarik tipte metaplazi saptandı. 2/22 olguda ovarium yüzey epitelinde sadece hiperplazi izlendi. Ovarium yüzey epiteli veya inklüzyon kisti döşeyici epitelinde lezyon gözlenen 22/40 olgunun 17 adedi postmenopozal, 5 adedi ise halen doğurganlık çağında idi.

Kontrol grubunda yer alan 16 olgunun 9 unda ovarium

yüzey epiteli gözlenemedi, ya da doğal olarak değerlendirildi. Geriye kalan 7/16 olgunun 5 inde çeşitli Müllerialan metaplazi lezyonları saptandı. Bu 5 olgunun 3 ünde sadece skuamoid tipte, 2 sinde tubarik ve skuamoid tipte metaplazi birlikte görüldü. Söz konusu 7/16 olgunun geri kalan 2 sinde ovarium yüzey epitelinde hiperplazi yanı sıra 1 inde skuamoid tipte, diğerinde müsinoz tipte Müllerialan metaplazi gözlendi. Kontrol grubunda ovariumlarında lezyon saptanan 7 olgunun sadece 1 i postmenopozal, diğer 6 sı halen menstrüasyon görmekte idi.

Düzeltilmiş Yates Kikare testi ile yapılan istatistiksel analizde, endometrial Ca grubunda yer alan 40 olgunun lezyon saptanan 22 si ile kontrol grubunda yer alan 16 olgunun lezyon saptanan 7 si karşılaştırıldığında P değeri 0.05 den büyük bulundu ve istatistiksel olarak anlamı olmadığı saptandı. Bu olgular içerisinde hiperplazi, metaplazi, hiperplazi ve metaplazi, metaplazi ve papillomatosis gösteren olgular kontrol ve çalışma grubu olarak ayrı ayrı kendi aralarında değerlendirildi ve çıkan sonuçlar istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

Tablo 3. Endometrial Ca grubu olguları.

| Ölgu no | Protokol no | Yaş | Menopoz | Parite | T A N I | OVARİUM YÜZEY EPİTELİ | | | | | | | |
|---------|-------------|-----|---------|--------|------------------------------------|-----------------------|------------|----------------|---------------------|---------|--------------|---------|---|
| | | | | | | Normal | Hiperplazi | Papillomatosis | Müllerian Metaplazi | | | | |
| | | | | | | | | | Skvamoid | Tubarik | Endometrioid | Müsinöz | |
| 1 | 933/83 | 54 | + | 7 | İyi diferensiyel papiller adeno Ca | - | - | - | - | - | - | + | - |
| 2 | 494/84 | 52 | + | 1 | İyi diferensiyel adeno Ca | + | - | - | - | - | - | - | - |
| 3 | 751/84 | 57 | + | ? | Papiller adeno Ca | + | - | - | - | - | - | - | - |
| 4 | 2934/84 | 46 | + | 4 | Superfisiyel adeno Ca | - | - | - | - | + | - | - | - |
| 5 | 1339/85 | 55 | + | 3 | Adeno Ca | - | - | - | - | + | - | - | - |
| 6 | 1595/85 | 55 | + | 8 | İyi diferensiyel papiller adeno Ca | - | - | - | - | + | - | - | - |
| 7 | 3084/85 | 46 | - | 2 | İyi diferensiyel adeno Ca | - | + | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 479/86 | 52 | + | 1 | Adeno Ca | + | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 627/86 | 66 | + | ? | Papiller adeno Ca | - | - | + | - | + | - | - | - |
| 10 | 954/86 | 70 | + | 3 | Papiller adeno Ca | + | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 951/86 | 58 | + | 8 | Adenoakantoma | - | - | - | - | + | - | - | - |
| 12 | 1336/86 | 46 | - | 2 | Adenoakantoma | - | + | - | - | - | - | + | - |
| 13 | 2103/86 | 60 | + | 4 | Adeno Ca | + | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 2994/86 | 50 | + | 4 | Papiller adeno Ca | - | - | - | - | + | + | - | - |
| 15 | 929/87 | 59 | + | 4 | Papiller adeno Ca | + | - | - | - | - | - | - | - |
| 16 | 1244/87 | 49 | + | 1 | İyi diferensiyel papiller adeno Ca | - | + | - | - | - | - | - | - |
| 17 | 2326/87 | 53 | + | 8 | İyi diferensiyel papiller adeno Ca | - | - | - | - | + | - | - | - |

Tablo 3. Endometrial Ca grubu olguları (Devamı).

| | | | | | | | | | | | | |
|----|---------|----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 18 | 4646/87 | 55 | + | 3 | İyi diferensiyeli papiller adenokarsinom | - | - | - | + | - | - | - |
| 19 | 4649/87 | 43 | - | 3 | İyi diferensiyeli adenokarsinom | + | - | - | - | - | - | - |
| 20 | 458/88 | 60 | + | ? | İyi diferensiyeli papiller adenokarsinom | - | - | - | + | - | - | - |
| 21 | 771/88 | 53 | + | 2 | İyi diferensiyeli papiller adenokarsinom | - | + | - | - | - | + | - |
| 22 | 785/88 | 42 | - | 0 | Adenoakantoma | + | - | - | - | - | - | - |
| 23 | 1744/88 | 59 | + | 3 | İyi diferensiyeli papiller adenokarsinom | - | + | - | + | + | + | + |
| 24 | 1804/88 | 48 | + | 2 | İyi diferensiyeli adenokarsinom | + | - | - | - | - | - | - |
| 25 | 2770/88 | 58 | + | 4 | Papiller adenokarsinom | - | - | - | - | - | + | - |
| 26 | 2816/88 | 45 | - | 1 | Papiller adenokarsinom | + | - | - | - | - | - | - |
| 27 | 3460/88 | 54 | - | ? | Diferensiyeli adenokarsinom | - | - | - | + | - | - | - |
| 28 | 3511/88 | 51 | + | 3 | Adenokarsinom, grade II-III | - | + | - | - | - | + | - |
| 29 | 4156/88 | 55 | + | 3 | İyi diferensiyeli papiller adenokarsinom | + | - | - | - | - | - | - |
| 30 | 138/89 | 51 | - | 9 | İyi diferensiyeli adenokarsinom | - | - | - | + | + | - | - |
| 31 | 878/89 | 37 | - | 2 | İyi diferensiyeli adenokarsinom | - | - | - | + | - | - | - |
| 32 | 1132/89 | 50 | + | 1 | İyi diferensiyeli papiller adenokarsinom | + | - | - | - | - | - | - |
| 33 | 1179/89 | 52 | + | 4 | Adenoakantoma | + | - | - | - | - | - | - |
| 34 | 1420/89 | 62 | + | 6 | Berrak hücreli adenokarsinom | + | - | - | - | - | - | - |
| 35 | 1869/89 | 45 | - | 4 | Diferensiyeli adenokarsinom | - | - | - | - | - | - | - |
| 36 | 2594/89 | 52 | + | 3 | İyi diferensiyeli adenokarsinom | + | - | - | - | - | - | - |
| 37 | 2913/89 | 50 | - | 3 | İyi diferensiyeli adenokarsinom | + | - | - | - | - | - | - |
| 38 | 3054/89 | 55 | - | 9 | İyi diferensiyeli adenokarsinom | - | - | - | + | - | - | - |
| 39 | 3343/89 | 44 | - | 5 | Berrak hücreli ve sekretuar tip değişiklikler gösteren iyi diferensiyeli papiller adenokarsinom | + | - | - | - | - | - | - |
| 40 | 4154/89 | 65 | + | 1 | İyi diferensiyeli papiller adenokarsinom | + | - | - | - | - | - | - |

