PATOLOJİ DERNEKLERİ FEDERASYONU
PEDİATRİK VE PERİNATAL PATOLOJİ
ÇALIŞMA GRUBU

DEĞERLENDİRME STANDARTLARI
VE KILAVUZLARI

2010

İÇİNDEKİLER

Perinatal Otopsi …….. 2-22

Plasenta …… 23-30

Nöroblastom …… 31-36

Wilms Tümörü (Nefroblastom) ……. 37-45

Retinoblastom ……. 46-50

PNET/Ewing Sarkomu ……... 51-58

Rabdomyosarkom ……... 59-64

Hirschsprung Hastalığı …….. 65-69

Çöliak Hastalığı …….. 70-71

Karaciğerin Metabolik Hastalıkları ..……... 72-77

PERİNATAL OTOPSİ

I-GENEL PROSEDÜR

a) Preanalitik Evre

Not: Bu evre patoloji uzmanı / tıpta uzmanlık öğrencisi, patoloji materyal kabul sekreterliği ve mevcut ise otopsi (makroskopi) teknisyenleri ile eşgüdüm içerisinde gerçekleştirilecektir.

1. Hasta yakını aydınlatılmış onam formunun (Bkz **Ek 1**) eksiksiz olarak doldurulduğunu kontrol ediniz. Tüm embriyo, fetüs ve yenidoğan bebek otopsilerinde bu form mutlaka doldurulmalıdır. Aksi durumda ağırlık ve dış ölçümler yapıldıktan sonra, sadece ayrıntılı eksternal inceleme yapılmalıdır.
2. Otopsi istek formunun klinikten eksiksiz olarak doldurularak gönderilmiş olduğunu ve ücretlendirmenin uygun olduğunu kontrol ediniz.
3. Fetüsün/bebeğin otopsi salonuna uygun şekilde taşınmasını ya da işlem daha sonra gerçekleşecek ise saklanmasını sağlayınız. Saklama işlemi soğuk ortamda, tercihen morgda emniyetli bir şekilde gerçekleştirilmelidir.
4. Otopsi salonunu alan, personel ve ekipman açısından hazır olmasını sağlayınız.

b)Analitik Evre

Not: Bu evre patoloji uzmanı / tıpta uzmanlık öğrencisi ve mevcut ise otopsi (makroskopi) teknisyenleri ile eşgüdüm içerisinde gerçekleştirilecektir.

1. Fetüsün/bebeğin kimliğini kontrol ediniz.
2. Fotoğraf çekimini **mutlaka** yapınız.
3. Klinik bilgiyi mutlaka gözden geçiriniz.
4. Özellikli vakalarda (iskelet displazisi gibi) "babygram" çekimini yaptırınız.
5. Otopsiye başlamadan önce olgunun özelliğine göre, major ya da minör otopsi kararı alınız.
6. Özellikli vakalarda ek incelemeler (genetik inceleme, mikrobiyolojik inceleme, biyokimyasal inceleme) için örnek alınız.
7. Otopsiye başlarken ağırlık ve dış ölçümleri eksiksiz tamamlayıp, taslak rapora (Bkz **Ek 2**) not ediniz.
8. Ayrıntılı ve eksiksiz eksternal inceleme yapıp, taslak rapora (Bkz **Ek 2**) not ediniz.
9. Ayrıntılı ve eksiksiz internal inceleme yapıp, taslak rapora (Bkz **Ek 2**) not ediniz.
10. Sütür işleminin otopsi teknisyeni tarafından tamamlanmasını sağlayınız.

11. Organ diseksiyonu tamamlayınız.
12. Organları uygun bir şekilde fiske ediniz.
13. Gönderilmiş ise plasenta incelemesini **mutlaka** yapınız.

c) Postanalitik Evre

Not: Bu evre patoloji uzmanı / tıpta uzmanlık öğrencisi, patoloji raporlama sekreteri ve mevcut ise otopsi (makroskopi) teknisyenleri ile eşgüdüm içerisinde gerçekleştirilecektir.

1. Aile tarafından geri alınacak ya da 16 haftadan büyük fetüs/bebeğin, onam formunu tutanak amaçlı ilgiliye imzalatarak morga teslimini sağlayınız. Daha düşük gestasyon haftasında olanlar rapor tamamlana dek saklanacak ve daha sonra diğer materyaller ile birlikte atım işlemi uygulanacaktır.
2. İstek formu ve taslak raporu, raporlama tamamlana kadar, onam formunu ise sınırsız süreli saklayınız.
3. Klinik ve makroskopi bulgularını içeren raporunu otopsi raporunun yazınız.
4. Organlardan örnekleme alma işlemini 2 hafta içerisinde tamamlayınız.
5. Beyin diseksiyonunu 3. hafta sonunda tamamlayınız.
6. Raporlama işlemini 1. ayda tamamlayınız.

II-ÖZEL DURUMLAR

a) Abortus materyalleri

Gestasyon haftası $\leq$20 olan spontan ya da medikal gebelik sonlanmaları abortus olarak değerlendirilir. Geç abortus materyalleri (9-20. hafta) mini-otopsi olarak incelenmeli. Fetal ağırlık ve dış ölçümler yapılmalıdır. Plasenta mutlaka değerlendirilmelidir. Erken abortus materyalleri (embrio) eksternal incelenmeli ve ölçüm yapılmalıdır.

b) Onam alınmadığı durumlarda yapılacaklar

- Ağırlık ölçümü
- Dış ölçümler
- Dış muayene: Deri inspeksiyonu, dismofi bulguları
- Fotografi
- X-ray

- Major organlardan iğne biyopsi
- Plasentanın incelenmesi

c) Klinik istek formunda bulunması gerekenler

- Kimlik bilgileri
- Annenin önceki gebelikleri ile ilgili bilgiler
- Annenin bu gebeliği ile ilgili bilgiler/incelemeler
- Abortus ya da doğum ile ilgili bilgiler
- Yenidoğan dönemi ile ilgili bilgiler
- Klinik öntanı (ölüm nedeni)
- Fetüs geri alınacak mı?

d) Otopsi salonunun özelliği

- Yeterli fiziki alan (çalışma ve saklama)
- Yeterli aydınlatma
- İş güvenliği
- Ölçüm aletleri
- Diseksiyon aletleri
- Fotoğraflama
- Radyografi

III-ÖLÇÜMLER (Bkz Ek 3)

- Vücud ağırlığı
- Oturma yüksekliği
- Tepe-topuk mesafesi
- Ayak uzunluğu
- Baş (oksipitofrontal) çevresi
- Diğer ölçümler: karın çevresi, göğüs çevresi, fasiyal ölçümler, biparietal çevre, meme başı arası mesafe,
- Femur uzunluğu (US eşliğinde)
- Umblikal kord uzunluğu
- Kolleksiyonların volümü
- Organ ağırlık ve boyutları

IV-DIŞ İNCELEME

- Deri: görünümü, turgoru, insizyon izi, dren, kateter, travma izi vb
- Fasial dismorfi: baş, saç, yüz, burun, göz, kulak ve ağız vb
- Vücut orifizleri: dudak-damak, koana, anüs vb
- Ekstremiteler: parmak, simetri, kas tonusü, tırnak, el ayası vb
- Vücut: meme başı, göbek kordonu, testisler vb

V- İNSİZYON / EVİSERASYON / DİSEKSİYON

- Derinin insizyonu
- Toraksın açılması ve organların çıkarılması
- Abdomenin açılması ve üst abdomen organlarının çıkarılması
- Genitoüriner sistem organlarının çıkarılması
- Kafa boşluğunun açılması
- Beyin organının çıkarılması
- Spinal kordun çıkarılması

VI- HİSTOLOJİK İNCELEME VE OTOPSİ RAPORUNUN YAZIMI

- Fetal matüritenin değerlendirilmesi
  - Ağırlıklar
  - Dış Ölçümler
  - Serebral giral patern
  - Histolojik parametreler: akciğer matürasyonu, nefrojenik zon, kostakondral bileşke
- Ölüm nedeninin belirlenmesi (Wigglesworth sınıflandırması): Bkz **Ek 4**
- Masere bebeklerde tahmini ölüm zananını değerlendirme
  - 6-12. saatte deri soyulmaya başlar
  - 48. saatte deri ve organ yüzleri mor renk alır
  - 4-5. günde kafa kemikleri üstüste biner
  - 7-10. günde kahverengi görünüm hakimdir
  - Haftalar içinde mumyalaşma başlar

Ek 1.

OTOPSİ GİRİŞİMİ İÇİN
HASTA YAKINI AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Otopsi ölüme yol açan nedenleri belirleyen tıbbi ve bilimsel bir işlemdir. Yapılan her otopsi ile, tıp alanında var olan bilgilerimiz yenilenmekte ve tıbbi uygulamalar geliştirilmektedir. Bu nedenle ölen insan, yapılan otopsisi ile, ölümünden sonra bile insanlığa hizmet etmektedir.

Otopsi yönteminde çeşitli organların (karaciğer, kalp, beyin gibi) incelenmesi ve çıkarılması için, cerrahi kesi gerektirmektedir. Bu kesiler ölünün yüzü gibi açıkta kalan vücut bölgelerini içermeyecektir. Kesi yerleri işlem sonrası cerrahi dikiş ile kapatılacaktır. Organlar, dokular ve vücud sıvıları gerektiği durumlarda ileri incelemeler için saklanacaktır. Ailenin isteği doğrultusunda, otopsi incelemesi belli vücud bölgeleri ile sınırlandırılabilir.* Ancak bu takdirde elde edilecek bilgi kısıtlı olabilir. Otopsi sonrası defin işlemi aile ya da ailenin izni dahilinde, hastanemiz tarafından dini vecibeler yerine getirilerek yapılır.**

Ben ……...…….(izin verenin ismi yazılacak), ……...…….(yakınlık derecesi yazılacak) olarak, ……..……....…… ‘…… (ölen kişinin ismi yazılacak), ... ’nda otopsi yapılmasını izin veriyorum. Yukarıda okuduğum bilgiler ışığında, otopsinin ölüm nedenini ortaya koyan ve ölüme yol açan olayları belirleyen bir girişim olduğu konusunda aydınlatıldım. Sorumlu hekimlerin gerek duyması durumunda otopsi sırasında çıkarılacak ve saklanılacak organların, dokuların, örneklerin ve protezlerin tanı, eğitim, araştırma ve bilimsel amaçlar için kullanımını ve zaman içerisinde hastane tarafından uygun koşullarda imhasını kabul ediyorum. Otopsi raporunun, lam ve blokların hastane kayıtlarının bir parçası olacağını biliyorum. Otopsi raporu imzalandıktan sonra, bu raporu klinikteki sorumlu hekime ileteceğimi ve ancak kendisinden otopsi sonucu hakkında bilgi alacağımı öğrenmiş bulunmaktayım. Yakınımının otopsisinden elde edilen tüm bilgilerin gizli tutulacağını, sadece tıp ortamında tartışılacağını ve her zaman kimlik bilgilerinin saklı kalacağını bilmekteyim.

Tarih:……..

İmza:……..

* Otopsi incelemesinde kısıtlama ☐ istemiyorum ☐ istiyorum: ☐ Kafatası açılmasın
☐ Göğüs boşluğu açılmasın
☐ Karın boşluğu açılmasın

** Otopsi işlemi tamamlandıktan sonra cenazeyi teslim ☐ alacağım ☐ almayacağım

Tanık Hekimin Adı-Soyadı	Klinik/Telefon	Tarih	İmza
……...	……..	……	…….

PERİNATAL OTOPSİ RAPORU

Soyadı:	**Otopsi No:**
Anne Adı:	
Dosya No:	**Gönderen Klinik:**
Cinsiyet:	**Gönderen Doktor:**
Gestasyon Haftası:	**İstem Tarihi:**
Patolog:	**Otopsi Tarihi:**
	Rapor Tarihi:

KLİNİK ÖYKÜ

_____ yaşındaki annenin _____ gebeliğidir. Önceki gebelikleri _____

_____ Bu

gebeliğinde son adet tarihi _____dir. Gebeliği süresince _____

_____

Aile öyküsünde _____

Gebelik _____

nedeniyle _____ tarihinde sonlandırılmıştır. Doğum sırasında _____

_____

Yenidoğan döneminde _____

EKSTERNAL İNCELEME

_____ g ağırlığında, tepe-topuk mesafesi _____mm, oturma yüksekliği _____mm,

oksipito-frontal çevre _____mm, biparietal çevre _____mm ve ayak uzunluğu _____mm olan

_____ fetüstür/bebektir. Bu ölçümler _____ gestasyon haftası ile uyumludur.

Deri incelemesinde _____

Baş incelemesinde _____

_____

_____

Gövde incelemesinde_____

_____

_____

Ekstremite incelemesinde_____

_____

_____

İNTERNAL İNCELEME

Torasik Boşluk Organları

Torasik kavitede_____

Timus ___g ağırlığındadır (Blok No:___). Dil ve ösefagus _____

Tiroid ve larinks (Blok No:___) _____ Trakea ve ana bronşlar _____

Sağ akciğer ___ g ağırlığında, ___ lobludur (Blok No:___). Kesit yüzünde_____

_____

Sol akciğer ___ g ağırlığında, ___ lobludur (Blok No:___). Kesit yüzünde_____

_____

Plevral yüzler _____ Diafragma_____(Blok No:___)

Kosta (Blok No:____) örneklendi.

Kalp ____g ağırlığındadır (Blok No:_____). Perikard_____

Atrium, ventrikül ve ana damarlar _____

Kalp kapakları ve venöz dönüş _____

Foramen ovale ve duktus arteriosus _____

Kalbin kesit yüzünde _____

Abdominal Boşluk Organları

Karaciğer ____g ağırlığındadır (Blok No:_____). Kesit yüzünde _____

_____

Dalak ____g ağırlığındadır (Blok No:_____). Kesit yüzünde _____

_____

Pankreas ____g ağırlığındadır (Blok No:_____). Kesit yüzünde _____

_____

Sağ böbrek ___ g ağırlığındadır (Blok No:_____). Kesit yüzünde_____

_____

Sol böbrek ___ g ağırlığındadır (Blok No:_____). Kesit yüzünde_____

_____

Sağ adrenal ____g ağırlığındadır (Blok No:_____). Kesit yüzünde _____

_____

Sol adrenal ____g ağırlığındadır (Blok No:_____). Kesit yüzünde _____

_____

Testis / Ovaryum ve uterus _____ (Blok No:_____).
Kesit yüzünde_____.

Mesane (Blok No:___) açıldığında_____

İnce barsak (Blok No:___) ve kalın barsak (Blok No:___) _____ lokalizasyonundadır, açıldığında_____ .

Santral Sinir Sistemi

Beyin _____g ağırlığında olup, giral patern _____ hafta ile uyumludur / maseredir. Leptomeniksler konjesyone _____ , falks serebri ve tentorium intakt _____ Seri kesitlerde hemoraji ve infarkt _____ Ventriküller _____ izlenmiştir. Orta beyin (Blok No:___), talamus (Blok No:___), hipokampus (temporal lob) (Blok No:__), parietal lob (Blok No:___), frontal lob (Blok No:___), oksipital lob (Blok No:___), hipofiz (Blok No:__) örneklendi.

Serebellum (Blok No:____), pons (Blok No:___) ve medulla oblangata (Blok No:__) __g ağırlığında olup, seri kesitlerde _____

Medulla spinalis (Blok No:___) _____

Ek incelemeler (işaretleyiniz)

Fotoğraflama: Radyoloji:
Frozen kesit: Histokimya: İmmunohistokimya:
Sitogenetik (gonad): Moleküler (dalak): Sitogenetik (deri):
Bakteriyoloji / Viroloji (nazofarinks, kulak yolu, beyin, akciğer, kan, plasenta myokard):
Biyokimya (kan):

MİKROSKOPİ:

Akciğerler: _____

_____

Böbrekler: _____

_____

Diğer Organlar: _____

_____

_____

Plasenta: _____

_____

Beyin: _____

_____

_____

TANI:

Ek 3. Ölçümler

A- 2. Mean, standard deviation, and 5th and 95th percentiles of organ weight in relation to gestational age

Age interval (GW)	Mean	SD	5th percentile	95th percentile
Body weight				
11–12	9.1	7.9	−3.8	22.0
13–14	55.8	14.4	32.2	79.4
15–16	108.6	24.7	68.0	149.3
17–18	176.1	39.0	112.0	240.3
19–20	267.7	57.1	173.7	361.7
21–22	392.7	79.2	262.5	522.9
23–24	559.6	105.1	386.7	732.5
25–26	773.9	134.9	552.0	995.8
27–28	1038.2	168.6	760.9	1315.5
29–30	1350.4	206.1	1011.3	1689.5
31–32	1702.5	247.6	1295.2	2109.7
33–34	2080.2	292.9	1598.3	2562.0
35–36	2460.8	342.1	1898.0	3023.7
37–38	2813.1	395.3	2162.9	3463.3
39–40	3095.1	452.2	2351.2	3839.1
41–42	3254.9	513.1	2410.9	4099.0
Brain				
13–14	9.09	2.49	5.00	13.18
15–16	18.98	4.60	11.42	26.54
17–18	31.37	7.11	19.67	43.06
19–20	47.93	10.03	31.43	64.43
21–22	69.90	13.35	47.93	91.87
23–24	97.98	17.08	69.88	126.08
25–26	132.43	21.21	97.53	167.33
27–28	172.98	25.75	130.62	215.34
29–30	218.89	30.69	168.41	269.38
31–32	268.95	36.04	209.67	328.23
33–34	321.43	41.79	252.69	390.17
35–36	374.13	47.94	295.27	453.00
37–38	424.37	54.50	334.72	514.02
39–40	468.96	61.46	367.85	570.07
41–42	504.23	68.83	391.01	617.46
Heart				
13–14	0.24	0.13	0.02	0.46
15–16	0.82	0.23	0.45	1.20
17–18	1.44	0.37	0.83	2.05
19–20	2.21	0.56	1.29	3.12
21–22	3.23	0.79	1.93	4.52
23–24	4.55	1.07	2.79	6.30
25–26	6.21	1.39	3.92	8.49
27–28	8.20	1.76	5.31	11.09
29–30	10.48	2.17	6.90	14.05
31–32	12.98	2.63	8.65	17.31
33–34	15.60	3.14	10.44	20.76
35–36	18.21	3.69	12.15	24.27
37–38	20.63	4.28	13.59	27.67
39–40	22.68	4.92	14.58	30.77
41–42	24.49	5.58	15.31	33.67

(continued)

Liver				
13–14	3.09	0.27	2.64	3.54
15–16	5.81	1.71	3.00	8.62
17–18	9.39	3.33	3.91	14.87
19–20	14.33	5.15	5.87	22.80
21–22	21.00	7.15	9.23	32.77
23–24	29.63	9.35	14.24	45.02
25–26	40.27	11.75	20.95	59.60
27–28	52.89	14.33	29.32	76.46
29–30	67.29	17.10	39.15	95.42
31–32	83.10	20.07	50.09	116.12
33–34	99.87	23.23	61.67	138.08
35–36	116.97	26.58	73.25	160.69
37–38	133.64	30.12	84.10	183.18
39–40	148.97	33.85	93.29	204.66
41–42	161.94	37.78	99.80	224.08
Pancreas				
13–14	0.09	0.01	0.08	0.11
15–16	0.28	0.08	0.15	0.41
17–18	0.42	0.16	0.16	0.68
19–20	0.57	0.24	0.17	0.98
21–22	0.78	0.34	0.22	1.35
23–24	1.08	0.45	0.33	1.82
25–26	1.47	0.57	0.54	2.41
27–28	1.98	0.70	0.83	3.13
29–30	2.58	0.84	1.21	3.96
31–32	3.26	0.98	1.64	4.87
33–34	3.97	1.14	2.09	5.84
35–36	4.66	1.31	2.50	6.81
37–38	5.26	1.49	2.82	7.71
39–40	5.71	1.67	2.96	8.46
41–42	5.90	1.87	2.82	8.97
Spleen				
13–14	0.06	0.04	−0.01	0.14
15–16	0.12	0.08	−0.00	0.25
17–18	0.23	0.13	0.02	0.44
19–20	0.38	0.20	0.06	0.71
21–22	0.62	0.29	0.14	1.11
23–24	0.96	0.42	0.27	1.66
25–26	1.44	0.59	0.48	2.41
27–28	2.09	0.80	0.78	3.41
29–30	2.95	1.06	1.21	4.70
31–32	4.08	1.39	1.80	6.36
33–34	5.53	1.78	2.59	8.46
35–36	7.35	2.25	3.64	11.06
37–38	9.63	2.82	4.99	14.26
39–40	12.43	3.48	6.71	18.16
41–42	15.85	4.25	8.86	22.85
Thymus				
13–14	0.09	0.07	–	0.20
15–16	0.17	0.12	–	0.37
17–18	0.31	0.19	–	0.63
19–20	0.53	0.30	0.04	1.03
21–22	0.87	0.45	0.13	1.60
23–24	1.35	0.64	0.29	2.40
25–26	2.01	0.89	0.55	3.48
27–28	2.92	1.21	0.93	4.92
29–30	4.14	1.61	1.49	6.79
31–32	5.72	2.10	2.26	9.18
33–34	7.75	2.70	3.31	12.20
35–36	10.33	3.42	4.71	15.95
37–38	13.54	4.27	6.52	20.56
39–40	17.50	5.27	8.84	26.17
41–42	22.34	6.44	11.75	32.93

Thyroid								
15–16			0.13	0.08	−0.00			0.27
17–18			0.19	0.10	0.02			0.36
19–20			0.25	0.13	0.04			0.46
21–22			0.33	0.16	0.08			0.59
23–24			0.42	0.18	0.12			0.73
25–26			0.53	0.22	0.18			0.89
27–28			0.66	0.25	0.24			1.07
29–30			0.80	0.29	0.32			1.27
31–32			0.95	0.33	0.42			1.49
33–34			1.13	0.37	0.53			1.73
35–36			1.33	0.41	0.65			2.00
37–38			1.54	0.46	0.79			2.30
39–40			1.78	0.51	0.95			2.61
41–42			2.04	0.56	1.13			2.96

Age interval (GW)	Left				Right			
	Mean	SD	5th percentile	95th percentile	Mean	SD	5th percentile	95th percentile
Adrenals								
13–14	0.13	0.03	0.08	0.17	0.16	0.08	0.03	0.29
15–16	0.28	0.10	0.12	0.45	0.28	0.09	0.13	0.43
17–18	0.47	0.18	0.18	0.76	0.44	0.13	0.22	0.66
19–20	0.69	0.26	0.27	1.11	0.63	0.20	0.30	0.96
21–22	0.93	0.34	0.38	1.48	0.86	0.29	0.38	1.33
								(continued)
23–24	1.21	0.42	0.51	1.90	1.12	0.39	0.47	1.76
25–26	1.51	0.51	0.67	2.34	1.41	0.50	0.58	2.24
27–28	1.84	0.60	0.86	2.82	1.73	0.62	0.71	2.76
29–30	2.21	0.69	1.07	3.34	2.09	0.74	0.88	3.31
31–32	2.60	0.78	1.31	3.89	2.48	0.85	1.09	3.88
33–34	3.02	0.88	1.57	4.47	2.91	0.95	1.34	4.47
35–36	3.47	0.98	1.86	5.09	3.36	1.03	1.66	5.06
37–38	3.95	1.08	2.17	5.74	3.84	1.10	2.04	5.65
39–40	4.47	1.19	2.51	6.42	4.36	1.14	2.49	6.23
41–42	5.01	1.30	2.87	7.14	4.91	1.15	3.02	6.79
Kidneys								
13–14	0.19	0.12	−0.01	0.39	0.22	0.10	0.05	0.38
15–16	0.37	0.18	0.08	0.66	0.34	0.17	0.05	0.62
17–18	0.71	0.26	0.28	1.13	0.67	0.27	0.22	1.11
19–20	1.21	0.37	0.60	1.83	1.20	0.39	0.55	1.85
21–22	1.91	0.51	1.07	2.75	1.93	0.54	1.03	2.82
23–24	2.81	0.68	1.69	3.92	2.83	0.72	1.65	4.01
25–26	3.89	0.87	2.45	5.32	3.89	0.92	2.38	5.40
27–28	5.14	1.09	3.34	6.94	5.08	1.15	3.20	6.97
29–30	6.52	1.34	4.31	8.73	6.38	1.40	4.07	8.68
31–32	7.99	1.62	5.32	10.65	7.74	1.68	4.98	10.51
33–34	9.48	1.93	6.32	12.65	9.14	1.99	5.87	12.40
35–36	10.94	2.26	7.22	14.65	10.52	2.32	6.71	14.33
37–38	12.27	2.62	7.96	16.58	11.85	2.67	7.45	16.25
39–40	13.38	3.01	8.43	18.33	13.07	3.06	8.04	18.10
41–42	14.16	3.42	8.53	19.79	14.12	3.47	8.42	19.82
Lungs								
13–14	0.70	0.25	0.29	1.12	0.56	0.25	0.15	0.97
15–16	1.52	0.55	0.62	2.42	1.47	0.53	0.59	2.35
17–18	2.42	0.88	0.97	3.87	2.67	0.93	1.13	4.20
19–20	3.53	1.26	1.46	5.59	4.15	1.42	1.81	6.49
21–22	4.92	1.67	2.18	7.67	5.92	2.00	2.64	9.20
23–24	6.67	2.12	3.19	10.15	7.98	2.63	3.65	12.31
25–26	8.77	2.60	4.48	13.05	10.32	3.32	4.87	15.78
27–28	11.20	3.13	6.05	16.35	12.95	4.03	6.32	19.59
29–30	13.92	3.70	7.84	20.00	15.87	4.77	8.03	23.71
31–32	16.82	4.30	9.75	23.90	19.08	5.50	10.02	28.13
33–34	19.79	4.94	11.66	27.91	22.57	6.23	12.33	32.81
35–36	22.64	5.62	13.39	31.88	26.34	6.92	14.97	37.72
37–38	25.18	6.34	14.75	35.61	30.41	7.56	17.97	42.85
39–40	27.18	7.10	15.51	38.85	34.76	8.15	21.36	48.16
41–42	28.36	7.89	15.38	41.33	39.24	8.66	25.00	53.47

B-

3. Mean, standard deviation, and 5th and 95th percentiles of organ weight in relation to body weight

Body weight (g)	Mean	SD	5th percentile	95th percentile
Brain				
1–200	25.2	7.9	12.3	38.1
201–400	55.0	11.2	36.5	73.5
401–600	85.6	14.6	61.5	109.7
601–800	117.0	18.0	87.3	146.6
801–1000	149.0	21.4	113.8	184.2
1001–1200	181.4	24.8	140.7	222.2
1201–1400	214.1	28.2	167.8	260.5
1401–1600	246.9	31.6	195.0	298.8
1601–1800	279.4	34.9	221.9	336.8
1801–2000	311.2	38.3	248.2	374.2
2001–2200	342.1	41.7	273.5	410.7
2201–2400	371.5	45.1	297.3	445.7
2401–2600	399.1	48.5	319.3	478.8
2601–2800	424.3	51.9	338.9	509.6
2801–3000	446.5	55.2	355.6	537.4
3001–3200	465.2	58.6	368.8	561.6
3201–3400	479.7	62.0	377.7	581.7
3401–3600	489.4	65.4	381.8	597.0
3601–3800	496.9	68.8	383.7	610.0
3801–4000	504.4	72.2	385.7	623.1
4001–4200	511.9	75.6	387.6	636.1
Heart				
1–200	9.4	5.1	1.0	17.8
201–400	25.3	7.1	13.6	37.1
401–600	41.0	9.2	26.0	56.1
601–800	56.5	11.1	38.2	74.8
801–1000	71.8	13.0	50.4	93.3
1001–1200	86.9	14.9	62.3	111.4
1201–1400	101.8	16.8	74.2	129.3
1401–1600	116.4	18.6	85.9	146.9
1601–1800	130.8	20.3	97.4	164.2
1801–2000	145.1	22.0	108.8	181.3
2001–2200	159.1	23.7	120.1	198.0
2201–2400	172.8	25.3	131.2	214.5
2401–2600	186.4	26.9	142.2	230.6
2601–2800	199.8	28.4	153.0	246.5
2801–3000	212.9	29.9	163.7	262.1
3001–3200	225.9	31.4	174.3	277.4
3201–3400	238.6	32.8	184.7	292.5
3401–3600	251.1	34.1	195.0	307.2
3601–3800	263.4	35.4	205.1	321.7
3801–4000	275.5	36.7	215.1	335.8
4001–4200	287.3	37.9	224.9	349.7

(continued

Liver				
1–200	8.2	4.0	1.7	14.8
201–400	17.7	5.5	8.6	26.8
401–600	27.2	7.1	15.6	38.8
601–800	36.6	8.6	22.5	50.8
801–1000	46.1	10.1	29.5	62.7
1001–1200	55.6	11.6	36.5	74.7
1201–1400	65.1	13.2	43.4	86.7
1401–1600	74.5	14.7	50.4	98.7
1601–1800	84.0	16.2	57.3	110.7
1801–2000	93.5	17.7	64.3	122.6
2001–2200	102.9	19.3	71.3	134.6
2201–2400	112.4	20.8	78.2	146.6
2401–2600	121.9	22.3	85.2	158.6
2601–2800	131.3	23.8	92.1	170.6
2801–3000	140.8	25.4	99.1	182.5
3001–3200	150.3	26.9	106.1	194.5
3201–3400	159.8	28.4	113.0	206.5
3401–3600	169.2	29.9	120.0	218.5
3601–3800	178.7	31.5	126.9	230.5
3801–4000	188.2	33.0	133.9	242.4
4001–4200	197.6	34.5	140.9	254.4
Pancreas				
1–200	0.32	0.11	0.14	0.50
201–400	0.67	0.21	0.34	1.01
401–600	1.03	0.30	0.53	1.53
601–800	1.38	0.40	0.72	2.04
801–1000	1.73	0.50	0.92	2.55
1001–1200	2.09	0.59	1.11	3.06
1201–1400	2.44	0.69	1.31	3.58
1401–1600	2.79	0.79	1.50	4.09
1601–1800	3.15	0.88	1.69	4.60
1801–2000	3.50	0.98	1.89	5.11
2001–2200	3.85	1.08	2.08	5.63
2201–2400	4.21	1.17	2.28	6.14
2401–2600	4.56	1.27	2.47	6.65
2601–2800	4.91	1.37	2.66	7.16
2801–3000	5.27	1.46	2.86	7.68
3001–3200	5.62	1.56	3.05	8.19
3201–3400	5.97	1.66	3.25	8.70
3401–3600	6.33	1.75	3.44	9.22
3601–3800	6.68	1.85	3.64	9.73
3801–4000	7.04	1.95	3.83	10.24
4001–4200	7.39	2.05	4.02	10.75

(continued)

Spleen				
1–200	0.10	0.07	−0.02	0.22
201–400	0.46	0.24	0.07	0.86
401–600	0.93	0.42	0.25	1.61
601–800	1.47	0.60	0.49	2.45
801–1000	2.07	0.78	0.79	3.36
1001–1200	2.73	0.97	1.13	4.32
1201–1400	3.43	1.16	1.52	5.34
1401–1600	4.17	1.35	1.94	6.40
1601–1800	4.95	1.55	2.40	7.50
1801–2000	5.76	1.75	2.89	8.63
2001–2200	6.60	1.94	3.41	9.80
2201–2400	7.48	2.14	3.95	11.00
2401–2600	8.38	2.35	4.52	12.24
2601–2800	9.31	2.55	5.12	13.50
2801–3000	10.26	2.75	5.74	14.79
3001–3200	11.24	2.96	6.38	16.11
3201–3400	12.25	3.16	7.05	17.45
3401–3600	13.27	3.37	7.73	18.81
3601–3800	14.32	3.58	8.44	20.20
3801–4000	15.38	3.78	9.15	21.60
4001–4200	16.43	3.99	9.86	23.00
Thymus				
1–200	0.18	0.12	−0.01	0.38
201–400	0.73	0.36	0.14	1.32
401–600	1.39	0.60	0.40	2.37
601–800	2.12	0.84	0.74	3.51
801–1000	2.91	1.09	1.13	4.70
1001–1200	3.75	1.33	1.57	5.94
1201–1400	4.64	1.57	2.05	7.23
1401–1600	5.55	1.82	2.56	8.55
1601–1800	6.51	2.06	3.11	9.90
1801–2000	7.49	2.31	3.69	11.29
2001–2200	8.49	2.56	4.29	12.70
2201–2400	9.53	2.80	4.92	14.14
2401–2600	10.59	3.05	5.57	15.60
2601–2800	11.67	3.29	6.25	17.08
2801–3000	12.77	3.54	6.94	18.59
3001–3200	13.89	3.79	7.66	20.12
3201–3400	15.03	4.04	8.39	21.67
3401–3600	16.19	4.28	9.14	23.23
3601–3800	17.36	4.53	9.91	24.82
3801–4000	18.55	4.78	10.69	26.41
4001–4200	19.73	5.02	11.46	28.00

(continued)

Thyroid				
1–200	0.16	0.11	−0.03	0.35
201–400	0.27	0.14	0.05	0.50
401–600	0.38	0.16	0.12	0.64
601–800	0.49	0.18	0.20	0.79
801–1000	0.60	0.20	0.26	0.93
1001–1200	0.70	0.23	0.33	1.07
1201–1400	0.80	0.25	0.39	1.21
1401–1600	0.90	0.27	0.45	1.34
1601–1800	0.99	0.29	0.51	1.47
1801–2000	1.08	0.31	0.56	1.60
2001–2200	1.17	0.34	0.62	1.73
2201–2400	1.26	0.36	0.67	1.85
2401–2600	1.34	0.38	0.71	1.97
2601–2800	1.42	0.40	0.75	2.08
2801–3000	1.50	0.43	0.79	2.20
3001–3200	1.57	0.45	0.83	2.31
3201–3400	1.64	0.47	0.87	2.42
3401–3600	1.71	0.49	0.90	2.52
3601–3800	1.78	0.52	0.93	2.63
3801–4000	1.84	0.54	0.96	2.73
4001–4200	1.91	0.56	0.98	2.83

Body weight (g)	Right				Left			
	Mean	SD	5th percentile	95th percentile	Mean	SD	5th percentile	95th percentile
Adrenals								
1–200	0.41	0.26	−0.02	0.83	0.43	0.26	0.00	0.86
201–400	0.68	0.32	0.15	1.20	0.71	0.32	0.19	1.23
401–600	0.94	0.38	0.32	1.57	0.99	0.37	0.38	1.60
601–800	1.21	0.44	0.49	1.93	1.27	0.42	0.58	1.97
801–1000	1.48	0.50	0.67	2.30	1.55	0.48	0.77	2.34
1001–1200	1.75	0.56	0.84	2.67	1.83	0.53	0.96	2.71
1201–1400	2.02	0.62	1.01	3.04	2.11	0.59	1.15	3.08
1401–1600	2.29	0.68	1.18	3.40	2.40	0.64	1.34	3.45
1601–1800	2.56	0.73	1.35	3.77	2.68	0.69	1.53	3.82
1801–2000	2.83	0.79	1.52	4.14	2.96	0.75	1.73	4.19
2001–2200	3.10	0.85	1.70	4.50	3.24	0.80	1.92	4.56
2201–2400	3.37	0.91	1.87	4.87	3.52	0.86	2.11	4.93
2401–2600	3.64	0.97	2.04	5.24	3.80	0.91	2.30	5.30
2601–2800	3.91	1.03	2.21	5.60	4.08	0.96	2.49	5.67
2801–3000	4.18	1.09	2.38	5.97	4.36	1.02	2.68	6.04
3001–3200	4.44	1.15	2.55	6.34	4.64	1.07	2.88	6.40
3201–3400	4.71	1.21	2.73	6.70	4.92	1.13	3.07	6.77
3401–3600	4.98	1.27	2.90	7.07	5.20	1.18	3.26	7.14
3601–3800	5.25	1.33	3.07	7.44	5.48	1.24	3.45	7.51
3801–4000	5.52	1.39	3.24	7.80	5.76	1.29	3.64	7.88
4001–4200	5.79	1.45	3.41	8.17	6.04	1.34	3.83	8.25

(continued)