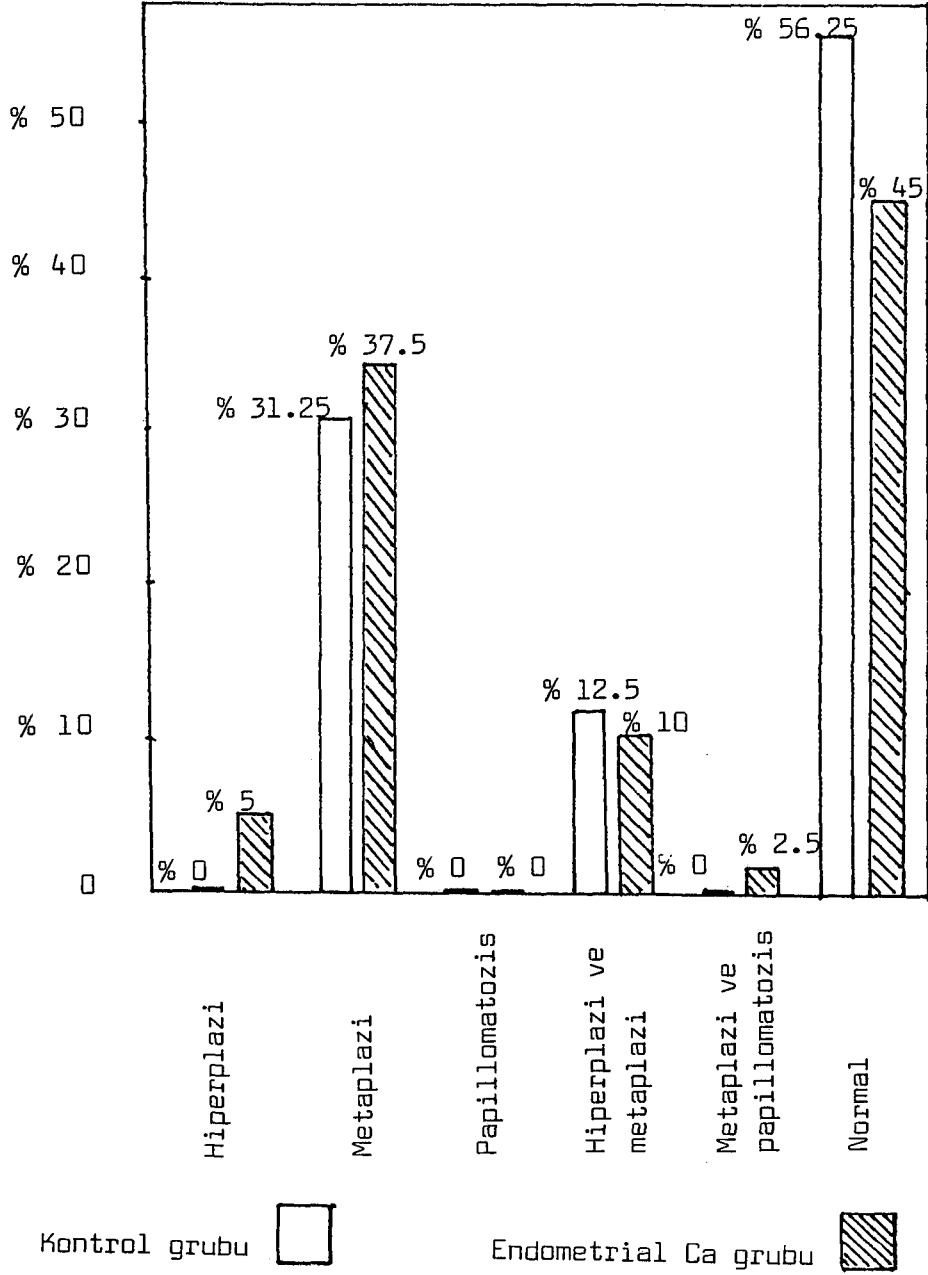
Tablo 4. Kontrol grubu olguları.

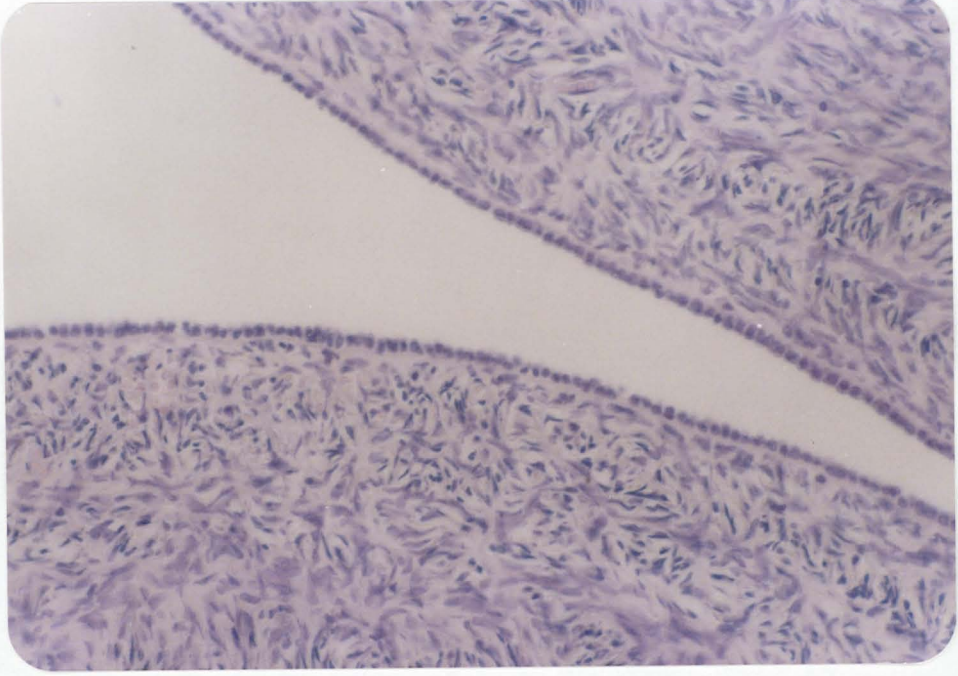
| Olgu no | Protokol no | Yaş | Menopoz | Parite | T A N I | OVARİUM YÜZEY EPİTELİ | | | | | | | |
|---------|-------------|-----|---------|--------|--|-----------------------|------------|----------------|----------------------|---------|--------------|---------|---|
| | | | | | | Normal | Hiperplazi | Papillomatosis | Müliyerian Metaplazi | | | | |
| | | | | | | | | | Skuaoid | Tubarik | Endometrioid | Müsindz | |
| 1 | 700/89 | 49 | + | 2 | Kronik endometritis ve kronik servisitıs | + | + | - | - | - | - | - | - |
| 2 | 936/89 | 53 | - | ? | Orta derecede proliferen endometrium ve kronik servisitıs | + | + | - | - | - | - | - | - |
| 3 | 1376/89 | 54 | + | 2 | Monofazik iyi derecede proliferen endometrium | + | + | - | - | - | - | - | - |
| 4 | 1731/89 | 40 | - | 9 | Proliferasyon fazında endometrium, adenomyozis, kronik servisitıs | + | + | - | - | - | - | - | - |
| 5 | 1811/89 | 45 | - | 4 | Nasothi kistleri | + | + | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 1816/89 | 60 | + | ? | Endometritis, myometritis, kronik servisitıs | + | + | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 2700/89 | 47 | + | ? | Adenomyozis, kronik servisitıs | - | + | - | + | - | - | - | - |
| 8 | 3028/89 | 51 | - | 3 | Monofazik orta derecede proliferen endometrium, adenomyozis, kronik servisitıs | - | + | - | - | - | - | - | + |
| 9 | 3130/89 | 43 | - | 5 | Proliferasyon fazında endometrium, adenomyozis | - | + | - | + | - | - | - | - |
| 10 | 3176/89 | 48 | - | 6 | Monofazik orta derecede proliferen endometrium, kronik servisitıs | - | - | - | + | + | - | - | - |
| 11 | 3257/89 | 48 | - | 3 | Mixst tip endometrium | - | - | - | + | + | - | - | - |
| 12 | 3354/89 | 44 | - | 6 | Proliferasyon fazında endometrium | + | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 3358/89 | 42 | - | 4 | Sekresyon fazında endometrium, kronik servisitıs | + | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 3366/89 | 44 | - | 3 | Proliferasyon fazında endometrium | - | - | - | + | - | - | - | - |
| 15 | 3592/89 | 36 | - | 3 | Sekresyon fazında endometrium, kronik servisitıs | + | - | - | - | - | - | - | - |
| 16 | 3593/89 | 42 | - | ? | Proliferasyon fazında endometrium, adenomyozis | - | - | - | + | - | - | - | - |

Tablo 5. Endometrial Ca ve kontrol grubuna ait bulguların karşılaştırılması.

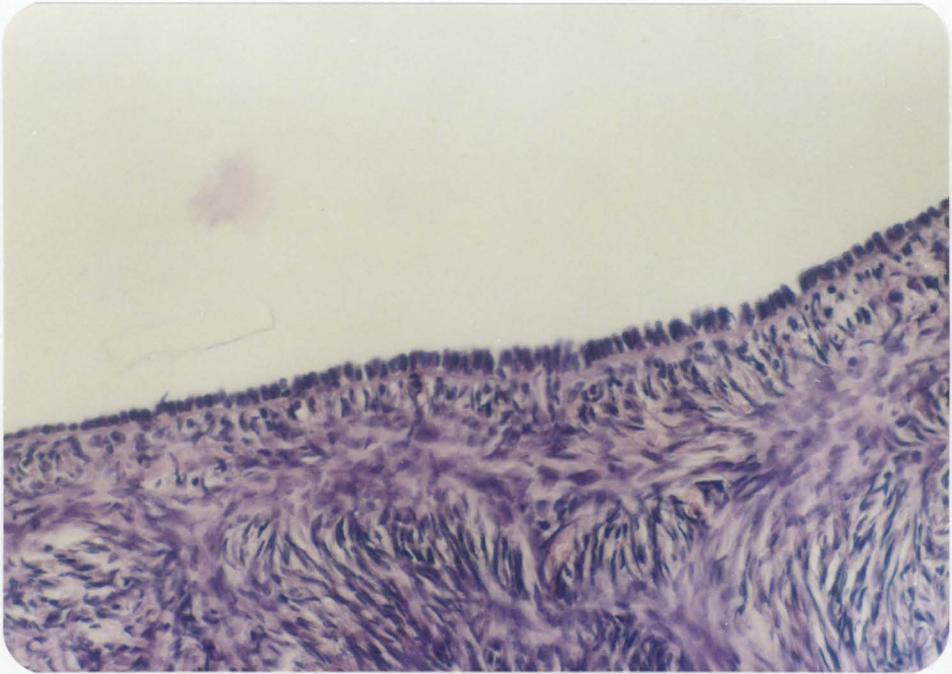
| | Kontrol grubu | % | Endometrial Ca grubu | % |
|-----------------------------|---------------|--------|----------------------|-------|
| Hiperplazi | - | - | 2 | 5.0 |
| Metaplazi | 5 | 31.25 | 15 | 37.5 |
| Papillomatozis | - | - | - | - |
| Hiperplazi ve metaplazi | 2 | 12.50 | 4 | 10.0 |
| Metaplazi ve papillomatozis | - | - | 1 | 2.5 |
| Normal | 9 | 56.25 | 18 | 45.0 |
| T O P L A M | 16 | 100.00 | 40 | 100.0 |

Tablo 6. Endometrial Ca grubu ile kontrol grubu bulgularının grafikte % olarak karşılaştırılması.