Kidneys								
1–200	0.66	0.28	0.20	1.12	0.56	0.31	0.05	1.08
201–400	1.58	0.43	0.87	2.28	1.55	0.46	0.80	2.30
401–600	2.48	0.58	1.53	3.43	2.52	0.60	1.53	3.51
601–800	3.37	0.73	2.18	4.57	3.47	0.74	2.25	4.69
801–1000	4.26	0.87	2.82	5.70	4.41	0.89	2.95	5.86
1001–1200	5.14	1.02	3.46	6.82	5.32	1.03	3.63	7.02
1201–1400	6.00	1.17	4.08	7.93	6.22	1.17	4.30	8.15
1401–1600	6.86	1.32	4.69	9.03	7.11	1.31	4.94	9.27
1601–1800	7.71	1.47	5.30	10.13	7.97	1.46	5.58	10.37
1801–2000	8.55	1.62	5.89	11.21	8.82	1.60	6.19	11.45
2001–2200	9.38	1.76	6.48	12.29	9.65	1.74	6.78	12.52
2201–2400	10.20	1.91	7.06	13.35	10.47	1.89	7.36	13.57
2401–2600	11.02	2.06	7.62	14.41	11.26	2.03	7.92	14.60
2601–2800	11.82	2.21	8.18	15.46	12.04	2.17	8.47	15.62
2801–3000	12.61	2.36	8.73	16.49	12.80	2.32	8.99	16.61
3001–3200	13.40	2.51	9.27	17.52	13.55	2.46	9.50	17.59
3201–3400	14.18	2.66	9.81	18.54	14.27	2.60	9.99	18.55
3401–3600	14.94	2.80	10.33	19.56	14.98	2.75	10.47	19.50
3601–3800	15.70	2.95	10.84	20.56	15.68	2.89	10.92	20.43
3801–4000	16.45	3.10	11.35	21.56	16.36	3.03	11.37	21.35
4001–4200	17.21	3.25	11.86	22.56	17.05	3.17	11.82	22.27
Lungs								
1–200	2.76	1.49	0.32	5.21	1.45	0.78	0.16	2.73
201–400	4.87	1.88	1.78	7.96	3.87	1.15	1.98	5.75
401–600	6.98	2.27	3.24	10.72	6.18	1.51	3.70	8.67
601–800	9.08	2.67	4.70	13.47	8.39	1.88	5.30	11.47
801–1000	11.19	3.06	6.15	16.23	10.49	2.24	6.80	14.17
1001–1200	13.30	3.46	7.61	18.98	12.47	2.61	8.19	16.76
1201–1400	15.40	3.85	9.07	21.73	14.35	2.97	9.47	19.24
1401–1600	17.51	4.24	10.53	24.49	16.12	3.33	10.64	21.61
1601–1800	19.62	4.64	11.99	27.24	17.78	3.70	11.70	23.87
1801–2000	21.72	5.03	13.45	30.00	19.34	4.06	12.65	26.02
2001–2200	23.83	5.42	14.90	32.75	20.78	4.43	13.49	28.06
2201–2400	25.93	5.82	16.36	35.51	22.11	4.79	14.23	30.00
2401–2600	28.04	6.21	17.82	38.26	23.34	5.16	14.85	32.82
2601–2800	30.15	6.61	19.28	41.01	24.45	5.52	15.37	33.54
2801–3000	32.25	7.00	20.74	43.77	25.46	5.89	15.78	35.15
3001–3200	34.36	7.39	22.20	46.52	26.36	6.25	16.08	36.64
3201–3400	36.47	7.79	23.66	49.28	27.15	6.62	16.27	38.03
3401–3600	38.57	8.18	25.11	52.03	27.83	6.98	16.35	39.32
3601–3800	40.68	8.58	26.57	54.79	28.47	7.35	16.38	40.55
3801–4000	42.79	8.97	28.03	57.54	29.10	7.71	16.42	41.79
4001–4200	44.89	9.36	29.49	60.29	29.74	8.08	16.45	43.02

C- 4. Mean, standard deviation, and 5th and 95th percentiles of body dimensions (mm) in relation to gestational age

Age interval (GW)	Mean	SD	5th percentile	95th percentile
Crown–heel length				
11–12	91.7	14.6	67.6	115.8
13–14	131.8	15.4	106.4	157.2
15–16	170.4	16.2	143.7	197.1
17–18	207.4	17.0	179.4	235.4
19–20	242.9	17.8	213.6	272.2
21–22	276.8	18.6	246.2	307.4
23–24	309.2	19.4	277.3	341.1
25–26	340.0	20.2	306.8	373.2
27–28	369.3	21.0	334.8	403.8
29–30	397.0	21.8	361.2	432.8
31–32	423.2	22.6	386.1	460.3
33–34	447.8	23.4	409.4	486.3
35–36	470.9	24.2	431.2	510.7
37–38	492.5	24.9	451.4	533.5
39–40	512.5	25.7	470.1	554.8
41–42	530.9	26.5	487.3	574.6
Crown–rump length				
11–12	62.1	11.2	43.6	80.5
13–14	89.6	11.7	70.4	108.9
15–16	116.2	12.2	96.1	136.2
17–18	141.7	12.7	120.9	162.5
19–20	166.2	13.1	144.6	187.9
21–22	189.8	13.6	167.4	212.2
23–24	212.3	14.1	189.1	235.5
25–26	233.8	14.6	209.9	257.8
27–28	254.4	15.1	229.6	279.1
29–30	273.9	15.5	248.3	299.5
31–32	292.4	16.0	266.1	318.8
33–34	309.9	16.5	282.8	337.1
35–36	326.5	17.0	298.5	354.4
37–38	342.0	17.5	313.3	370.7
39–40	356.5	17.9	327.0	386.0
41–42	370.0	18.4	339.7	400.3
Foot length				
11–12	8.9	2.8	4.3	13.0
13–14	14.0	2.9	9.0	19.0
15–16	19.0	3.0	14.0	24.0
17–18	25.0	3.2	19.0	30.0
19–20	30.0	3.3	25.0	36.0
21–22	36.0	3.5	30.0	42.0
23–24	42.0	3.6	36.0	48.0
25–26	48.0	3.8	41.0	54.0
27–28	53.0	3.9	47.0	59.0
29–30	58.0	4.1	51.0	65.0
31–32	63.0	4.2	56.0	70.0
33–34	67.0	4.4	60.0	74.0
35–36	71.0	4.6	63.0	78.0
37–38	74.0	4.7	66.0	82.0
39–40	76.0	4.9	68.0	84.0
41–42	77.0	5.1	69.0	86.0

(continued)

Age interval (GW)	Mean	SD	5th percentile	95th percentile
Head circumference				
11–12	60.3	11.5	41.4	79.2
13–14	89.2	11.8	69.7	108.7
15–16	116.7	12.2	96.6	136.8
17–18	142.8	12.6	122.1	163.5
19–20	167.5	12.9	146.2	188.8
21–22	190.9	13.3	169.0	212.8
23–24	212.8	13.7	190.3	235.3
25–26	233.4	14.0	210.3	256.5
27–28	252.7	14.4	229.0	276.4
29–30	270.5	14.8	246.2	294.8
31–32	287.0	15.1	262.1	311.9
33–34	302.1	15.5	276.5	327.6
35–36	315.8	15.9	289.7	341.9
37–38	328.1	16.2	301.4	354.8
39–40	339.1	16.6	311.7	366.4
41–42	348.6	17.0	320.7	376.6

Ek 4. Wigglesworth perinatal ölüm nedenleri sınıflandırması

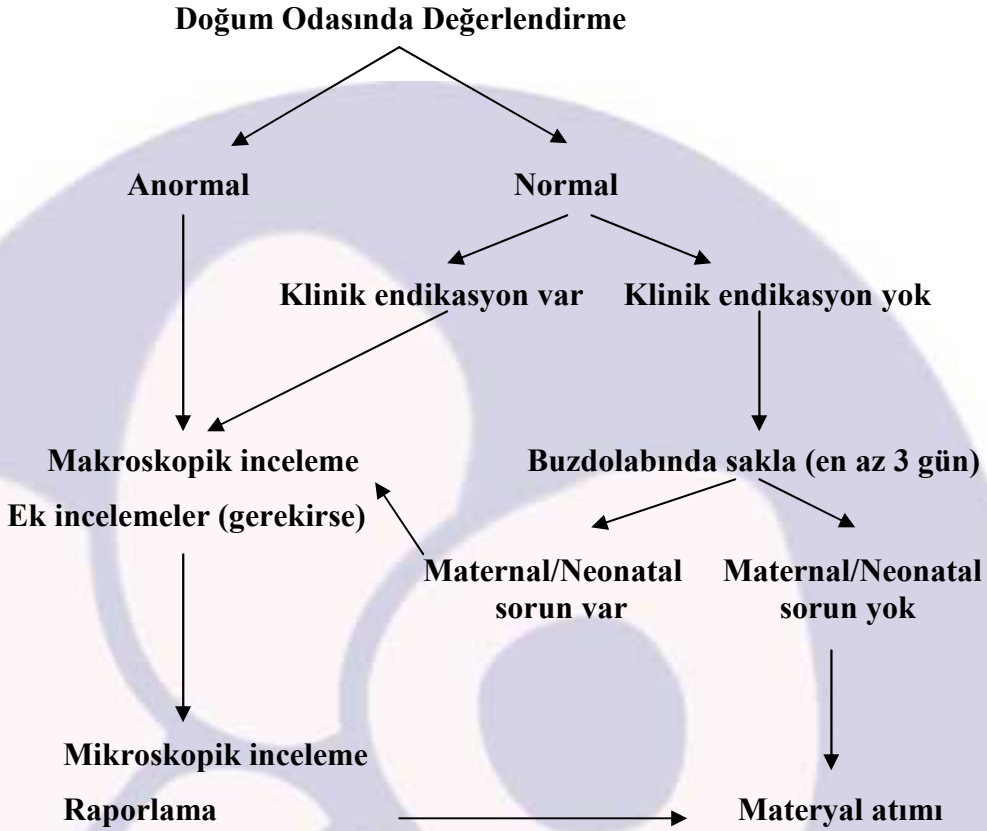
- İmmatürite
- Konjenital malformasyon
- İntrapartum nedenler
- İnfeksiyon
- Aksidental ve doğum dışı travma
- Ani bebek ölüm sendromu
- Diğer spesifik nedenler
- Nedeni açıklanamayan
- Sınıflandırılamayan
- Bilinmeyen

KAYNAKLAR

1. Keeling JW et al. Fetal and Neonatal Pathology. Springer, 4th ed. 2007.
2. Guihard-Costa A. Ped Dev Pathol 2002;5:559.

PLASENTAL PATOLOJİ

I. PLASENTA İNCELEMESİNDE ALGORİTMA



II- EK İNCELEME SEÇENEKLERİ

- **Mikrobiyolojik inceleme:** Plasenta üzerindeki membranlardan sürüntü alınır.
- **Genetik inceleme (sitogenetik):** Umblikal kordun proksimalinden doku alınır.
- **Elektron mikroskopi**
- **Metabolik çalışmalar (biyokimyasal):** Kord kanı örneklenir.

III-PLASENTA İNCELEMESİNDE ENDİKASYONLAR

A- Plasental nedenler

- Anormal fetal/plasental ağırlık oranı
- Ekstensif infarkt (%70'ten fazla)
- Tek umblikal arter
- Mekonyum boyanması

- İnfeksiyon şüphesi
- Retroplasental hemoraji
- Küçük ya da iri plasenta
- Koranjioma
- Amnion nodosum

B- Maternal nedenler

- Maternal sorunlar (Örn. hipertansiyon, kollojen doku hastalığı, diyabet, ilaç bağımlılığı)
- Olası infeksiyon/ateş
- Obstetrik öykü bilinmiyor
- Abrupsio plasenta
- Tekrarlayan kanamalar
- Oligohidramnios
- Polihidramnios

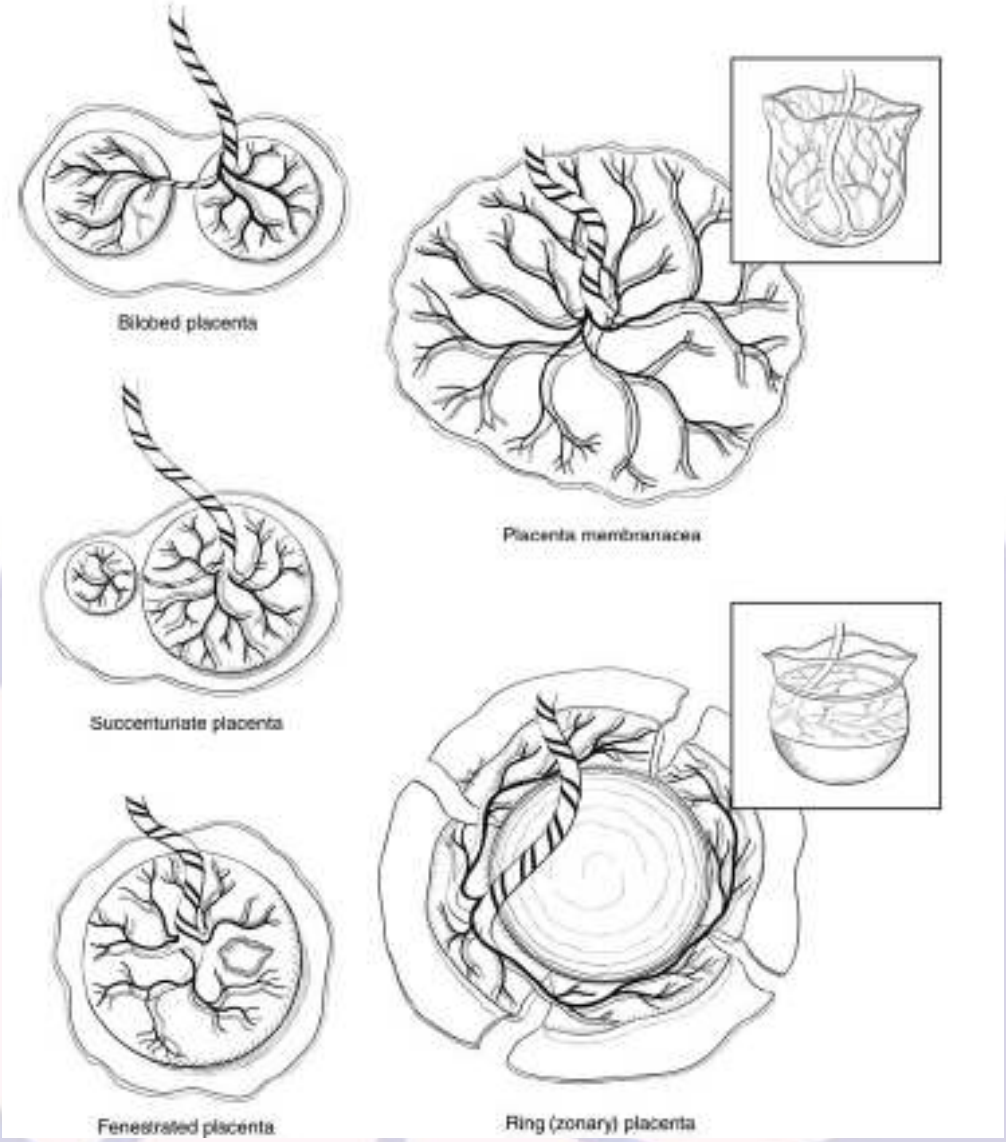
C- Fetal /neonatal nedenler

- Ölüdoğum / perinatal ölüm
- Hidrops
- Çoğul gebelik
- Prematürite (<35 hafta)
- Postmatürite (>42 hafta)
- İntrauterin gelişme geriliği
- Konjenital anomali (major)
- Olası infeksiyon
- Nöbet geçirme
- Yenidoğan yoğun bakım ünitesine transport
- Doğumda sorun yaşama (Örn. düşük pH ya da Apgar skoru)

IV- MAKROSKOPİK İNCELEME

- **Plasentanın kokusuna dikkat et.**
- **Plasentanın şekli nasıl?** (Resim 1)**:** Diskoid, düzensiz, parçalı olabilir.

Resim 1. Plasentanın şekil anomalileri



Kaynak: Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta. Springer; 1 ed., 2005

■ **Membranların değerlendirilmesi**

1_ Komplet mi? İnkomplet ise rest plasenta olabilir.

2_ Membran rüptür mesafesini ölç. Ölçülemediği durumlar:

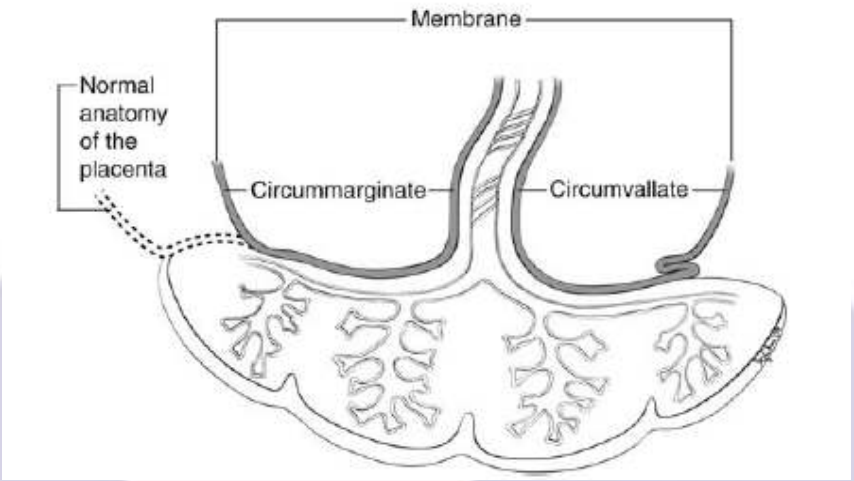
- plasenta previa, plasenta akreata, plasenta inkreata ve plasenta perkreata

3_ Renk ve görünümü değerlendir. Normalde translusent ve parlak iken, opak, sarı, yeşil, kahverengi olabilir.

4_ Membran tutunma yerini belirle. Normalde marjinaldir, ancak sirkumvallat ya da sirkummarjinat olabilir (Resim 2).

5_ Membranları ayır ve doku işlemi için rulo yap

Resim 2. Plasentanın yapısal anomalileri (membranlar açısından)



Kaynak: Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta. Springer; 1 ed., 2005

■ **Fetal Yüz**

1_ Renk ve görünümünü değerlendir. Normalde mor-mavi renkte iken, infeksiyonlarda krem rengi, mekonyum ile boyalı olabilir.