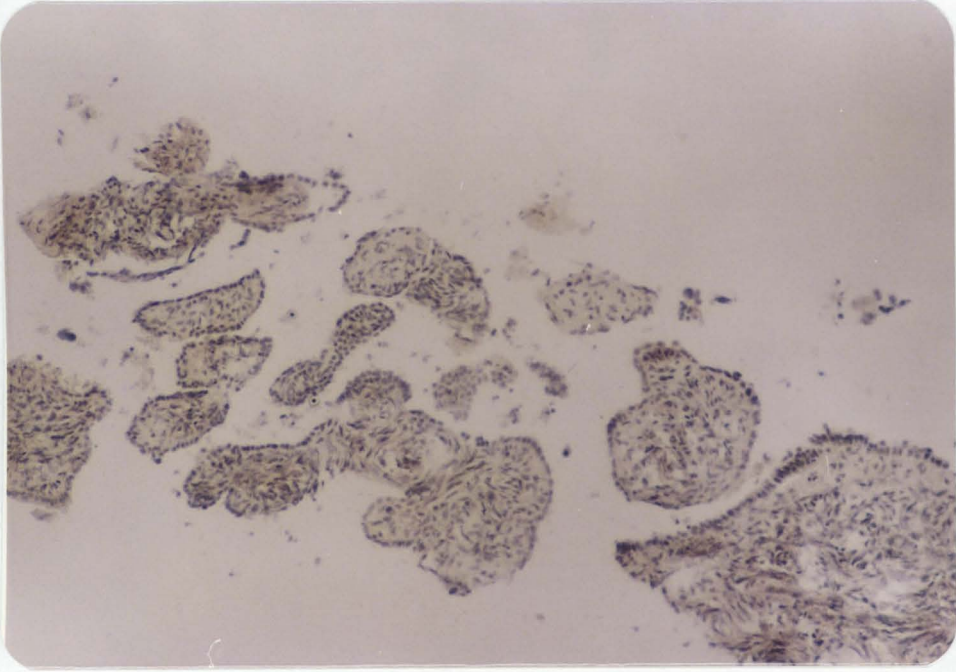




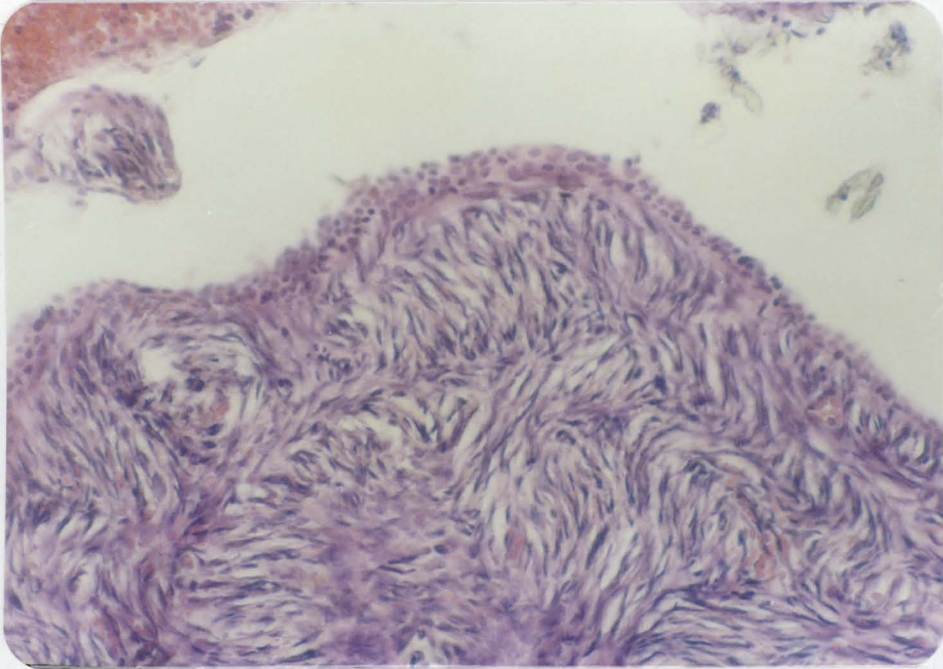
Resim 1: Erişkin bir kadında ovarian yüzey epitelinin normal görünümü (H.E.x200, kontrol grubu, olgu no.3,1376/89).



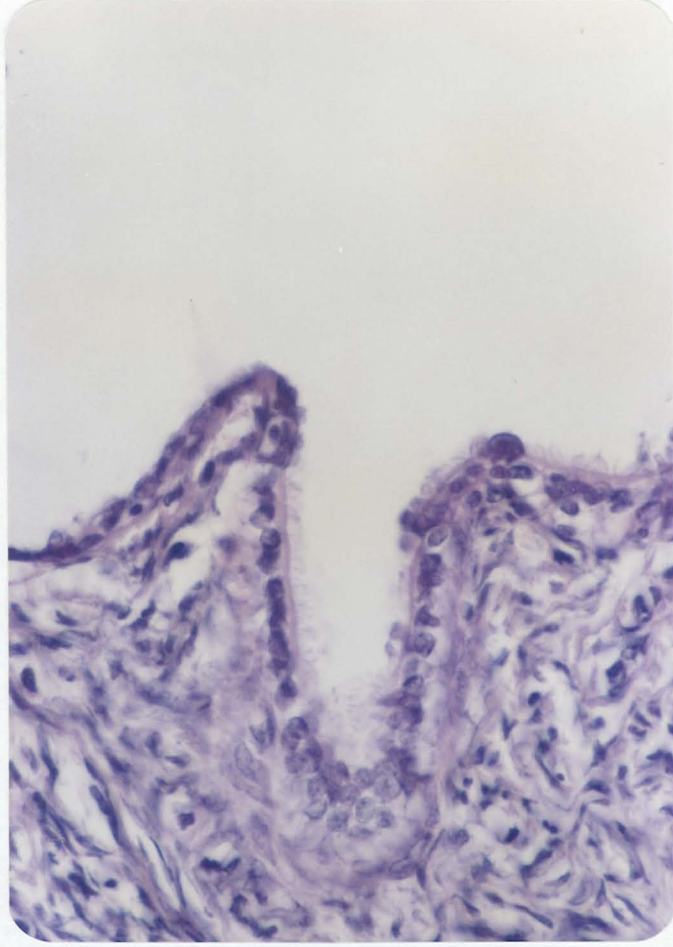
Resim 2: Ovarian yüzey epitelinde hiperplazi. Epitel hücreleri psödostratifikasyon ve nüvelerinde hafif hiperkromazi göstermektedir (H.E.x200, endometrial Ca grubu, olgu no. 16, 1244/87) .



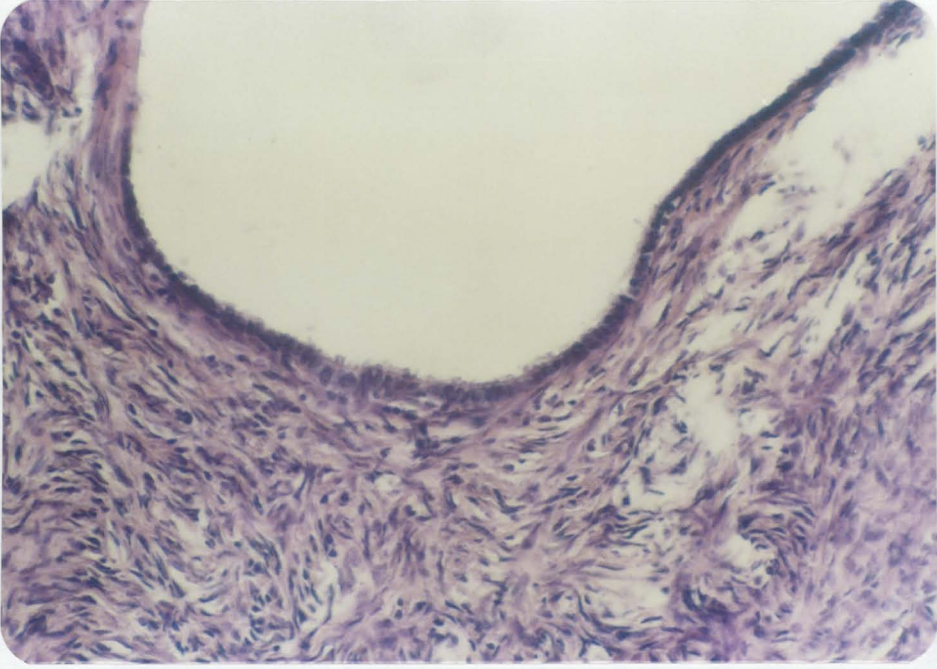
Resim 3: Ovarium yüzey epitelinde papillomatozis. Yüzey epiteli sub-epitelial dokuyu da beraberinde sürükleyerek papillomatö çıkıntılar oluşturmuştur. (Van Giesonx100, endometrial Ca grubu, olgu no. 9, 627/86).



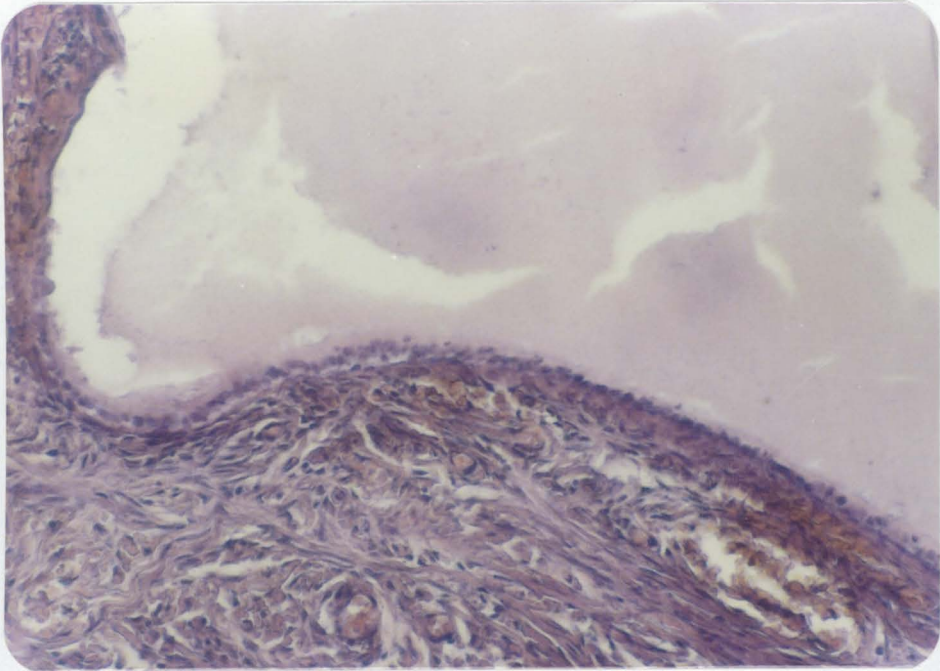
Resim 4: Ovarian yüzey epitelinde skuamoid tipte Müllerian metaplazi. Yüzey epiteli stratifiye görünümde olup, keratinizasyon göstermemektedir (H.E.x200, endometrial Ca grubu, olgu no. 20, 458/88).



Resim 5: Ovarium yüzey epitelinde tubarik tipte Müllerian metaplazi. Epitel hücrelerinde belirgin silialar ve az sayıda berrak sitoplazmalı hücre gözlenmektedir (H.E.x400, endometrial Ca grubu, olgu no. 23, 1744/88).



Resim 6: İnküzyon kisti döşeyici epitelinde endometrioid tipte Müllerialan metaplazi. Bazı hücrelerin sitoplazmaları eozinofilik olup, genellikle nüveleri kromatinden zengindir (H.E.x200, endometrial Ca grubu, olgu no. 23, 1744/88).



Resim 7: İnküzyon kisti döşeyici epitelinde müsinöz tipte Müllerialan metaplazi. Hücreler sekretuar aktivite göstermekte olup, nüveleri genellikle bazal yerleşimlidir (H.E.x200 , endometrial Ca grubu, olgu no. 23, 1744/88).

T A R T I Ő M A

İnsanda ovarium yüzey epiteli, tüm üst genital kanal organları ile aynı-yani Müllertian sistem-orijini paylaşır. İlerleyen yaşla birlikte dejeneratif değişiklikler gösterir ve postmenopozal dönemde tümüyle deskuame görünümündedir. Bu dönemde yalnızca ovarium yüzeyindeki kriptlerin bazalinde veya inklüzyon kistlerinde gözlenebilir. Söz konusu dejenerasyon ve deskuamatif değişikliklerin nedeni halen kesin olarak bilinmemekle beraber, sikluslar boyunca iniş çıkışlar gösteren hormonların etkisinde gerçekleşen ovulasyonların oluşturduğu travma suçlanmaktadır. Bu görüşü destekleyen de infertil kadınlarda ve polikistik ovarium sendromunda ovarium yüzey epitelinin ileri yaşlarda dahi korunduğunun gösterilmesidir (6).

Çalışmamızda çalışma grubu olarak ele aldığımız endometrial Ca tanısı almış 40 olgunun ovarium kesitleri değerlendirildiğinde 18/40 olgunun (% 45) ovarium yüzey epitelinin normal görünümde, ya da deskuame olduğu gözlemlendi. Kontrol grubundaki 16 olgunun ise 9 unda (% 56.25) ovarian yüzey epiteli beklendiği gibi doğal ya da deskuame görünümde idi.

Literatürde bu konuda yapılmış tek çalışma vardır. Resta ve ark. nın yaptığı bu çalışmada ele alınan 50 endo-

metrial Ca olgusunun yaş ortalaması 60.84 dür. Bu olguların 48 adedi postmenopozal, 2 adedi halen menstrüasyon görmektedir. 18 adedi nullipar, 32 si ise çeşitli sayılarda gebelik geçirmiştir. Kontrol grubu olarak ele alınan 50 olgu uterovaginal prolapsus nedeniyle opere edilmiş, yaş ortalaması 54.24 olan olgulardır. Bu olgulardan 15 i halen doğurganlık çağında, 35 i ise postmenopozal dönemde olup, 7 si nullipar, 43 ü multipardır (6).

Söz konusu çalışmada endometrial Ca grubunda yer alan olguların % 24 ünde, kontrol grubundaki olguların ise % 78 inde ovarium yüzey epitelinin deskuame ya da doğal görünümde olduğu saptanmıştır. Endometrial Ca grubu genellikle postmenopozal kadınlardan oluştuğuna göre, olguların çok daha büyükbir yüzdesinde ovarium yüzey epiteli doğal ya da dökülmüş olarak bulunmalıydı. Oysa çalışmada beklenenin aksine, postmenopozal dönemdeki endometrial Ca olgularında yaklaşık 1/4 oranında ovarium yüzey epiteli doğal bulunmuştur.

Halbuki bizim çalışmamızda endometrial Ca grubundaki normal epitel oranı % 45, kontrol grubunda ise % 56.25 dir. Bu oranlar literatürdeki çalışma ile uyumlu değildir.