2_ Yüzeyin ve subkoryonik alanı incele. Nodül, plak, amniotik band, hemoraji, kist, fibrin, kitle vb

3_ Fetal yüzeydeki damarları gözle. Trombüs, hemoraji olabilir.

■ **Umblikal kordun incelenmesi**

1_ Uzunluğunu ve çapını ölç: Kısa (<35 cm), uzun (>70cm), dar (<10mm) ise not et.

2_ Umblikal kordun büklümleşmesini değerlendir. Santimetre başına kaç büklüm düşüyor, büklüm yönü ne tarafa doğru (saat yönünde ya da tersinde)

3_ Düğüm: gerçek ya da yalancı

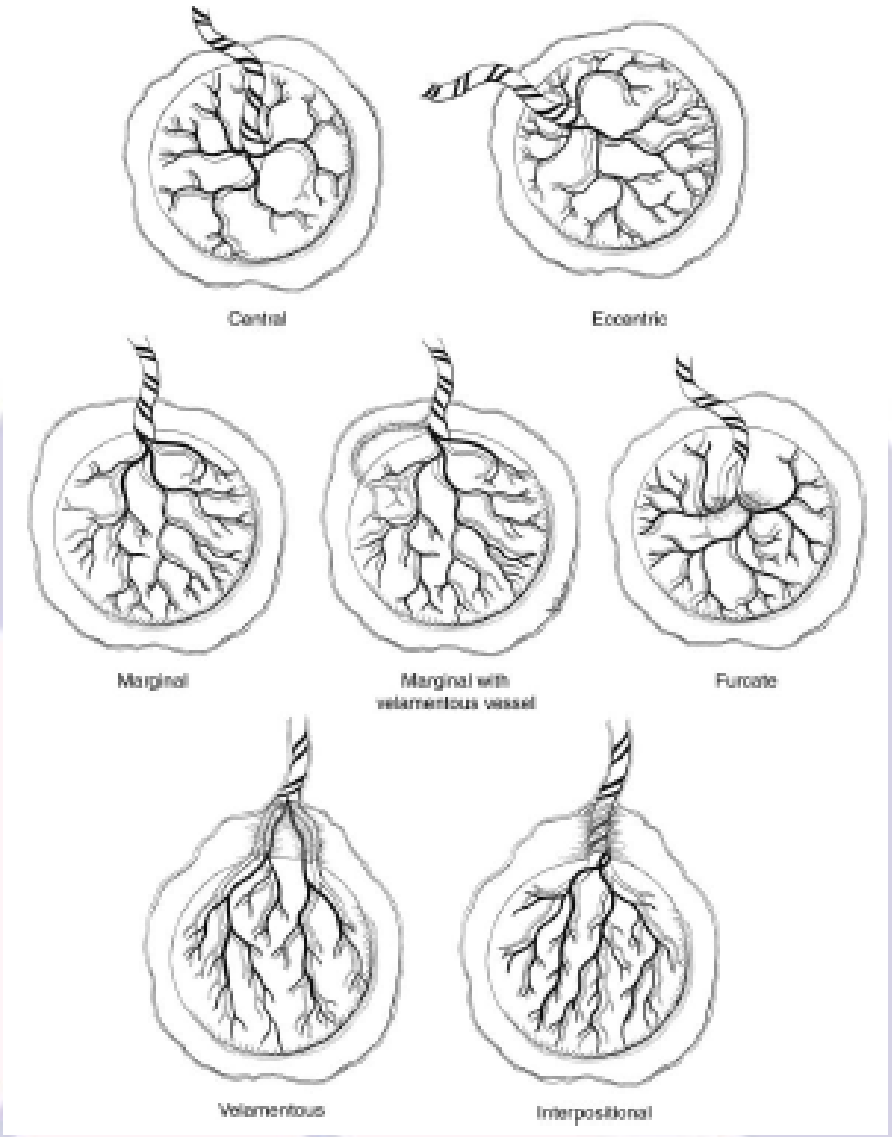
4_ Umbilikal damarlar: Normalde 2 arter 1 ven.

5_ Kord nasıl tutunmuş? Santral, eksentrik, marjinal, velementöz gibi (Resim 3)

6_ Diğer bulguları not et. Renk değişikliği, tromboz, hemoraji, kist, fibrin, nodül, kitle vb

7_ Kordu ayır ve doku işlemi için örnekle. 1 blokta 3 parça tercih edilir.

Resim 3. Plasentanın yapısal anomalileri (umblikal kord açısından)



Kaynak: Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta. Springer; 1 ed., 2005

■ **Plasental diskin incelenmesi**

1_ Üç boyutta ölçüm yap. Ağırlığı (kord ve membranlar olmadan) ölç. Normal değerler Tablo 1 de verilmiştir.

2_ Maternal yüzey komplet mi? Değilse rest plasenta olabilir. Kotilodon gelişimi nasıl? Pıhtı, kalsifikasyon, hidrops var mı?

3_ Retroplasental hematom (abrupsio plasenta) var ise not et.

4_ Seri kesit al (5-mm aralıklar) ve fikse et.

Tablo 1. Plasentanın gebelik haftasına göre normal ölçütleri

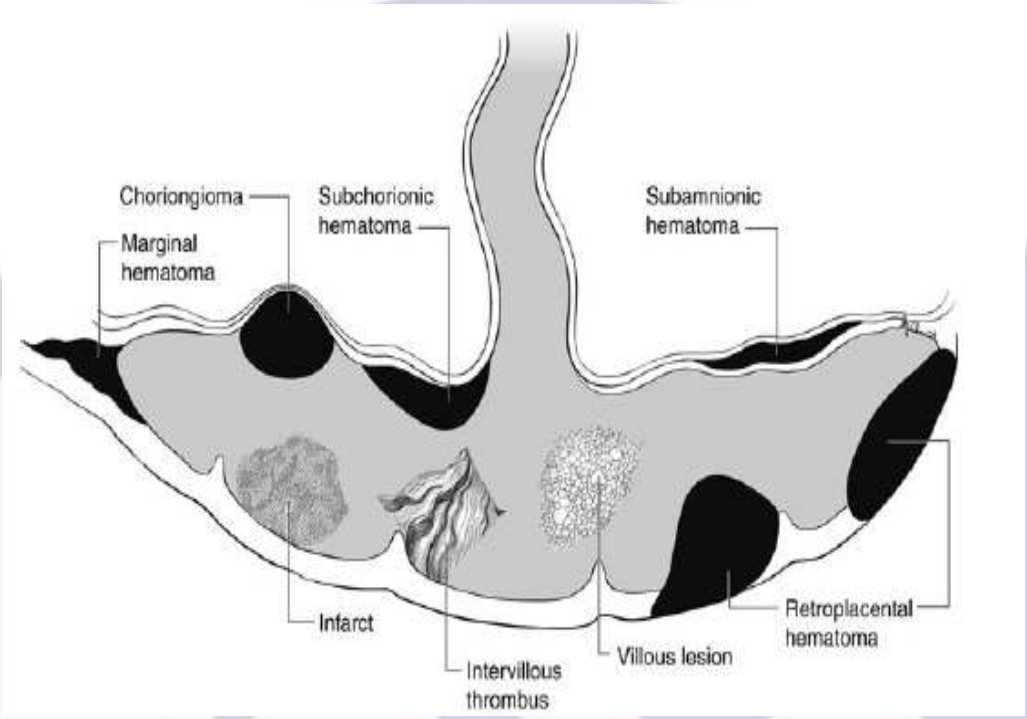
Pregnancy, week post menstrual	Pregnancy, month	Crown-rump length (mm)	Foot length (mm)	Embryonic/ fetal weight (g)
3	1			
4				
5	2	2.5		
6		5		
7		9		
8		14		1.1
9	3	20		2
10		26		5
11		33		11
12		40		17
13	4	48	12	23
14		56	17	30
15		65	19	40
16		75	22	60
17	5	88	25	90
18		99	28	130
19		112	29	180
20		125	33	250
21	6	137	36	320
22		150	39	400
23		163	42	480
24		176	45	560
25	7	188	47	650
26		200	50	750
27		213	53	870
28		226	55	1000
29	8	236	58	1130
30		250	60	1260
31		263	62	1400
32		276	65	1550
33	9	289	67	1700
34		302	69	1900
35		315	71	2100
36		328	74	2300
37	10	341	76	2500
38		354	78	2750
39		367	80	3000
40		380	81	3400

Kaynak: Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta. Springer; 1 ed., 2005

5_ Villöz dokunun görünümü nasıl? Soluk ya da konjesyone.Villöz lezyonlar (infarkt vb var mı? Var ise ölç, lokalizasyonu tanımla (Resim 4)

6_ Örnekleme yap. 2-4 arası blok tercih edilir.

Resim 4. Plasentanın parankimal lezyonları



Kaynak: Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta. Springer; 1 ed., 2005

V- ÇOĞUL GEBELİKLERDE PLASENTA

1_ Makroskopik incelemede genel prensipler aynıdır.

2_ Plasenta birleşik mi, separe mi?

3_ Hangi plasenta hangi bebeğe ait kord işaretlenerek belirtilmiş olmalı.

4_ Birleşik plasenta ise zigositeyi belirlemek içim ara membrandan "T kesiti" örneklemesi yap.

5_ Monokoryonik plasentalarda vasküler anastomozları göstermek için, damara renkli madde (mürekkep ya da süt) enjekte et.

VI- ÖRNEK MAKROSKOPİ RAPORU

_____x_____x____ cm boyutlarında, ____ g ağırlığında ve _____ biçiminde plasenta ile ____cm uzunluğunda, ___ cm çapta, ____ damar içeren, _____ yerleşimli umblikal korddur.Umblikal kordun kesitlerinde (Blok No:___) _____ izlenmiştir. Plasental membranlar (Blok No:___) _____ özellikte olup, komplet ____ ve _____ görünümdedir. Maternal yüz komplet ____ ve _____ görünümdedir. Plasentaya yapılan seri kesitlerde (Blok No:___) _____ izlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta. Springer; 1 ed., 2005
2. Langston C et al. Arch Pathol Lab Med 1997; 121:149.

NÖROBLASTOM

A. TERMİNOLOJİ VE KRİTERLER

a. Periferal Nöroblastik Tümörler (PNT): PNT, *nöroblastom* (NB), *ganglionöroblastom* (GNB) ve *ganglionörom* (GN) antitelerinin oluşturduğu bir tümör grubudur. Bu tümörler başta adrenal bezi olmak üzere, sempatik sinir sistemine ait dokulardan köken alırlar.
PNT histolojik olarak nöroblastomatöz ve ganglionöromatöz komponentlerden oluşan tümörlerdir:
- *Nöroblastomatöz komponent* andifferansiye ya da differansiye nöroblastları ve stromasında nöropili içerir.
- *Ganglionöromatöz komponent* ise ganglion hücrelerinden, fasiküler nörotik uzantıları olan Schwann hücrelerinden (Schwannian stroma) ve matür fibröz dokudan oluşur.

b. Sınıflandırma (International Neuroblastoma Pathology Comittee-1999)

I- *Ganglionörom* (GN)
i.***GN, matürleşmekte***: Tümörün tamamına yakını ganglionöromatöz komponentten oluşmakta, ancak sınırları belirsiz odaklarda ya da serpintiler halinde nöroblastomatöz komponent de vardır.
ii.***GN, matür***: Tümörün tamamı ganglionöromatöz komponentten oluşmaktadır.

II- *Ganglionöroblastom* (GNB)
i. ***GNB, nodüler (klasik)*** : Tümörün %50' sinden fazlası ganglionöromatöz komponentten oluşmaktadır. Bu komponente ek olarak, makroskopik iyi sınırlı, hemorajik nöroblastomatöz nodül/nodüller vardır.
ii. ***GNB, intermikst*** : Tümörün %50' sinden fazlası ganglionöromatöz komponentten oluşmaktadır. Bu alanların içerisinde mikroskopik olarak sınırları ayırt edilebilen nöroblastomatöz foküsler vardır.
iii. ***GNB, nodüler (atipik)*** : İki şekilde olabilir:
- Tümör daha baskın olarak nöroblastomatöz komponenentten oluşmaktadır. Ancak tümörün çevresinde ya da içlerindeki septlarında ganglionöromatöz komponent alanları vardır.
- Primer tümör ganglionörom iken, metastatik odakları nöroblastomdur.

III- *Nöroblastom* (NB)

i. **NB, andifferansiye**: Nöroblast differansiyasyonu ya da matürasyonu kriterleri (nükleer vezikülasyon, nükleol belirginleşmesi, sitoplazmanın genişlemesi ve eosinofilik-amfofilik özellik kazanması)ve nöropil zemini yoktur.

ii. **NB, az differansiye:** Nöroblastların %5' inden azında differansiyasyon kriterleri ile zeminde nöropil vardır.

iii. **NB, differansiye**: Nöroblastların %5' inden fazlasında differansiyasyon kriterleri vardır.

Not: Subtipleme yapılamayan ya da prognostik kategorinin değerlendirilemediği biyopsilerde **NB, NOS** ("not otherwise specified") terminolojisi kullanılmalıdır.

c. Prognostik Kategoriler

i. **GNB ve GN için**:

1. İyi Histoloji: GNB, intermikst ve GN, matürleşmekte
2. Kötü Histoloji: GNB, nodüler ve GNB, atipik
3. Benign: GN, matür

ii**. NB için:**

Yaş	Differansiyasyon	MKI*	Prognostik Kategori
<18 ay	yok	herhangi	kötü histoloji
	var	düşük ya da orta	iyi histoloji
	herhangi	yüksek	kötü histoloji
18 ay-5 yaş	yok, az	herhangi	kötü histoloji
	differansiye	düşük	iyi histoloji
	differansiye	orta ya da yüksek	kötü histoloji
> 5 yaş	herhangi	herhangi	kötü histoloji

* Mitotik-Karyorektik İndeks (MKI) : düşük (<%2), orta (%2-4), yüksek (>%4)

B. PROTOKOL

1. Yeterli Klinik Bilgi

i. Hasta ile ilgili bilgiler: ad, soyad, yaş, cinsiyet, protokol no, radyolojik bulgular vb

ii. Spesimen ile ilgili bilgiler:

* Anatomik lokalizasyon
* Cerrahi işlem:
    - multiple kor biyopsi (Not: sıkışma artefaktından kaçınılmalıdır)
    - eksizyonel biyopsi: primer ya da metastaz (lenf nodu, karaciğer vb)
    - organ rezeksiyonu (adrenalektomi vb)
    - lenf nodu diseksiyonu
    - kemik iliği (**Not**: subtipleme ve prognostik değerlendirme yapılamaz)
* Tanı, subtipleme ve prognostik kategoriyi belirlemek için optimal tümör boyutu en az 2x2x2 cm.dir.

Not 1: Tru-cut biyopsilerinde dokular daha küçük olacağından, histolojik tanı verifiye edilmeli, subtipleme ve prognostik kategoriyi belirlemede zorluk yaşanacağı bilinmelidir.

Not 2: Tedavi almış olgularda vital hücre oranı ve diferansiyasyon durumu belirtilmelidir.

2. Spesimenin Transportu: Spesimen fiksatife konmadan mümkün olduğunca hızlı ve steril şekilde, kurumamasına özen göstererek Patoloji Laboratuvarına ulaştırılmalıdır.

3. Makroskopik İnceleme

i. Makroskopik Resim Çekimi

ii. Makroskopik İnceleme: Tümörün boyutu, ağırlığı, çevre ile ilişkisi (kapsül ve sınırları), kesit yüzünün özellikleri (nodülarite, renk, kıvam, nekroz, kalsifikasyon, kanama) belirtilmelidir.

3. Ek İncelemeler İçin Örnek Alımı

* Elektron mikroskopisi için dokunun gluteraldehit ile fiksasyonu gereklidir
* FISH ya da sitogenetik inceleme için
    - Taze doku transport sıvısında gönderilebilir (sitogenetik, doku kültürü, akış sitometrisi).
    - Sıvı nitrojende dondurulup, daha sonra -80^{o} de saklanabilir (moleküler tetkikler).
    - Polilizin kaplı lam üzerine en az 10 tane imprint yapılır, havada kurutulur. Daha sonra -20^{o} de saklanabilir (FISH).

4. Optimal Fiksasyon: Hacminin en az 10 katı miktada, %10' luk formalin içerisinde en az 24 saat bekletilmelidir.

5. Örnekleme

* Doku yeterli büyüklükte ise, tümörün uzun ekseni boyunca her 1 cm için nekrotik olmayan birer kesit alınmalıdır.

* Tercihan topogrofik olarak tüm tümör dokusunda, imkan olmazsa makroskopik olarak farklı özellikli alanlardan, tümörün periferinden ve görülen septa alanlarından örnekleme yapılmalıdır

4. Mikroskopik İnceleme

1. Stromanın Özelliği : Nöropil, Schwannian stroma, nekroz, kalsifikasyon vb

2. Hücresel

3. MKI: Nekroz ve kanama içermeyen alanlarda, x40 objektifte en az 5000 hücre sayılmalıdır.

4. İmmundokukimya

* Tanı için: Kromogranin, NSE, sinaptofizin, CD56, S-100 , NFP, NB84

*Ayırıcı tanı için: mic-2 (vs Ewing), LCA (vs lenfoma), desmin ve aktin (vs RMS)

5. ICD-10 kodu

C74.1 (Adrenal medulla yerleşimli ise)

C-RAPOR ÖRNEĞİ

Hasta Adı-Soyadı:
Yaşı (iki yaşına kadar ay olarak):
Cinsiyeti:
Örnekleme Yöntemi: □ **Kemik iliği aspirasyonu**

Lam sayısı: ……..…….....

□□ **Sitolojik materyal:**

Miktar: ……...

Lam sayısı: ...……..