Endometrial Ca grubundaki normal ovarium yüzey epiteli oranı çalışmamızda % 45 iken, Resta ve ark. nın yaptığı çalışmada % 24 dür. Kontrol grubundaki normal epitel oranı % 56.25, literatürdeki çalışmada ise % 78 dir. Her iki çalışmada da kontrol grubundaki normal epitelyüzdesi endometrial Ca grubuna göre yüksek olmakla beraber, bizim çalışmamızda (% 45/% 56.25) literatürdeki çalışmaya (% 24/% 78) göre aradaki fark küçüktür. Bunun nedeni de;

çalışmamızdaki kontrol grubu olgularının çoğunun halen doğurganlık çağında ve yaş ortalamasının düşük olmasıdır. Oysa literatürdeki çalışmada kontrol grubu olgularının çoğu postmenopozal dönemdedir. Kanımızca, yaptığımız istatistiksel çalışmada P değerinin anlamlı bulunmamasının nedeni budur. Bulgularımız literatür ile uyumlu olmamakla beraber beklediğimizden yüksektir.

Endometrial Ca grubunda ovarium yüzey epitelinin doğal olarak gözlendiği 18/40 olgunun dışında kalan 22/40 (% 55) olguda ovarium yüzey epitelinde hiperplastik, metaplastik ve papillomatö lezyonlar gözlenmiştir. Yaş ortalaması 52.5 olan bu olguların 16 adedi, yani % 72.7 si, menopozda olmasına rağmen, beklenenin aksine ovarium yüzey epiteli dökülmemiş ve hatta patolojik değişiklikler göstermekte idi. Bazı olgularda lezyonlar inklüzyon kisti düşeyici epitelinde de gözlenmekte idi.

Kontrol grubunda ise 7/16 (% 43.75) olguda ovarium yüzey epitelinde hiperplastik ve/veya metaplastik lezyonlar gözlendi. Bu olguların sadece bir tanesi menopozda olup, yaş ortalaması 46.1 idi. Söz konusu olgularda ovarium yüzey epitelinde, genellikle doğurganlık çağında olmaları nedeni ile, deskuamasyon beklenmemekte idi.

Literatürde, çalışmamıza esas aldığımız çalışmada ise endometrial Ca grubunda ovarium yüzey epiteli normal dışı olan olgular % 76, kontrol grubunda % 12 dir. Bu yüzde oranları bizim çalışmamızla uyumlu değildir. Çalışmamızda literatürdeki çalışma ile benzer biçimde endometrial Ca grubundaki olgularda daha yüksek oranda ovarium yüzey epiteli lezyonu bulmamıza rağmen, kontrol grubunda beklenenin

üzerinde bir yüzde saptadık. Bunun nedeni de daha önce söz konusu edildiği gibi kontrol grubu olgularının çoğunun halen doğurganlık çağında ve yaş ortalamasının literatürdeki çalışmaya göre düşük olmasıdır. Yaptığımız istatistiksel çalışmada P değeri anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda ve literatürde yer alan tek çalışmada, endometrial Ca grubunda saptanan kontrol grubuna göre yüksek oranda ovarium yüzey epiteli lezyonu oluşumunun nedeni muhtemelen endometrial Ca oluşumunu başlatan onkojenik stimülustür. Bu da onkojenik stimülusun endometriumdaki Ca oluşumuna yol açarken, endometriuma aynı orijinden, yani Müllerian sistemden gelişen ovarium yüzey epitelinde de hiperplazi, metaplazi ya da papillomatozise yol açtığını düşündürmektedir.

Daha önce söz konusu edildiği gibi nullipar, ya da infertil kadınlarda endometrial Ca insidansı yüksektir. Anovulatuvar siklusları olan olgularda sürekli bir endojen östrojenik stimülus vardır. Bu stimülus progesteronun koruyucu etkisi olmaksızın gerçekleştiği için, böyle olgularda ileri dönemde endometrial Ca gelişimi söz konusu olabilmektedir (4,6,21,22).

Bizim çalışmamızda endometrial Ca grubu içinde sadece 1 adet nullipar olgu vardır. Literatürdeki çalışmada ise aynı grup içerisinde 18/50 olgu nullipardır. Ülkemizde batı ülkelerine göre doğurganlık çok yüksektir. Bu nedenle endometrial Ca için söz konusu olan yüksek nulliparite insidansı bizim toplumumuzda saptanamamaktadır.

Endometrial Ca riski peri ve postmenopozal dönemde artmaktadır (26). Çünkü bu dönemde ovulasyonlar sona ermek-

te ve progesteronun koruyucu etkisi söz konusu olamamaktadır.

Bizim çalışmamızdaki endometrial Ca olgularının 29/40 ı postmenopozal dönemdedir. Literatürde yer alan çalışmalarda da endometrial Ca olgularının genellikle postmenopozal dönemde olduğu bildirilmektedir (6,21,26). Bu açıdan bizim çalışmamızdaki olguların yaşları literatürle uyumlu görünümündedir.

Endometrial Ca etyolojisi araştırmalarında ana onkojenin östrojenler olduğu ortaya konmuştur (4,21,22). Bu onkojenik uyarım, eksojen östrojenler olabildiği gibi, östrojen sekrete eden tümörlerden ya da organizmada, özellikle obes kadınlarda, postmenopozal dönemdeki artmış periferik adipöz dokunun androjenleri östrojene çevirmesinden de kaynaklanabilir. Çünkü postmenopozal dönemde ovarian östrojen sekresyonu minimale inmektedir. Bu minimal sekresyon da onkojenik stimulus oluşturmaya yetmemektedir. Son yıllarda obes kadınlarda endometrial Ca insidansının artmış olarak bulunması nedeni ile yapılan çalışmalarda, bu kadınlarda artan periferik adipöz dokunun adrenallerden ve ovariumlardan salgılanan androjenleri östrojenlere çevirdiği saptanmıştır. Obes kadınlarda bu transformasyon olayı zayıf kadınlara göre 3-20 kat fazla gerçekleşmektedir (21,22,26).

Bizim çalışmamızdaki endometrial Ca grubunda yer alan çoğu postmenopozal kadında gözlenen normal popülasyona göre artmış ovarium yüzey epiteli değişiklikleri, endometrial Ca oluşumuna yol açan östrojenik stimulusa bağlanabilir. Bu onkojenik stimulusa bağlı olarak gelişen

ovarium yüzey epitelinin metaplastik, hiperplastik ve papillomatöz lezyonları ileri dönemde ovarium yüzey epiteli tümörlerine kaynaklık edebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda bu tür Müllerian metaplazi ve hiperplazi odaklarından benign veya malign ovarium yüzey epiteli tümörlerinin çıkabileceği belirtilmektedir (4,6,9,13).

Ovarium Ca olgularında nulliparite insidansının yüksek olduğu ve infertilitenin ovarium karsinomunda önemli bir risk faktörü olduğu uzun yıllardır bilinmektedir (28-30). İnfertil kadınlarda ovulasyon travmasına uğramayan ovarium yüzey epiteli ileri yaşlarda, postmenopozal dönemde bile korunmaktadır (1,6). Böyle olgularda progesteronun koruyucu etkisinden yoksun sürekli bir östrojen sekresyonu olduğundan bu stimulus altında ovarian yüzey epitelinde proliferasyon gözlenmesi olasıdır (6).

Siklusları ovulatuvar olan kadınlarda ise, ovarium yüzey epitelinin artan yaşla birlikte dökülmesi beklenen bir bulgudur. Çalışmamızda ve Resta ve ark. na ait çalışmada bu ortaya konmuştur (6). Ama bu kadınlarda da ovarium yüzey epiteli tümörleri gözlenebilmektedir. Bunun nedeni yaşla birlikte oluşumu artan inklüzyon kistlerinin döşeyici epitelinin de belli stimuluslar-örneğin östrojenik-aldığı takdirde hiperplazi, metaplazi ya da papillomatosis gösterebilmesi ve hatta ovarium yüzey epiteli tümörlerine kaynaklık edebilmesidir (4,8,19). Öyleyse bizim çalışmamızda ve Resta ve ark. nın yaptığı çalışmada bulunduğu gibi endometrial Ca oluşumuna yol açan stimulusun ovarian yüzey epitelinde oluşturduğu lezyonlar ileri dönemde ovarian yüzey epiteli tümörü gelişimine neden ola-

bilecektir.

Östrojenlerin ovarium yüzey epiteli orijinli tümörlerdeki rolü üzerine Scully adlı otörün saptadığı bir gözlem önem kazanmıştır. Bu otör bir makalesinde çoğunluğunu postmenopozal kadınların oluşturduğu bir malign ovarium yüzey epiteli tümörü grubunda % 40-50 olguda idrarla atılan östrojenlerin arttığını saptamıştır (13). Bu da ovarium yüzey epiteli tümörlerinin orijininde östrojenlerin yer aldığını telkin edebilir.

Çalışmamızda endometrial Ca grubunda bulduğumuz kontrol grubuna oranla yüksek ovarium yüzey epiteli lezyonu oranı-P değerinin anlamlı olmamasına rağmen-endometrial Ca oluşumunu sağlayan onkojenik stimulusun aynı zamanda endometrium ile ortak embriyolojik orijinli diğer organların yüzey epitellerinde metaplazi ve hiperplazilere yol açabileceğini düşündürmektedir. Bu gözlem Müllertian sistem orijinli organlarda multifokal neoplazi oluşumunu da açıklamaktadır. Aynı embriyolojik orijinden gelen organlar neoplastik stimuluslara ortak cevap verebilmektedirler. Bu nedenle son yıllarda üst genital kanaldaki multifokal ya da simultane neoplazilerin metastatik değil, iki ayrı primer tümör olarak kabul edilmesi eğilimi otörler arasında artmaktadır (10-12). Böyle olgularda genellikle karsinomların yüzeyel ve iyi diferensiye oldukları ve prognozun iyi seyrettiği belirtilmektedir (10,24).

Endometrial Ca riskini arttırdığı kesin olarak ortaya konan obesite ile beraber Diabetes Mellitus ve beslenme alışkanlıklarının östrojenik stimulus yoluyla ovarian yüzey epiteli tümörlerinin oluşma riskini de arttıra-

cağı düşünülebilir (6,21).

Östrojen ve progesteron reproduktif dönem boyunca ovariumlardan salgılanır. Ovariumlar bu hormonların kaynağı olduğu gibi, aynı zamanda hedef organıdır. Jones ve ark. inceledikleri primer epiteliyal ovarium Ca olgularında-özellikle düşük evreli ve iyi diferensiyel olanlarda-östrojen ve progesteron reseptörleri saptamışlardır (31). Yine benzer bir çalışmada Lantta normal ovariumlarda ve bazı benign ovarian tümörlerde östrojen ve progesteron reseptörlerinin varlığını göstermiştir (32).

Endometrial Ca olgularında yapılan hormon reseptörü çalışmalarında çoğu olguda hem östrojen hem de progesteron reseptörü saptanmıştır (23).

Hem endometrial hem de ovarian tümörlerde var olan östrojen reseptörleri her iki organın da bu hormona duyarlı olduğunu ve aynı zamanda onkojen olan östrojene cevap olarak tümörler oluşturabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda endometrial Ca olgularında saptanan ovarium yüzey epiteli değişiklikleri yüzdesinin normal populasyonun örneği olarak alınan kontrol grubuna göre belirgin bir yükseklik göstermediğini saptadık. Ama bu, endometrial Ca ile ovarium yüzey epiteli metaplazi, hiperplazi ve papillomatöz lezyonlarının anlamlı ilişkisi olmadığını göstermemektedir. Daha önce Resta ve ark. nın yaptığı benzer çalışmada bu ilişki anlamlı bulunmuştur (6). Literatürde bu konuda yapılmış tek çalışma vardır ve bizim çalışmamızdaki olgu sayısı, özellikle kontrol olgusu sayısı azdır. Yanı sıra, kontrol grubu olgularının yaş ortalaması ve menopozda olan olgu sayısı Resta ve ark.

nın yaptığı çalışma ile uyumlu değildir. Olgu sayısı arttırıldığında ve yaş grubu olarak uygun kontrol olgularını seilebildiğinde sonuçların daha anlamlı çıkması olasıdır. Bu konuda ileride yapılacak çalışmalarda Müllerian sistem orijinli organlardaki onkogenenin daha iyi açıklanabileceğini umuyoruz.

S O N U Ç L A R

Endometrial Ca olgularında ovarium yüzey epitelinde hiperplastik, metaplastik ve papillomatö lezyonlar normal populusyona göre daha fazla görölmektedir. Buna rağmen bizim çalışmamızda kontrol olguları ve endometrial Ca olguları arasında ovarium yüzey epiteli lezyonları açısından anlamlı istatistiksel ilişki saptanamamıştır.

İstatistiksel çalışmada anlamlı sonuç bulamamızın nedeni kontrol olgularımızın yaşlarının düşük ve çoğunun halen doğurganlık çağında oluşu olabilir.

Ö Z E T

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalımızda 1.1.1983 ile 1.1.1990 tarihleri arasında endometrial Ca tanısı almış ve radikal operasyon geçirmiş 40 olgunun ovarium yüzey epitelinde gözlenen hiperplastik, metaplastik ve papillomatöz lezyonları değerlendirerek bu değişikliklerin endometrial Ca ile anlamlı ilişkisi olup olmadığını araştırdık. Normal populasyonun örneği olarak, endometrial, myometrial veya servikal neoplastik ya da hiperplastik lezyon dışı nedenlerle opere edilmiş 16 olguyu kontrol grubu olarak aldık.