□□ **Biyopsi**
□□ **İğne** □ **İnsizyonel** □ **Eksizyonel**

Yer: …….……

Boyut: ……

Blok sayısı: ……

Tedavi: □ **Aldı** □ **Almadı**

HİSTOPATOLOJİ
Schwannian Stroma Yüzdesi: □ **<%50** □ **> %50** □ **Bilinmiyor**

Differansiyasyon Yüzdesi: □ **Andifferansiye** □ **<%5** □ **>%5** □ **Bilinmiyor**

Mitotik Karyorektik İndeks □ **<%2** □ **%2-4** □ **> %4** □ **Bilinmiyor**

Histolojik Tanı: □ **Nöroblastoma**

□□ **İyi histoloji** □ **Kötü Histoloji** □ **NOS**

□ **Ganglionöroblastoma, intermikst**

□ **Ganglionöroblastoma, nodüler**

□□ **İyi histoloji** □ **Kötü Histoloji** □ **Atipik**

□ **Ganglionöroblastoma, NOS**

□ **Ganglionöroma**

Nekroz: □ **Var (% …….)** □ **Yok**

Kalsifikasyon □ **Var** □ **Yok**

PATOLOG
Adı-Soyadı:…….. ……
Çalıştığı Kurum:……..
e-posta:……. GSM:……

D- KAYNAKLAR

1. Shimada H, et al. Cancer 1999; 86: 349-63.
2. Shimada H, et al. Cancer 1999; 86: 464-72.
3. Joshi VY. Pediatr Dev Pathol 2000; 184-99.
4. TPOG Ulusal Nöroblastom Protokolü 2009

WİLMS TÜMÖRÜ

GENEL ÖZELLİKLER

1. Çocukluk çağında böbrek tümörleri tüm tümörlerin %7-8'ini oluşturur ve bunların en sık rastlananı (%85) Wilms' tümörüdür. Bu nedenle buradaki tartışma Wilms' tümörü üzerinden yapılacaktır ancak diğer tümör tiplerinde yaklaşım farklı değildir.
2. Bu tümörlerin incelenmesinden amaçlanan tümörün histopatolojik tiplendirmesini yapmak, risk grubunu belirlemek ve evrelendirmesini yapmaktır.
3. Wilms' tümörü ön tanılı girişimler 2 çeşit olabilir:
    a. iğne biyopsileri
    b. nefrektomiler – ilk tanı aşamasında veya kemoterapi sonrası.
4. İğne biyopsileri TAZE olarak aluminyum kağida düzgün bir şekilde sarılı olarak nemli bir ortamda (temiz kap içine, dip kısmına serum fizyolojik ile ıslatılmış bir gazlı bez konularak) gönderilir. Klinisyen tarafından istenirse veya patolog gerekli görürse imprint yapılarak canlı tümör varlığı teyit edilebilinir. Yapılıyorsa genetik inceleme için materyal gönderilebilinir/ tümör bankası için derin dondurucuya tümör dokusu saklanabilir. Kalan materyalin tamamı takibe alınır.
5. Nefrektomi materyalleri de TAZE olarak ve açılmadan gönderilir. İnceleme ayrıntıları makroskopi bölümünde ele alınacaktır.
6. Materyal, bir istem kağıdı doldurularak gönderilmelidir.
7. İstem kağıdında aşağıdaki bilgiler mutlaka yer almalıdır;
    a. Hasta adı soyadı,
    b. Yaşı, cinsi
    c. Protokol numarası,
    d. Materyalin alınma amacı;
        i. Tanısal biopsi,
        ii. Tümör rezeksiyonu veya tümör bölgesi re-rezeksiyonu
        iii. Tedavi amaçlı cerrahi
    e. Yeterli klinik öykü (hastalığı ile ilişkili önceki tanıları, tedavi gördü ise [radyoterapi, kemoterapi, MAB, intrakaviter tedavi, operasyon] ayrıntıları, görüntüleme bulguları, biyokimyasal bulgular), klinik tanı,
    f. Operasyon gözlemleri,
    g. Materyalin alınma şekli-yöntemi,

h. Materyalin alındığı tarih,
i. Sorumlu uzmanın adı, iletişim telefonu, imza ve kaşesi.

2. Materyalde yer alan tüm anatomik oluşumlar belirtilmelidir (adrenal gibi).
3. Lenf diseksiyonu yapıldı ise ayrı bir kapta gönderilmelidir.
4. Birden fazla materyal var ve ayrı kaplarda gönderiliyorsa, her bir kapta hasta kimliği bilgileri ve doku kimliği yer almalıdır.
5. Tüm dokular (aksi yönde ortak bir protokol oluşturulmadı ise) kesilmeden bütün olarak gönderilmelidir (Materyalin açılması, kesilmesi, materyalden bir kısmının başka bir patoloji merkezine gönderilmesi tanı yanlışlığı veya eksikliğine neden olabilir ve bu yasal sorumluluk doğurabilir).
6. Standart dışı alınan parçaların ne olduğu ve neden alındığı mutlaka belirtilmelidir.
7. Materyalde, standart dışı cerrahi sınır gibi değerlendirilmesi istenen bir bölge-oluşum varsa, hem materyal üzerinde işaretlenmeli, hem istem kağıdında bu belirtilmeli, hem de sözel olarak patolog uyarılmalıdır.

NEFREKTOMİ

Materyal, patoloji laboratuarına kesinlikle açılmadan ve taze gönderilmelidir. Hemen gönderilemiyorsa, gönderilene kadar buzdolabında (+4 ^{0}C'de) saklanmalıdır. Bu olanaklar yok ise, patolog ve pediatrik cerrah ile onkolog bir araya gelip, gönderilme koşullarına birlikte karar vermelidir.

MAKROSKOPİ

1. Nefrektomi materyali tartılır; masaya yatırılarak oryantasyonu yapılır; boyutlar ve eşlik eden yapılar (üreter-uzunluk, çap; adrenal-boyutlar gibi) belirlenir. Rüptür, fissür gibi şüpheli odaklar aranır; bulunursa farklı renkte mürekkep kullanılarak boyanması tavsiye edilir. (böylesi bir alan mutlaka doku örneklemeleri içinde yer almalıdır)
2. Perirenal ve perihiler lenf düğümlerine bakılır (nadiren bulunurlar) ; varsa kodlanarak örneklenir.
3. Renal ven, arter ve üreter saptanarak cerrahi sınırları örneklenir.
4. Materyalin bütünü boyanır.(Kapsül sıyrılmadan !!!) Kuruması beklenir.
5. Böbreğin lateral konveks kenarından hiler yağ dokusuna doğru, masa düzlemine paralel, longititünal bir kesi yapılır. Böylece nefrektomi defter sayfası gibi iki yana açılır.
6. Kesit düzleminin fotoğrafı çekilir; tümörün yerleşim yeri, çevre yapılarla ilişkisi (kapsül, renal sinüs, normal böbrek dokusu), boyutları öz. çapı, özellikleri (nekroz, kanama, kist varlığı vb) saptanır.

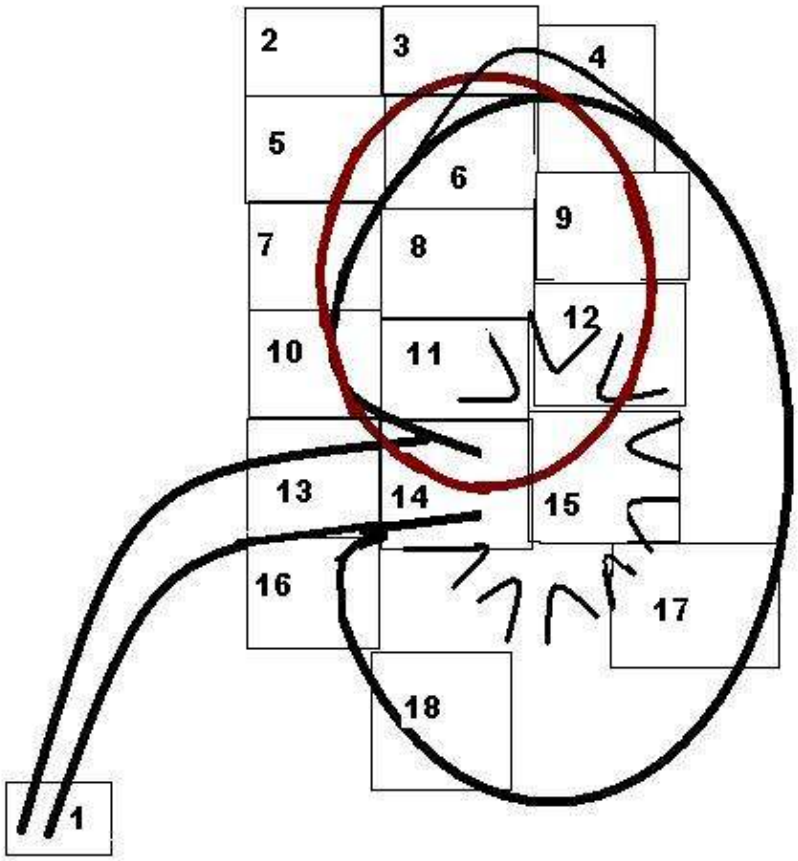
7. Yapılıyorsa, spesifik çalışmalar veya tümör bankası için tümörden taze doku örneği alınıp sıvı nitrojende dondurulur. *Unutulmamalıdır ki bu örneklerin ayna hayali farklı bir kodla rutin takibe alınır.*
8. Kesit düzlemi düzgün olacak şekilde tespite (%10'luk tamponlu formalinde, 24 saat) bırakılır.
9. Ayrıca gönderilen lenfadenektomi materyali varsa, diseke edilen lenf düğümlerinin sayısı ve boyutları verilmeli, kapsül invazyonu varsa not edilmelidir. Her bir lenf düğümü 3-4 mm aralıklarla dilimlenir. Tespitten sonra lenf düğümlerinin tümü işleme alınır. Her bir lenf düğümü tercihen 1 kasette işleme alınır. Eğer 1 kasete sığmıyorsa, birden fazla kasete uygun kodlama ile alınmalıdır.
10. Nefrektomi materyalinden örnekleme kesit düzleminin tamamı veya tama yakın alanını kapsayacak şekilde ve *mutlaka* tümör örnekleme sayısı tümör en büyük çapına eşit olacak şekilde yapılmalıdır. (*Kapsülün sıyrılmadan* örnekleme üzerinde kaldığından emin olunuz !!!) Örneklemelerin bir kısmı tümör-normal böbrek komşuluğunu göstermelidir.
11. Çevre böbrek dokusu özellikle başka küçük odaklar açısından incelenir, böylesi odaklar varsa mutlaka örneklenir. Yoksa normal böbrek dokusu en az 2 kasette örneklenir.
12. Perirenal yağ dokusu (özellikle infiltrasyon şüphesi olan alanlardan), hiler yağ dokusu ve damarlar (invazyon ve trombüs açısından incelenerek); varsa adrenal mutlaka örneklenir.

MİKROSKOPİ

1. Histolojik tiplendirmede en güncel S.I.O.P. Çocukluk çağı böbrek tümörleri çalışma grubu sınıflandırması kullanılmalı ve kullanılan sistem yılı belirtilmelidir. **(Tablo 1)**
2. Wilms' tümöründe histolojik alt gruplar ve anaplazi değerlendirilmelidir. **(Tablo 2)**
3. Evrelemede S.I.O.P. kriterleri kullanılmalı ve kullanılan sistem yılı belirtilmelidir. **(Tablo 3)**
4. Lenfovasküler invazyon, hiler bölge invazyonu, varsa adrenal gland invazyonu ve/veya metastazı, cerrahi sınırlar ve lenf nodlarının durumu rapor edilmelidir. **(Tablo 4)**
5. İmmünohistokimyasal boyama uygulandıysa, her bir antikor ayrı ayrı belirtilmelidir.

Resim

Fotoğrafta (veya şemada) örnekleme yerleri çerçeve ile numaralandırılarak belirtilmeli, aşağıdaki örnekte olduğu gibi her bir rakama gelen örnekleme tanımlanmalıdır.



1 (a) Üreter cerrahi sınırı (b) Renal arter-ven (cerrahi sınır)

2 Perirenal yağ dokusu

3,4,6 Tümör adrenal gland - kapsül ilişkisi

5,7,10 Tümör kapsül/psödokapsül ilişkisi

8,11 Tümör örneklemeleri

9,12,15 Tümör sağlam böbrek ilişkisi

14 Tümör pelvis ve renal sinüs ilişkisi

13,16 Renal sinüs örneklemeleri

17,18 Sağlam böbrek örneklemeleri

Tablo 1: S.I.O.P. Çocukluk çağı böbrek tümörleri çalışma grubu sınıflandırması (2001)

A- TEDAVİ GÖRMÜŞ OLGULAR*	**B- PRİMER NEFREKTOMİLER**
1. DÜŞÜK R İSK GRUBU - Mezoblastık nefroma - Kistik kısmen diferansiye NB** - Tamamen nekrotik NB	1. DÜŞÜK RİSK GRUBU - Mezoblastik nefroma - Kistik kısmen diferansiye NB
2. İNTERMEDİYER RİSK GRUBU **- NB – epitelyal tip** **- NB – stromal tip** - NB – mikst tip - NB – regresif tip - NB – fokal anaplastik tip	2. İNTERMEDİYER RİSK GRUBU - Anaplastik olmayan NB vb - Fokal anaplazili NB
3. YÜKSEK RİSK GRUBU - NB – blastemal tip - NB – difüz anaplazi - Böbreğin berrrak hücreli sarkomu - Böbreğin rabdoid tümörü	3. YÜKSEK RİSK GRUBU - NB – difüz anaplazi - Böbreğin berrrak hücreli sarkomu - Böbreğin rabdoid tümörü
4. DİĞER TÜMÖR VE LEZYONLAR Metanefrik tm.ler, adenomalar, kistik nefrom, renal/transisyonel hücreli ca, nöroepitelyal tm.ler, sarkomlar, renal lenfoma, anjiyomyolipom, teratom gibi	4. DİĞER TÜMÖR VE LEZYONLAR Metanefrik tm.ler, adenomalar, kistik nefrom, Renal/transisyonel hücreli ca, nöroepitelyal tm.ler, sarkomlar, renal lenfoma, anjiyomyolipom, teratom gibi

* Kemoterapi sonrası nefrektomi yapılmış ise tümör kitlesi içinde nekrozun yüzdesi belirtilmelidir. Eğer nekroz alanı %66'dan (2/3'ten) AZ ise histolojik alt sınıflama yapılır. Eğer nekroz oranı %66-99 ise bu *Regresif tip Wilms' tümörü* (NB) olarak adlandırılır. Nekroz alanı %100 ise (sadece tek tük tubül varlığı tümör değil nefrojenik rest kalıntısı olabileceği düşüncesi ile kabul edilir) *tamamen nekrotik Wilms' tümörü* (NB) olarak adlandırılır.

** NB – Nefroblastom (Wilms' tümörü)

Tablo 2: Wilms' tümörü histolojik alt grupları ve anaplazi kriterleri

Histolojik alt grup	Özellikler
Blastemal*	Küçük/orta büyüklükte, andiferansiye hücreler
Epitelyal**	Primitif rozet benzeri/tubüler/glomeruloid/papiller yapılar
Stromal***	Andiferansiye (iğsi) veya diferansiye mezankimal hücreler (preop kemoterapi diferansiyasyonu indükleyen bir durumdur)
Mikst	Hiçbir komponentin baskın olmadığı tümörler

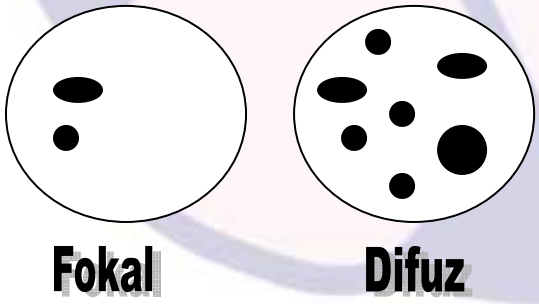
* Canlı tümör dokusunun 2/3' ü blastemal hücre adalarından oluşmalıdır.

** Canlı tümör dokusunun 2/3' ü epitelyal yapılardan oluşmalıdır. Kalanı genellikle stromal eleman oluşturur. Küçük adalar halinde ve tümörün %10'undan az kısmını oluşturacak kadar blastemal eleman varsa kabul edilir; daha fazlaysa mikst tipe girer.

*** Canlı tümör dokusunun 2/3' ü stromal hücrelerden oluşmalıdır. Kalanı genellikle epitelyal elemanlar oluşturur. Küçük adalar halinde ve tümörün %10'undan az kısmını oluşturacak kadar blastemal eleman varsa kabul edilir; daha fazlaysa mikst tipe girer.

Anaplazi	Kriterler
Var- Fokal* Var – Difüz** Yok	a. Atipik tri/multipolar mitoz varlığı b. Diğer hücre nukleuslarından 3 misli büyük ve c. hiperkromatik nukleus *(kemoterapi almış olgularda dikkat !! Her* üç *kriter de bulunmalı)*

* Primer canlı tümör *içinde* sınırları belirgin bir odakta anaplazi
** Lokalize olmayan ve/veya ana tümör kapsülü dışında anaplazi; damar içinde veya renal sinüste ya da metastatik odaklarda anaplazi; fokal anaplazi ve beraberinde diğer tümör hücre nukleuslarında hiperkromazi, büyüklük/şekil farklılıkları ("unrest" nükleer özellik), *sınırları belirsiz* anaplazi odağı; biyopsi örneğinde anaplazi



Tablo 3: S.I.O.P. Evrelendirme kriterleri

Evre I

a. Tümör böbrek içinde veya böbrek normal sınırları dışına taşmış olsa bile fibröz bir yalancı kapsüle sahip; böbrek kapsülünü veya kendi yalancı kapsülünü infiltre etmiş olabilir ama bu kapsüllerin dış yüzüne ulaşmamış (cerrahi sınır intakt)
b. Tümör pelvic system içine taşmış veya üreter içine ilerlemiş olsa da duvarlarını infiltre etmemiş
c. Renal sinüsteki damarlarda tümör yok
d. Böbrek içindeki damarlarda invazyon bulunabilir

NOT: Daha önceden Tru-cut biyopsi yapılmış olması ve renal sinüs yağ dokusu veya damarlarında ya da perirenal yağ dokusu içinde nekrotik tümör dokusu / kemoterapiye ikincil değişiklikler bulunması tümörün evresini arttırmaz.

Evre II

a. Tümör renal kapsülü veya kendi kapsülünü invaze ederek perirenal yağ dokusu içine infiltre olmuştur ancak tamamen rezeke edilmiştir.
b. Tümör renal sinüsü ve/veya buradaki damar yapılarını invaze etmiş ancak tamamen rezeke edilmiştir.
c. Tümör komşu organları veya vena cava'yı infiltre etmiş ancak tamamen rezeke edilmiştir.

Evre III

a. Tam ekzisyonu yapılamamış tümör (rezeksiyon sınırlarında mikroskopik olarak veya post-op makroskopik olarak tumor kalmış)
b. Abdominal herhangi bir lenf düğümünde metastaz var
c. Pre- veya intra-operatif olarak tümör rüptürü (*diğer hiçbir evreleme kriterine bakılmaksızın !*)
d. Tümör peritoneal yüzeye infiltre
e. Peritoneal yüzeyde tümör implantları var
f. Cerrahın ayrıca diseke ederek gönderdiği veya nefrektomi spesmeni üzerindeki üreter veya damarların cerrahi sınırlarında trombüs şeklinde tümör var
g. Son cerrahi girişimden veya kemoterapiden önce tümörden *"kama biyopsi"* yapılmış olması

NOT: Eğer bir lenf düğümünde veya cerrahi sınırlarda nekrotik tümör veya kemoterapiye ikincil değişiklikler gözlenirse tumor Evre III kabul edilir (söz konusu alanda daha önce canlı tümör dokusunun varlığı için bir kanıt oluşturması ve rezidü kalmış olma olasılığı nedenli)

Evre IV

Hematojen metastazlar (akciğer, karaciğer, kemik, beyin vb) veya abdomino-pelvik bölge dışındaki le lenf düğümlerine metastaz

Evre V

Bilateral renal tümör varlığı (her bir taraftaki tümörün evrelendirilmesi yukarıdaki kriterlere göre ayrı ayrı da yapılır)

Tablo 4: Nefrektomi materyalinde raporlama kontrol çizelgesi.

HASTA VERİLERİ
PATOLOJİK VERİLER
Makroskopi Sağ/sol nefrektomi; .....ağırlıkta ve .....cm boyutlarında Üzerinde ..... cm boyutlarda adrenal gland bulunan / adrenal gland bulunmayan Üreter uzunluğu ... cm ve eni .... cm Üreter/renal arter/renal ven içinde tümör trombüsü var/yok. Kesit yüzünde üst polde/hilusta vb. en büyük çapı .... cm olan .....boyutlarda; solid/kistik/kanamali/nekrotik vb tümör dokusu. Tümör psödokapsülle çevrili / böbrek içinde lokalize Tümör böbrek kapsülünü aşmış / yırtmış / adrenal glanda veya pelvise veya renal sinüse infiltre/ infiltre değil Tümör böbrek kapsülüne infiltre/infiltre değil Normal böbrek dokusunda "nefrojenik rest" var / yok Renal sinüs içinde tümör nodülü var / yok Renal sinüs içinde lenf nodülü var / yok Renal sinüs içinde lenf nodülü varsa boyutları ve kesit yüzü özellikleri Ayrıca gönderilmiş materyal varsa boyutlar ı ve tanımı
Mikroskopi
Tümör tipi Wilms' tümörü ise histolojik alt grubu / anaplazi var – fokal veya difüz/ anaplazi yok
Vasküler invazyon var / yok
Renal kapsül / renal sinüs /perirenal yağ dokusu / adrenal gland invazyonu
Üreterde tümör invazyonu / üreter cerrahi sınırında tümör
Renal arter / renal vende tümör trombüsü var /yok; Cerrahi sınırları intakt / infiltre
Lenf düğümleri
Patolojik evre

ICD:
SNOMED:

Kaynakça

1. Vujanić GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, Leuschner I, de Kraker J. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. Med Pediatr Oncol 38:79-82, 2002.
2. Vujanic GM. Mini-symposium: Paediatric Pathology. Renal tumours in early life. Current Diagnostic Pathology 12; 210-219, 2006.
3. Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ. Tumors of the Kidney, Bladder, and Related Urinary Structures. AFIP Atlas of Tumor Pathology. 4th series, 2004.
4. Perlman EJ. Pediatric Renal Tumors: Practical Updates for the Pathologist Pediatr Dev Pathol 8:320-338,2005.
5. Qualman SJ, Bowen J, Amin MB, SrigleyJR, Grundy PE, Perlman EJ. Protocol for the examination of specimens from patients with Wilms tumor (nephroblastoma) or other renal tumors of childhood. Arch Pathol Lab Med. 127:1280-1287, 2003.

RETİNOBLASTOM

GENEL ÖZELLİKLER

1. Retinablastom, gelişmekte olan retinanın RB genindeki ikincil mutasyonlarına bağlı olarak gelişen malign bir tümörüdür. Unilateral veya bilateral gelişebilir.

2. Patolojik incelemeden beklenen unilateral retinoblastomlarda RB genindeki mutasyonların araştırılması için taze tümör dokusunun genetik departmanına gönderilmesi ve tümör davranışını belirleyecek değişik histolojik parametrelerin belirlenmesidir.

3. Retinablastom incelemesi için göz enükleasyon materyali ***TAZE*** gönderilmektedir.

4. Materyal uygun bir kap içerisine konmalıdır. Bu kap, ***steril ve ağzı geniş***, sıvı sızdırmaz özellikte, materyalin en az 10 katı hacime sahip olmalıdır.
5. Kap üzerine hasta kimliğinin veya kodlamasının açık ve silinmez şekilde yazıldığı bir etiket konmalıdır.
6. Materyal, bir istem kağıdı doldurularak gönderilmelidir.
7. İstem kağıdında aşağıdaki bilgiler mutlaka yer almalıdır;
8. Hasta adı soyadı,
9. Yaşı, cinsi
10. Protokol numarası,
11. Materyalin alınma amacı;
    i. Tanısal biopsi,
    ii. Tümör rezeksiyonu veya tümör bölgesi re-rezeksiyonu
    iii. Tedavi amaçlı cerrahi
12. Yeterli klinik öykü (hastalığı ile ilişkili önceki tanıları ve ailesel özellikler, tedavi gördü ise [radyoterapi, kemoterapi, MAB, intrakaviter tedavi, operasyon] ayrıntıları, görüntüleme bulguları, biyokimyasal bulgular), klinik tanı,
13. Operasyon gözlemleri,
14. Materyalin anatomik yerleşimi (sağ – sol),
15. Materyalin alınma şekli-yöntemi,
16. Materyalin alındığı tarih,
17. Sorumlu uzmanın adı, iletişim telefonu, imza ve kaşesi.
18. Orbital başka yapıların veya lenf nodlarının diseksiyonu yapıldı ise ayrı bir kapta, nitelikleri ve yerleşimleri hakkında yazılı bilgi ile beraber gönderilmelidir.

19. Birden fazla materyal var ve ayrı kaplarda gönderiliyorsa, her bir kapta hasta kimlik bilgileri ve doku kimliği yer almalıdır.
20. Tüm materyal kesilmeden bütün olarak gönderilmelidir (Materyalin açılması, kesilmesi, materyalden bir kısmının başka bir patoloji merkezine gönderilmesi tanı yanlışlığı veya eksikliğine neden olabilir ve bu yasal sorumluluk doğurabilir).
21. Standart dışı alınan parçaların ne olduğu ve neden alındığı mutlaka belirtilmelidir.
22. Materyalde, standart dışı cerrahi sınır gibi değerlendirilmesi istenen bir bölge-oluşum varsa, hem materyal üzerinde işaretlenmeli, hem raporda bu belirtilmeli, hem de sözel olarak patolog uyarılmalıdır.
23. Orbita oryantasyon sağlanması gereken bir materyaldir. Materyalin superior yüzünün kısa ve lateral yüzünün uzun bir iplikle işaretlenmesi, materyalin 6 yüzünün de belirlenmesini sağlayacaktır.

GÖZ

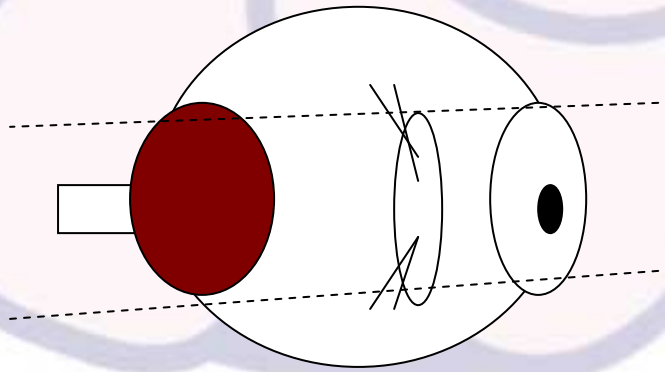
Enükleasyon materyali, patoloji laboratuarına kesinlikle açılmadan ve taze gönderilmelidir. Hemen gönderilemiyorsa, gönderilene kadar buzdolabında (+4 ^{0}C'de) saklanmalıdır. Bu olanaklar yok ise, patolog, oftalmolog ve onkolog bir araya gelip, gönderilme koşullarına birlikte karar vermelidir.

MAKROSKOPİ

1. Makroskopik tanımlama ve değerlendirme özellikleri şu parametreleri içermelidir:
    a. Sağ/sol göz küresi, anteroposteriyor, horizontal ve vertikal olarak boyutları
    b. Optik sinir uzunluğu ve kalınlığı
2. Göz küresi temiz bir petri kutusu içine alınır.
3. Optik sinirin cerrahi sınırı boyanır. Eğer 6 mm den uzun ise örneklenerek ayrı bir kasette takibe alınır.
4. Göz küresi (konulan iplik işaretlemelerine göre) anatomik olarak yerleştirilir.
5. Transilüminasyon yapılarak tümörün yerleşimi belirlenir.
6. Tüm göz küresi boyanır.
7. Göz küresinin üst kutbundan keskin bir bistüri ile bir kapak açılır. (Tümör bu kutup yerleşimli ise karşı kutuptan – **burada önemli olan tümör tabanının büyük göz küresi kısmında kalmasıdır**). Bu kesi korneanın periferinden geçmeli ve optik sinirin superiyorunda kalmalıdır. *Boşalan vitreus sıvısı tümör hücrelerinden zengindir. Daha*

sonra sitogenetik laboratuvarına gönderilmek üzere uygun besi ortamı taşıyan kaba aktarılmak üzere özenle korunmalıdır.

8. Yapılıyorsa, sitogenetik çalışmalar için tümörün *kalsifiye olmayan,* canlı kısımlarından, bolca taze doku örneklemesi yapılır.
9. Göz küresinin iç kısmı incelenir; tümörün boyutu, kıvamı, rengi, yaygınlığı belirlenir. Varsa başka küçük odaklar ve sayısı saptanır.
10. Mümkünse fotoğraf çekildikten sonra tespite (%10'luk tamponlu formalinde, 24 saat) bırakılır. *Tespit solusyonunun göz küresini tekrar eski balon şekline sokacak denli göz küresi içine dolması sağlanmalıdır.* ***Kesinlikle açılmamış göz küresi içine formalin enjekte edilmez !!!*** *Göz içi yapılar bozulur ve tanı yanlışlıklarına yol açılır.*
11. Kesilerek alınan elips şeklindeki *kapak* ince şeritler halinde takibe alınır (dik yatırılacaktır).
12. İdeal olarak göz küresinin tamamı, bir bütün halinde kalın blokta takibe alınır. Optik sinir ortasına ulaşılana dek ilk 5 seri kesit boyanıp izleyen 5 seri kesit arşive saklanarak tüm kesitler lama alınır. (Böylece her bir enükleasyon incelemesinde retinoblastom raporu için minimum 25 lam incelenmektedir.)
13. Laboratuvar koşulları böylesi bir incelemeye olanak tanımıyorsa tespitten sonra, göz küresinin iç kısmında bir büyülteç yardımıyla küçük odaklar araştırılmalı ve bu alanlar örneklenmelidir. Tümör taban alanının tamamı (lensi, ön kamerayı ve korneayı kapsayacak şekilde tam halka halinde) ve optik sinirin retina ile ilişkisini tanımlayacak tüm alan örneklenmelidir.



NOT: Unutulmamalidir ki bu taktirde iris ve ön kamera açısı pek incelenememektedir

NOT: Unutulmamalidir ki bu taktirde iris ve ön kamera açısı pek incelenememektedir.

14. Varsa başka yapılardaki tümör varlığı/yokluğu bildirilir.

MİKROSKOPİ

Histomorfolojik betimlemede tümörü oluşturan hücreler tanımlanmalı; Flexner-Wintersteiner ve Homer-Wright rozetleri, rozetçikler gibi diferansiyasyon yönünde yapılanma gösteriyorlarsa bildirilmelidir. Tümörün yerleşimi (tek/multipl odakta; endo/ekzofitik vb) ve genel özellikleri (kalsifikasyon, nekroz, kanama vb) belirtilmelidir. Invazyon yaptığı alanlar (Ön kamara, Choroid, Optik sinir) ve invazyon derinliği (choroidde yüzeyel/derin; optik sinirde prelaminer, lamina cribrosa içinde, retrolaminer, posteriyor rezeksiyon sınırında (cerrahi sınırda) gibi) yazılmalıdr. Ekstraoküler yayılım olup olmadığı; retina ayrışması, iris neovaskülarizasyonu vb ikincil değişikliklerin bulunup bulunmadığı belirtilmelidir. .

Göz enükleasyon materyalinde raporlama kontrol çizelgesi.

PATOLOJİK VERİLER
Makroskopi Sağ/sol göz küresi; anteroposteriyor, horizontal ve vertikal olarak boyutları. Optik sinir uzunluğu ve kalınlığı. Kornea mat/şeffaf. Pupil özellikleri - dilate/piknotik/beyaz vb. Göz kaslarının özellikleri – doğal/kanamalı vb. Tümörün boyutları, yerleşim yeri, kalsifikasyon ve nekroz, kanama gibi genel özellikleri. ***Mikroskopi*** Tek/multipl odakta, endo/ekzofitik gelişen tümörün hücresel yapıtaşlarının tanımlanması. Diferansiyasyonunu belirtmek üzere Flexner-Wintersteiner ve Homer-Wright rozetleri, rozetçikler var/yok. Kalsifikasyon, nekroz, kanama var/yok. Choroid invazyonu yok/ var - unifokal/multifokal; yüzeyel/derin. Ön kamara yayılımı var/yok. Optik sinir invazyonu – yok/ var - prelaminer, lamina cribrosa içinde, retrolaminer, posteriyor rezeksiyon sınırında (cerrahi sınırda). Ekstraoküler yayılım var/yok. Retina ayrışması, iris neovaskülarizasyonu vb ikincil değişiklikler var/yok. Gönderilmişse başka orbital yapılarda ve lenf düğümlerinde tümör var/yok. İmmünohistokimyasal boyama uygulandıysa, her bir antikor ayrı ayrı belirtilmelidir. ***Raporlama***
i. Sağ, sol göz ii. Büyüme paterni - difüz, unifokal, multifokal; endo/ekzofitik iii. Diferansiyasyonu – kötü/iyi diferansiye; Flexner-Wintersteiner ve Homer-Wright rozetleri, rozetçikler var/yok iv. Choroid invazyonu yok/ var - unifokal/multifokal, yüzeyel/derin v. Ön kamara yayılımı var/yok vi. Optik sinir invazyonu – yok/ var - prelaminer, lamina cribrosa içinde, retrolaminer, posteriyor rezeksiyon sınırında vii. Optik sinir cerrahi sınırında tümör var/yok viii. Ekstraoküler yayılım var/yok ix. *Daha az önemli olmak kaydıyla*; nekroz varlığı ve derecesi; kalsifikasyon varlığı; retina ayrışması, iris neovaskülarizasyonu gibi gözdeki diğer değişiklikler. x. Gönderilmişse başka orbital yapılardaki ve lenf düğümlerinde tümör var/yok

PATOLOJİ MATERYAL GÖNDERME FORMU

Hasta Bilgileri	**Klinisyen Bilgileri (Sorumlu Uzman Dr.)**
Adı, Soyadı:	Adı, Soyadı:
Cinsiyeti:	İletişim Adresi:
Yaşı:	Tel:
Doğum tarihi:	
Vatandaşlık numarası:	
Kart numarası:	

İşlem tarihi:
Alınan doku:
Alınma şekli:
Klinik bilgi: Unilateral O Bilateral O
USG / MR bulguları:
Varsa diğer patoloji materyalleri:
Tedaviler:
Klinik ön tanı:

Patoloji protokol no:
Alınma tarihi:

Kaynakça

1. Ford AL, Mudhar HS, Farr R, Parsons MA. The ophthalmic pathology cut-up-Part 1: The enucleation and exenteration specimen. Current Diagnostic Pathology 11;284-290, 2005.

EWİNG SARKOMA TÜMÖR AİLESİ

(EWİNG SARKOMU / PERİFERAL PRİMİTİF NÖROEKTODERMAL TÜMÖR)

TANIM

Ewing Sarkomu ve Periferal Primitif Nöroektodermal Tümör (ES/pPNET) kemik ve yumuşak dokudan kaynaklanabilen malign küçük yuvarlak hücreli tümörlerdir. Bu iki tümör bazı ortak spesifik translokasyonlar gösterdiğinden idantik oldukları kabul edilmektedir. Ewing Sarkomu daha andiferansiye hücrelerden oluşurken, pPNET nöral diferansiasyon (nöritik uzantılar, Homer-Wright rozetleri) gösterir.

PROTOKOL

1. Yeterli Klinik Bilgi

A.Hasta ile ilgili bilgiler: ad, soyad, yaş, cinsiyet, protokol numarası, radyolojik bulgular vb.

B. Spesimen ile ilgili bilgiler: anatomik lokalizasyon, cerrahi işlem (multipl kor biyopsi, insizyonel biyopsi, eksizyonel biyopsi, rezeksiyon tipi (intralezyonel, marjinal, geniş, radikal), lenf nodu diseksiyonu

2. Spesimenin Transportu

Spesimen fiksatife konmadan ve mümkün olduğunca hızlı ve steril bir şekilde kurumamasına özen gösterilerek patoloji laboratuvarına ulaştırılmalıdır.