Embriyolojik olarak ovarium yüzey epiteli ve endometriumun aynı-Müllerian-orijini paylaşan organlar olması nedeni ile onkojen stimuluslara benzer cevaplar verebileceği görüşünden yola çıkarak yaptığımız çalışmada, ovarian yüzey epiteli lezyonlarını endometrial Ca grubunda % 55, kontrol grubunda ise % 43.75 oranında saptadık.

Bulduğumuz sonuçlar literatürle uyumlu olmamakla beraber beklenenden yüksektir. İstatistiksel olarak P değeri anlamsız bulunmuş olup, bunun nedeni, olgu sayımızın az ve kontrol olgularımızın çoğunun doğurganlık çağında oluşudur.

Kanımızca, Müllerian sistem orijinli organlar onkojenik stimuluslara benzer yanıtlar verebilmektedir. Buna bağlı olarak endometrial Ca olgularında ovarian yüzey epitelinde hiperplazi, metaplazi ve papillomatö lezyonlar normal populusyona göre daha fazla gözlenmekte ve bu lezyonlar ileride gelişebilecek ovarian yüzey epiteli orijinli tümörler için nc lezyonlar olabilmektedir.

L İ T E R A T Ü R

1. Kazancıgil, A., Erkün, E., Bozkurt, S.: Jinekolojik patoloji, klinik ve hormonal bozukluklar. AMK Arkadaş Tıp Kitapları, İstanbul, 1985, s. 475-92, (Çev. Blaustein, A.: Pathology of the female genital tract (2 nd Ed.), Springer-Verlag, New York Inc., 1982).
2. Novak, E.R., Woodruff, J.D.: Novak's gynecologic and obstetric pathology (8 th Ed.), W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, Tokyo, 1979, s. 355-74.
3. Sadler, T.W.: Langman's medical embryology (5 th Ed.) Williams and Wilkins, Baltimore, Hongkong, London, Sydney, 1985, s. 258-68.
4. Fox, H.: Obstetrical and gynecological pathology in Langley, F.A., Fox, H. (edd.). Ovarian tumours: Classification, histogenesis and aetiology. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne and New York, 1987, s. 542-55.
5. Kayalı, H.: İnsan embriyolojisi. Güven Kitabevi, Ank., 1977, s. 124-5.

6. Resta, L., et al.: Hyperplasia and metaplasia of ovarian surface epithelium in women with endometrial carcinoma. Suggestion for a hormonal influence in ovarian carcinogenesis. *Tumori*. 73:249-56, 1987.
7. Von Numers, C.K.: Observations on metaplastic changes in the germinal epithelium of the ovary and on the aetiology of ovarian endometriosis. *Acta Obst. et Gynec. Scand.* 44:107-16, 1965.
8. Rosai, J.: Ackerman's surgical pathology (7 th Ed.), female reproductive system; Ovary. C.V. Mosby Co., St. Louis, Toronto, Washington D.C., 1989, s. 1108-73.
9. Rosai, J.: Ackerman's surgical pathology (7 th Ed.), peritoneum, retroperitoneum and related structures. C.V. Mosby Co., St. Louis, Toronto, Washington D.C., 1989, s. 1635-64.
10. Woodruff, J.D., Solomon, D., Sullivant, H.: Multifocal disease in the upper genital canal. *Obstet. Gynecol.* 5:695-8, 1985.
11. Eifel, P., et al.: Simultaneous presentation of carcinoma involving the ovary and the uterine corpus. *Cancer*. 50:163-70, 1982.
12. Kaminski, P.F., Norris, H.J.: Coexistence of ovarian neoplasms and endocervical adenocarcinoma. *Obstet. Gynecol.* 64:553-6, 1984.

13. Scully, R.E.: Ovarian tumors. Am. J. of Pathol., 3:686-720, 1977.
14. Duplessis, H.T.: Atlante di embriologia umana, editrice torinese corse Raffaello, Torino, Ristampa, 1977, s. 202-9.
15. Woll, E., et al.: The ovary in endometrial carcinoma with notes on the morphological history of the aging ovary. Am. J. of Obst. and Gynecol. 4:617-33, 1948.
16. Papadaki, L., Beilby, J.O.W.: The fine structure of the surface epithelium of the human ovary. J. Cell. Sci. 8:445-65, 1971.
17. Israel, S.L., Rubenstone, A., Meranze, D.R.: The ovary at term, I. decidua like reaction and surface cell proliferation. Obstet. Gynecol. 4:399-407, 1954.
18. Mc Kay, D., Pinkerton, J.H.M., Hertig, A.T., Danziger, S.: The adult human ovary: A histochemical study. Obstet. Gynecol. 1:13-39, 1961.
19. Gusberg, S.B., Deligdisch, L.: Ovarian dysplasia. A study of identical twins. Cancer. 54:1-4, 1984.
20. Jovert, C.T.: Observations on the pathology and spread of endometriosis based on the theory of benign metastasis. Am. J. Obstet. Gynecol., 3:477-87, 1951.
21. Siiteri, P.K.: Steroid hormones and endometrial cancer. Cancer Res. 38:4360-6, 1978.

22. Mc Donald, T.W., et al.: Exogenous estrogen and endometrial carcinoma: Case control and incidence study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 6:572-80, 1977.
23. Fox, H.: Obstetrical and gynecological pathology in Hendrickson, M.R., Kempson, R.L. (edd.). *Endometrial hyperplasia, metaplasia and carcinoma.* Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne and New York, 1987, s. 354-404.
24. Symonds, D.A., Johnson, D.P., Wheelless, C.R.: Feulgen cytometry in simultaneous endometrial and ovarian carcinoma. *Cancer.* 61:2511-6, 1988.
25. Gridley, M.F.: *Manual of histologic and special staining technics (2 nd Ed.)*, Mc Graw-Hill Book Co. Inc. New York, Toronto, London, 1960, s. 28-9,62.
26. Smith, A., Bruton, J.: *A colour atlas of histological staining technics.* Wolfe Med. Pub. Ltd., London, 1977, s. 152-3.
27. Serov, S.F., Scully, R.E., Sobin, L.H.: *Histological typing of ovarian tumours.* World Health Organisation, Geneva, Switzerland, 1973, s. 38.
28. Greene, M.H., Clark, J.W., Blayney, D.W.: The epidemiology of ovarian cancer. *Seminars in Oncology.* 3:209-26, 1984.

29. La Vecchia, C., et al.: Coffee drinking and the risk of epithelial ovarian cancer. *Int. J. Cancer.* 3:559-62, 1984.
30. Nasca, P.C., et al.: An epidemiologic case-control study of ovarian cancer and reproductive factors. *Am. J. of Epidemiology.* 5:705-13, 1984.
31. Jones, L.A., et al.: Estrogen and progesteron receptor titers in primary epithelial ovarian carcinomas. *Int. J. Cancer.* 32:567-71, 1983.
32. Lantta, M.: Estradiol and progesteron receptors in normal ovary and ovarian tumors. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 63:497-503, 1984.