3. Makroskopik İnceleme

A. Makroskopik resim çekimi

B. Tarif: Spesimenin fiksatif içerisinde veya taze kabul edildiği, parça sayısı, niteliği (kor biyopsi, insizyon, eksizyon, rezeksiyon tipi), boyutlar, yumuşak doku-kemik-herhangibir organ içerip içermediği

C. Kemik içeren dokular için spesimen radyografisi

D. Anatomik oryantasyon

E. Tümör (tümör ile infiltre anatomik bölümler, boyut, renk, kıvam, nekroz, kalsifikasyon, cerrahi sınırlar ile olan ilişki) (bkz. 1. açıklama)

F. Cerrahi sınırlar (bkz. 1. açıklama)

G. Lenf nodları

4. Özel İncelemeler

- Elektron mikroskopi: taze doku-gluteraldehid
- Konvansiyonel sitogenetik: Taze doku- kültür sıvısı (RPRM)
- FISH: polilizin kaplı lam üzerine alınan en az 10 imprint -20 ºC de dondurulur.
- Moleküler tetkikler (RT-PCR): taze doku örneği -80ºC de dondurulur.
- FISH ve RT-PCR'yi parafin dokuda da çalışmak mümkündür .

5. Mikroskopi

A. Tümör (bkz. 2. açıklama)

- Cerrahi sınıra en yakın mesafe (bkz. 3. açıklama)
- Venöz/lenfatik damar invazyonu
- Nekroz yüzdesi (bkz. 4. açıklama)

B. Özel tetkik sonuçları (bkz. 5. açıklama)

C. Yorumlar (varsa frozen sonucu ile, hastadan gönderilen diğer spesimenler veya klinik bilgi ile korelasyon)

AÇIKLAMALAR

1. Örnekleme

- Bütün eksizyonel biyopsi veya rezeksiyon materyallerinde öncelikle spesimenin tümü cerrahi sınır mürekkebi ile işaretlenmelidir(oryantasyon bilgilerine göre farklı renkte mürekkepler kullanılabilir).

- Spesimene 0.5 cm aralıklarla kısa eksene paralel (transvers) kesitler atılarak topografik şema çıkarılır (resim 1). Laboratuvarın imkanları ve doku büyüklüğü gözönüne alınarak total örnekleme yapılması önerilir. Total örnekleme yapılamayan durumlarda alınan örnekler topografik şema üzerinde işaretlenir (resim 2). Cerrahi uç örneklemeleri, tümör bu sınırlara yakınsa diğer kesitlere dik olarak gerçekleştirilir ve kesit yüzüne yatırılır (resim 3). Tümör makroskopik olarak cerrahi uçlara uzaksa ilk atılan paralel kesit yüzeyine yatırılabilir (resim 2, A ve E kesitleri).

-Rezeksiyon kemik içeriyorsa klinik bilgiler ve spesimen radyografisi kullanılarak oryantasyon sağlandıktan sonra tüm spesimen cerrahi sınır mürekkebi ile işaretlenerek tercihen osteotom ile santral sagittal (uzun eksene paralel) bir kesit atılarak topografik şema çıkarılır. Laboratuvar koşulları uygunsa bir kesit yüzünün total takibi önerilir. Osteotom bulunmayan durumlarda yumuşak doku ve cerrahi sınır örneklemeleri yapılarak kemik kısım dekale bırakılır.

2. *Histolojik tip ve derecelendirme*

Bugün için ekstraossöz ve intraossöz ES/pPNET aynı biçimde tedavi edilmektedir, prognostik öneme sahip histolojik bir subtipleme yapılmamaktadır. ES/pPNET yüksek dereceli tümörlerdir.

3. *Cerrahi sınırlar*

Rezeksiyonun yeterliliğinin tayini en önemli prognostik göstergelerdendir. Yeni COG (Children's Oncology Group) ES/pPNET çalışmasında aşağıda yer alan cerrahi sınırlar yeterli sayılmıştır:

- Kemik cerrahi sınır: 2-5 cm
- Fascia, periost, intermüsküler septa: 2 mm
- Yağ dokusu, kas, medüller kemik: 5 mm

NOT: Eğer kemoterapiye yeterli yanıt alınamamışsa bu mesafelerin daha geniş tutulması önerilmektedir. Cerrahi sınır uzaklıkları yetersizse genellikle postoperatif olarak radyoterapi uygulanması gündeme gelmektedir.

4. *Kemoterapiye histolojik yanıtın değerlendirilmesi*

Osteosarkomlarda olduğu gibi ES/pPNET grubu tümörlerde de kemoterapiye yanıt en iyi klinik göstergelerden biridir. Childhood Cancer Group/Pediatric Oncology Group'un belirlediği histolojik derecelendirme aşağıda verilmiştir (1995).

Derece	Tanım	3 yıllık sürvi,%
I	tedaviye yanıt yok (0 nekroz)	30
IIA	%1-10 nekroz	30
IIB	%11-90 nekroz	49
III	%91-99 nekroz	73
IV	%100 nekroz	100

5. *Özel incelemeler*

- *İmmünohistokimya*: ES/pPNET grubu tümörlerin çok büyük bir çoğunluğu CD99 (MIC-2) ile membranöz paternde boyanma gösterir. Lenfoblastik Lenfoma/Lösemi, Rabdomyosarkoma, Dezmoplastik Küçük Yuvarlak Hücreli Tümör (DKYHT), Sinovyal Sarkoma, Soliter Fibröz Tümör, Ekstrarenal Malign Rabdoid Tümör, nöroendokrin tümörler, mezenşimal Kondrosarkoma

ve nadiren Nöroblastoma'da CD99 ile pozitivite gösterebilir ancak Sinovyal Sarkoma, DKYHT ve Lenfoblastik Lenfoma dışındaki tümörlerde bu boyanma membranöz değil, zayıf granüler ve intrasitoplazmik tarzdadır. CD99 mutlaka bir panel içerisinde kullanılmalıdır.

ES/pPNET için kullanılabilecek immün panel:

Kas belirteçleri: desmin, kas-spesifik aktin, myoD1, myogenin

Nöral belirteçler: S-100, NSE, CD57, sinaptofizin, NFP

Epitelyal belirteçler: PanCK (AE1-AE3), EMA, CK7

Lenfoid hücre belirteçleri: CD45, CD30, Tdt, T ve B hücre belirteçleri

FLI1 ES/pPNET için oldukça yüksek sensitiviteye sahip bir diğer belirteçdir. Ancak spesifisitesi daha düşük olup çeşitli vasküler tümörler ve Lenfoblastik Lenfoma ile de pozitivite gösterebilmektedir.

- Moleküler özellikler: Bugün için Ewing Tümör Ailesini tanımlayan ortak özellik EWS geninin ETS transkripsiyon faktör ailesi genlerinden biriyle oluşturduğu nonrandom translokasyonlardır. En sık gözlenen translokasyon t(11;22) (EWS-FLI1) olup olguların %90-95'inde mevcuttur. En sık gözlenen 2. translokasyon t(21;22) (EWS-ERG) olguların %5-10'unda gözlenir. Diğer translokasyonlar çok daha az gözlenmekte olup (t(7;22), t(17;22), t(2;22), t(1;22)) olguların % 1'inde saptanır. Bu translokasyonların hem tanısal hem prognostik (bkz. 6. açıklama) önemi olmasına karşın, ES/pPNET tanısı bu tekniklerin uygulanamadığı durumlarda da kesinlikle konulabilir, bir gereklilik değildir.

6. *Prognostik faktörler*

Ewing tümör grubu için en iyi prognostik göstergeler yaş, boyut, lokalizasyon ve evredir.

Faktör	İyi prognoz	Kötü prognoz
yaş	< 10y (HY % 69)	≥ 18y (HY % 44)
lokalizasyon	distal ekstremite (HY% 74)	pelvis (HY % 50)
boyut	< 8 cm (HY % 75)	≥ 8 cm (HY % 55)
evre	metastaz yok (HY % 70)	metastaz var (HY % 20)
postterapi histoloji	derece III-IV*	derece I, IIA, IIB*
EWS-FLI1 füzyon Transkripti	Tip 1	Tip 2

*Bkz. 4. açıklama

7. <u>Evreleme</u>

1. Aşağıda **kemik tümörleri** için AJCC/UICC TNM ve evre gruplaması verilmiştir (2002).

Primer Tümör

TX Primer tümör değerlendirilemiyor
T0 Primer tümör bulgusu yok
T1 En büyük tümör boyutu 8 cm veya bunun altında
T2 En büyük tümör boyutu 8 cm nin üstünde
T3 Primer kemik üzerinde birbiriyle ilişkisiz tümör odakları

Bölgesel lenf nodları

NX Değerlendirilemiyor
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1 Bölgesel lenf nodu metastazı

Uzak metastaz

MX Değerlendirilemiyor
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz
M1a Akciğer
M1b Diğer uzak bölgeler

Evre Gruplaması

Evre IA	T1	N0, NX	M0	Düşük dereceli tümör*
Evre IB	T2	N0, NX	M0	Düşük dereceli tümör*
Evre IIA	T1	N0, NX	M0	Yüksek dereceli tümör
Evre IIB	T2	N0, NX	M0	Yüksek dereceli tümör
Evre III	T3	N0, NX	M0	herhangi dereceli tümör
Evre IVA	hhº T	N0, NX	M1a	herhangi dereceli tümör
Evre IVB	hh T	N1	hh M	herhangi dereceli tümör
	hh T	hh N	M1b	herhangi dereceli tümör

* ES/pPnet yüksek dereceli tümörler olduğundan evre IA ve IB bu tümörler için gruplamada yer almaz.
º herhangi

2. **Yumuşak dokular** için uygulanan AJCC/UICC TNM evreleme sistemi aşağıda verilmiştir (2002):

Primer Tümör

TX Primer tümör değerlendirilemiyor
T0 Primer tümör bulgusu yok
T1 En büyük çap 5 cm veya altında
T1a Yüzeyel tümör*
T1b Derin tümör*
T2 En büyük çapı 5 cm den büyük
T2a Yüzeyel tümör*
T2b Derin tümör*

*Yüzeyel tümörler tamamen yüzeyel fasyanın üzerinde yerleşimlidir. Derin tümörler tamamen yüzeyel fasyanın altındadır ya da fasyayıda infiltre eder. Retroperitoneal, mediastinal ve pelvik sarkomalar derin tümör kabul edilirler.

Bölgesel lenf nodları

NX Değerlendirilemiyor
N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1 Bölgesel lenf nodu metastazı

Uzak metastaz

MX Değerlendirilemiyor
M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz

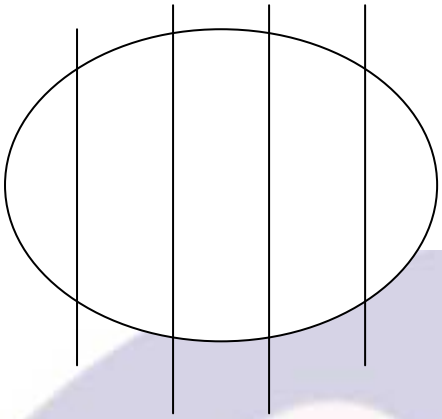
Evre Gruplaması

Evre IA	T1a	N0, NX	M0	Düşük dereceli tümör*
	T1b	N0, NX	M0	Düşük dereceli tümör*
Evre IB	T2a	N0, NX	M0	Düşük dereceli tümör*
	T2ab	N0, NX	M0	Düşük dereceli tümör*
Evre IIA	T1a	N0, NX	M0	Yüksek dereceli tümör
	T1b	N0, NX	M0	Yüksek dereceli tümör
Evre IIB	T2a	N0, NX	M0	Yüksek dereceli tümör
Evre III	T2b	N0, NX	M0	herhangi dereceli tümör
Evre IV	hhº T	N1	M0	herhangi dereceli tümör
	hh T	hh N	M1	herhangi dereceli tümör

* ES/pPnet yüksek dereceli tümörler olduğundan evre IA ve IB bu tümörler için gruplamada yer almaz.

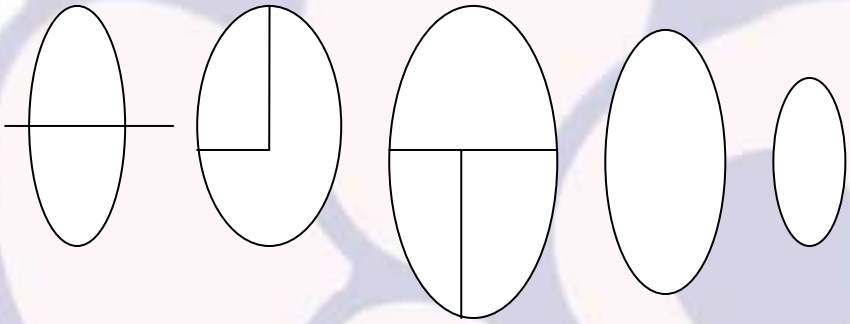
º herhangi

Resim 1



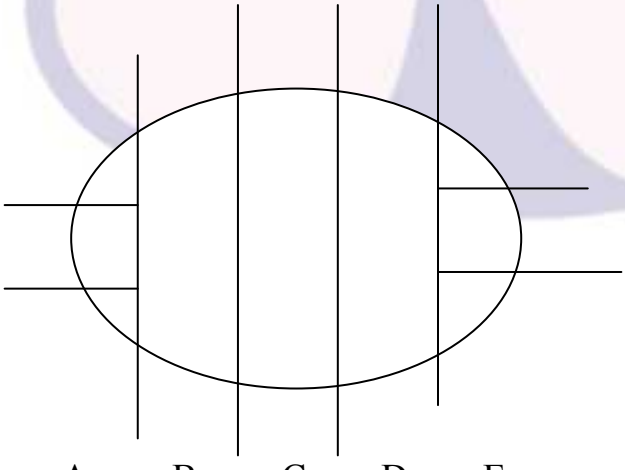
A B C D E

Resim 2



A B C D E

Resim 3



A B C D E

8. *Kaynaklar*

1. Carpentieri DF, Qualman SJ, Bowen J, Krausz T, Marchevsky A et al. Protocol for the examination of specimens from pediatric and adult patients with osseous and extraosseous Ewing Sarcoma family of tumors, including peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor and Ewing Sarcoma. Arch Pathol Lab Med 2005.Vol 129, p866-873.
2. Abdul-Karim FA, Bauer T, Kılpatrick SE, Raymond KA, Siegal GP et al. Recommendations for the reporting of bone tumors. Human Pathology 2004. Vol 35, No 10, p1173-1178.
3. Khoury JD. Ewing Sarcoma family of tumors. Adv anat pathol 2005. Vol 12, No 4, p212-220.

RABDOMYOSARKOM

Genel Özellikler

Rabdomyosarkom, çocuklarda en sık görülen yumuşak doku sarkomudur. Çocukluk çağı malignitelerinin %5-8'ini oluşturur. Embriyonal mezenkimden kaynaklanan ve çizgili kasa farklılaşma potansiyeli gösteren malign bir tümördür, ancak çizgili kas olmayan yerlerde de görülür. Primer yerleşim bölgeleri:

Baş boyun	% 40
Orbita	% 10
Parameningeal	% 20 (nazofarenks, nazal boşluklar, paranazal sinüsler, orta kulak, mastoid, infratemporal ve pterygopalatin fossa)
Diğer baş boyun bölgeleri	% 10
Genitoüriner bölge	% 20
Mesane, prostat	% 12
Paratestiküler	% 6
Vajen, uterus	% 2
Ekstremite	% 20
Gövde	% 10
Diğer	% 10

Patoloji laboratuarına gönderilecek materyaller, mutlaka aşağıdaki koşullar sağlanarak gönderilmelidir.

- Materyal uygun bir kap içerisine konmalıdır. Bu kap, ağzı geniş, sıvı sızdırmaz özellikte, materyalin en az 10 katı hacme sahip olmalıdır.
- Kap üzerine hasta kimliğinin veya kodlamasının açık ve silinmez şekilde yazıldığı bir etiket konmalıdır.
- Materyal taze gönderilmiyorsa, dokunun 10 kat hacminde %10'luk tamponlu formalin konmalıdır.
- Materyal, bir istem kağıdı doldurularak gönderilmelidir.
  İstem kağıdında aşağıdaki bilgiler mutlaka yer almalıdır;
  a. Hasta adı soyadı,
  b. Yaşı, cinsi

c. Protokol numarası,
d. Materyalin alınma amacı
    i. Tanısal biopsi,
    ii. Tümör rezeksiyonu veya tümör bölgesi re-rezeksiyonu
    iii. Tedavi amaçlı cerrahi
e. Yeterli klinik öykü (hastalığı ile ilişkili önceki tanıları, tedavi gördü ise [radyoterapi, kemoterapi, MAB, intrakaviter tedavi, operasyon] ayrıntıları, görüntüleme bulguları, biyokimyasal bulgular), klinik tanı,
f. Operasyon gözlemleri,
g. Materyalin anatomik yerleşimi,
h. Materyalin alınma şekli-yöntemi,
i. Materyalin alındığı tarih,
j. Sorumlu uzmanın adı, iletişim telefonu, imza ve kaşesi.

- Materyalde yer alan tüm anatomik oluşumlar belirtilmelidir.
- Lenf diseksiyonu yapıldı ise ayrı bir kapta gönderilmelidir.
- Birden fazla materyal var ve ayrı kaplarda gönderiliyorsa, her bir kapta hasta kimliği bilgileri ve doku kimliği yer almalıdır.
- Tüm dokular (aksi yönde ortak bir protokol oluşturulmadı ise) kesilmeden bütün olarak gönderilmelidir.
- Standart dışı alınan parçaların ne olduğu ve neden alındığı mutlaka belirtilmelidir.
- Materyalde, standart dışı cerrahi sınır gibi değerlendirilmesi istenen bir bölge-oluşum varsa, hem materyal üzerinde işaretlenmeli, hem raporda bu belirtilmeli, hem de sözel olarak patolog uyarılmalıdır.
- Oryantasyon sağlanması gereken materyallerde, materyalin superior yüzünün kısa ve lateral yüzünün uzun bir iplikle işaretlenmesi, materyalin 6 yüzününde belirlenmesini sağlayacaktır.

Makroskopik İnceleme

1. Makroskopik resim çekimi
2. Tarif: Spesimenin fiksatif içerisinde veya taze kabul edildiği, parça sayısı, niteliği (kor biyopsi, insizyon, eksizyon, rezeksiyon tipi), boyutlar, yumuşak doku-kemik-herhangi bir organ içerip içermediği
3. Anatomik oryantasyon
4. Örnekleme:

- Bütün eksizyonel biyopsi veya rezeksiyon materyallerinde öncelikle spesimenin tümü cerrahi sınır mürekkebi ile işaretlenmelidir (oryantasyon bilgilerine göre farklı renkte mürekkepler kullanılabilir).
- Spesimene 0.5 cm aralıklarla kısa eksene paralel (transvers) kesitler atılarak topografik şema çıkarılır (resim 1). Laboratuvarın imkanları ve doku büyüklüğü gözönüne alınarak total örnekleme yapılması önerilir. Total örnekleme yapılamayan durumlarda alınan örnekler topografik şema üzerinde işaretlenir (resim 2).
-Rezeksiyon kemik içeriyorsa klinik bilgiler ve spesimen radyografisi kullanılarak oryantasyon sağlandıktan sonra tüm spesimen cerrahi sınır mürekkebi ile işaretlenerek tercihen osteotom ile santral sagittal (uzun eksene paralel) bir kesit atılarak topografik şema çıkarılır. Laboratuvar koşulları uygunsa bir kesit yüzünün total takibi önerilir. Osteotom bulunmayan durumlarda yumuşak doku ve cerrahi sınır örneklemeleri yapılarak kemik kısım dekale bırakılır.

5. Tümör ile infiltre anatomik bölümler, boyut, renk, kıvam, nekroz, kalsifikasyon, cerrahi sınırlar ile olan ilişki
6. Cerrahi sınır örneklemesi: Tümör bu sınırlara yakınsa diğer kesitlere dik olarak gerçekleştirilir ve kesit yüzüne yatırılır (resim 3). Tümör makroskopik olarak cerrahi uçlara uzaksa ilk atılan paralel kesit yüzeyine yatırılabilir (resim 2, A ve E kesitleri).
7. Lenf nodları

Mikroskopik İnceleme

- Histolojik tiplendirmede **International Classification of RMS (ICR)-1994** sınıflandırması kullanılmalıdır. **(Tablo 1)**
- Rabdomyosarkomların prognostik sınıflaması için **International Classification of RMS (ICR)-1994** sınıflandırması kullanılmalıdır. **(Tablo 2)**
- Evrelemede en güncel TNM sistemi kullanılmalı ve kullanılan sistem yılı belirtilmelidir. Bölgesel lenfadenektomi materyalinde 8'den fazla lenf nodu olması beklenir. Ancak, daha az sayıda lenf nodu diseke edilse dahi, metastaz yoksa TNM'ye göre N0 olarak evrelendirilir. **(Tablo 3)**

Özel incelemeler

İmmünohistokimya: Desmin, myoD1, myogenin, MRF4, myf5, kasa özgün aktin.

Moleküler özellikler: Alveolar rabdomyosarkomlu hastaların çoğunda iki translokasyon saptanmıştır:

- 1. t(2;13)(q35;q14) sonucunda FKHR-PAX3 füzyon ürünü oluşur,
- 2. t(1;13)(q36;q14) sonucunda FKHR-PAX7 füzyon ürünü oluşur.

  Bu iki translokasyonlu olguların prognozunun dfiğerlerine göre daha iyi olduğu bildirilmiştir.
- Embriyonal rabdomyosarkomda 11p15 lokusunda heterozigosite kaybı saptanmıştır.
- DNA miktarının embriyonal rabdomyosarkomlarda diploid-hiperdiploid, alveolar rabdomyosarkomlarda ise tetraploid olduğu saptanmıştır.

Prognostik faktörler:

Metastaz varlığı, evre, yerleşim yeri, histolojik alt tip, ilk tedaviye yanıt ve yaş prognostik faktörlerdir:

- Alveolar tip ve andiferaransiye sarkom kötü gidişlidir.
- Orbital ve paratestiküler yerleşimli tümörlerde prognoz çok iyidir. Ekstremitede yerleşim gösteren tümörlerde prognoz çok kötüdür.
- 1-9 yaş arası çocuklarda prognoz 1 yaş altı ve 10 yaş üzeri çocuklara göre daha iyidir.

Tablo 1: Rabdomyosarkom Histolojik Sınıflama; International Classification of RMS (ICR)-1994

1. Embryonal RMS:
   - Botryoid RMS **(iyi prognoz)**
   - Spindle cell RMS **(iyi prognoz)**
   - Embryonal RMS; NOS **(orta prognoz)**
2. Alveolar RMS: **(kötü prognoz)**
   - Konvansiyonal
   - Solid
   - Mikst
3. Andiferansiye sarkom **(kötü prognoz)**
4. Rabdoid özellikler gösteren RMS

** WHO sınıflamasında embriyonal rabdomyosarkom sınıfına anaplastik RMS eklenmiştir.*

Tablo 2: Rabdomyosarkom Histolojik Sınıflama; International Classification of RMS (ICR)-1994

I. İyi prognoz

- Botryoid RMS
- Spindle hücreli RMS

II. Orta prognoz:

- Embryonal RMS; NOS

III. Kötü prognoz:

- Alveolar RMS
- Andiferansiye sarkom

IV. Prognozu belirlenemeyen RMS:

-Rabdoid özellikler gösteren RMS

Tablo 3: TNM evrelemesi.

T-Primer Tümör

TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
T1	Kaynaklandığı bölgede sınırlı tümör
T2	Kaynaklandığı bölgeyi aşmış tümör
T2a	En büyük çap 5 cm veya altında
T2b	En büyük çapı 5 cm den büyük

N-Bölgesel lenf düğümleri

NX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf düğümü metastazı yok
N1	Bölgesel lenf düğümü metastazı var

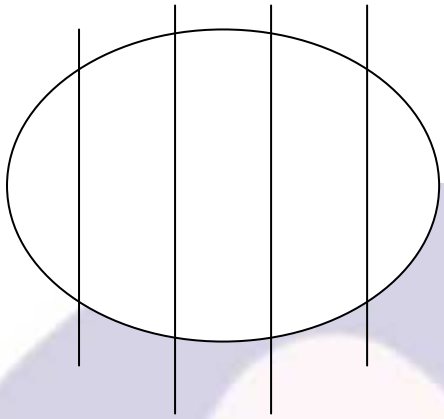
M-Uzak metastaz

MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Evreleme gruplaması

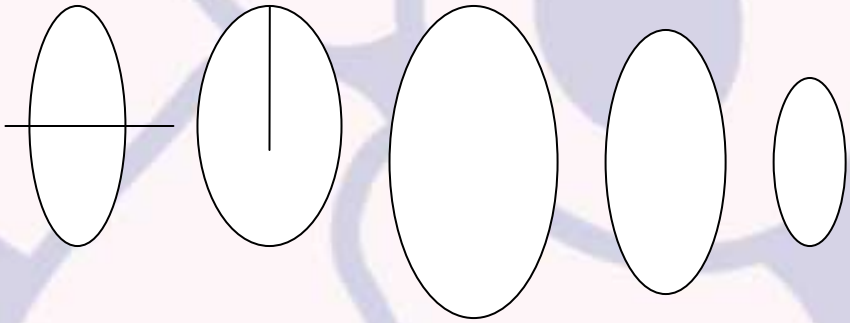
Evre I	T1a/b	N0	M0
Evre II	T2a/b	N0	M0
Evre III	$T_{1/2}$ a/b	N1	M0
Evre IV	$T_{1/2}$ a/b	N0, N1	M1

Resim 1



Resim 2

SHAPE * MERGEFORMAT



HİRSCHSPRUNG HASTALIĞI

GENEL ÖZELLİKLER

Hirschsprung hastalığı barsak gelişimi sırasında innervasyon ile ilgili gelişimde duraklama olması ile karakterize 10.000 doğumda 1 görülen bir hastalıktır.

Tedavide temel amaç barsağa işlevini kazandırmaktır. Bu nedenle rezeksiyon gerekebilir. Ancak kesin tanı amaçlı endoskopik "suction" biyopsiler ve operasyon sırasında "Frozen" çalışılması kaçınılmazdır. Patolojik incelemeden beklenen örneklemelerde gangliyon hücresinin var ve yok olduğu alanların belirlenmesidir.

Biyopsiler Pectinate çizginin en az 2 cm proksimalinden alınmalıdır. Pek çok merkezde 1-3 ve 5 cm proksimalinden olmak üzere 3 farklı düzeyden ikişer örnek alınır. Küçük örnek Frozen inceleme ve yapılıyorsa/gerekirse asetil kolin esteraz boyaması içindir. Büyük örnek rutin tespit ve takip işlemi için kullanılır. Bu örneklerde "gangliyon hücresi yok" denilebilmesi için *en az 100 seri kesitin* incelenmesi gerekir.

Operasyon sırasındaki Frozen çalışmalarında örnek barsak kas dokusudur. Virgül şeklinde, her iki kas tabakası da görülebilecek biçimde oryante edilmelidir. Son karar için en az 30 kesit (seri veya 10'luk seriler halinde derin kesit olarak) incelenmesinde yarar vardır. Örneğin gönderildiği düzeyin tecrübeli bir cerrah tarafından yorumu önemlidir, mutlaka patoloğa bildirilmelidir. Bu durumda histomorfolojik bulguyu yorumlamak ve gerekirse daha derin kesit incelemek kararı daha kolay verilir.

Duhamel operasyonu ile çıkarılan barsak segmenti hem agangliyonik hem de gangliyonik segmentleri içermektedir. Burada patoloğun esas görevi bu segmentlerin her birinin tam uzunluğunu belirlemektir. Ayrıca Frozen örnekleme alanları belli olduğundan Frozen kararının sınaması da yapılabilecektir. Burada asıl olarak Duhamel operasyonu sonrasındaki rezeksiyon materyalinin incelenmesi anlatılacaktır.

Bazen Hirschsprung hastalığı operasyonu 2 aşamalı olarak gerçekleşir. Bu taktirde barsak rezeksiyonu ile beraber kolostomi rezeksiyon spesmeni de gönderilir. Bu kılavuzda kolostomi spesmeni incelemesi de yer alacaktır.

Patoloji laboratuvarına gönderilecek spesmenler;

1. Bir istem kağıdı doldurularak gönderilmelidir.
2. İstem kağıdında aşağıdaki bilgiler mutlaka yer almalıdır;
    k. Hasta adı soyadı,
    l. Yaşı, cinsi
    m. Protokol numarası,

n. Materyalin alınma amacı;
    i. Tanısal biopsi – ör. Rektumun 3. cm den
    ii. Frozen – ör. gangliyonik sigmoid kolon
    iii. Tedavi amaçlı cerrahi – ör. Duhamel + kolostomi rezeksiyonu
o. Yeterli klinik öykü (hastalığı ile ilişkili klinik veriler, ailevi özellikler, görüntüleme bulguları, biyokimyasal bulgular), klinik tanı,
p. Operasyon gözlemleri,
q. Materyalin anatomik yerleşimi,
r. Materyalin alınma şekli-yöntemi,
s. Materyalin alındığı tarih,
t. Sorumlu uzmanın adı, iletişim telefonu, imza ve kaşesi.

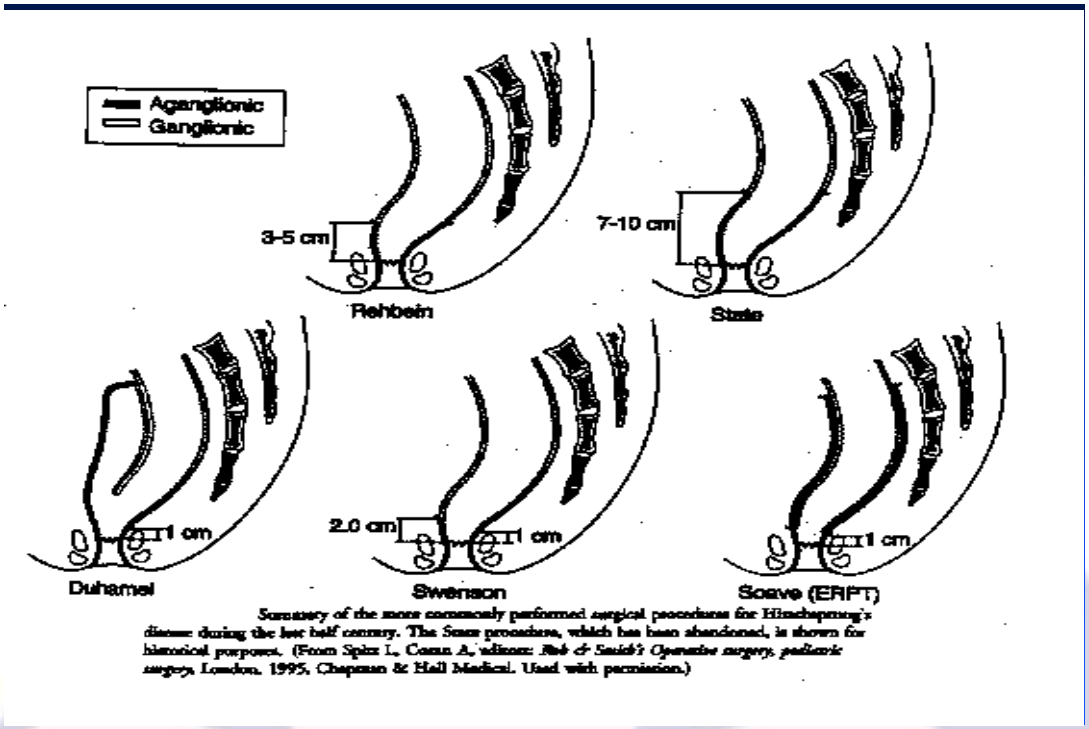
3. Materyalde yer alan tüm anatomik oluşumlar belirtilmelidir.
4. Sıklıkla Duhamel operasyonları mesai saati dışında sonuçlanmaktadır. Bu taktirde rezeksiyon spesmeninin boyutuna uygun büyüklük ve hacimde; ideal olarak 10 misli %10 luk formaldehit içerecek bir kaba konulmalıdır. (Bu taktirde Asetil kolin esteraz incelemesinin yapılamayacağı ve bu teknik için kontrol dokusu alınıp saklanamayacağı bilinmelidir)
5. Birden fazla materyal var ve ayrı kaplarda gönderiliyorsa, her bir kapta hasta kimliği bilgileri ve doku kimliği yer almalıdır.
6. Tüm dokular (aksi yönde ortak bir protokol oluşturulmadı ise) kesilmeden bütün olarak gönderilmelidir (Materyalin açılması, kesilmesi, materyalden bir kısmının başka bir patoloji merkezine gönderilmesi tanı yanlışlığı veya eksikliğine neden olabilir ve bu yasal sorumluluk doğurabilir).
7. Standart dışı alınan parçaların ne olduğu ve neden alındığı mutlaka belirtilmelidir.
8. Materyalde, standart dışı cerrahi sınır gibi değerlendirilmesi istenen bir bölge-oluşum varsa, hem materyal üzerinde işaretlenmeli, hem raporda bu belirtilmeli, hem de sözel olarak patolog uyarılmalıdır.
9. Oryantasyon sağlanması gereken barsak rezeksiyon materyallerinde proksimal ucun bir iplikle işaretlenmesi yeterlidir.

BARSAK REZEKSİYONU

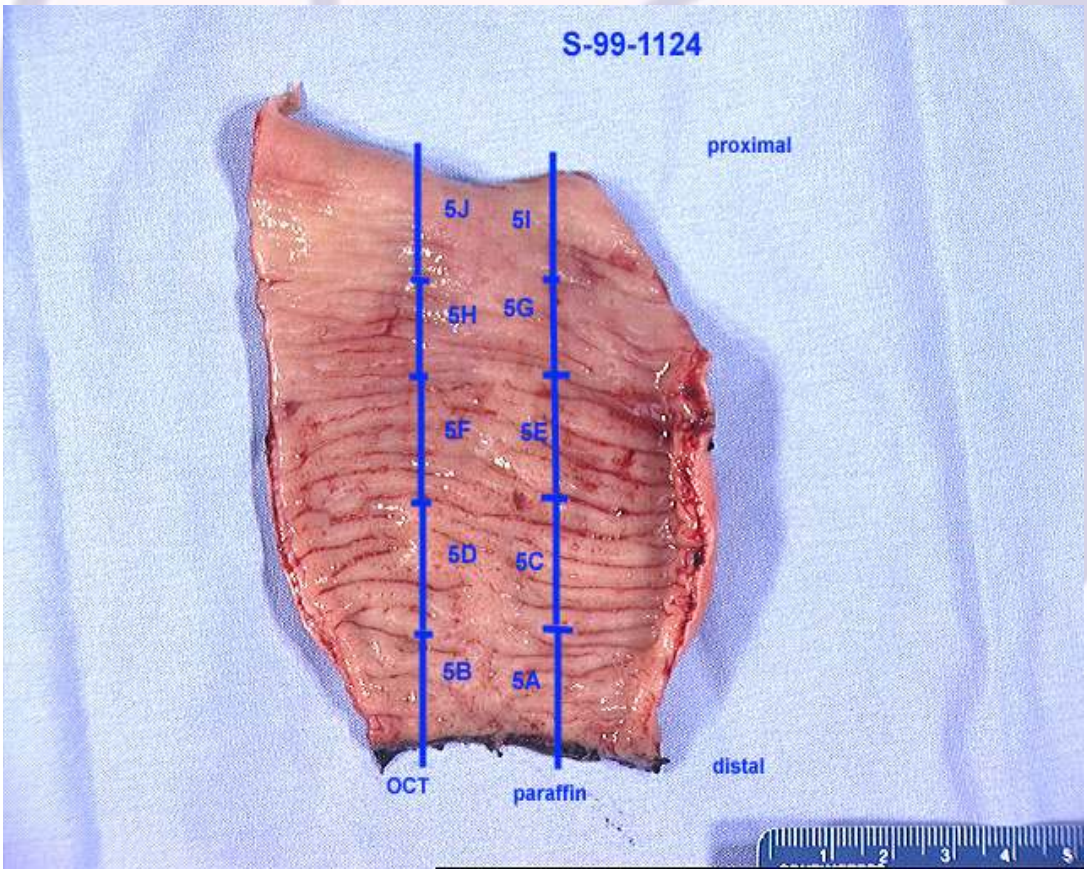
Materyal, patoloji laboratuarına kesinlikle açılmadan ve taze gönderilmelidir. Hemen gönderilemiyorsa, *bir kaç saat içinde* buzdolabında (+4 ^{0}C'de) saklanmalıdır. Bu olanaklar yok ise, patolog ve pediatrik cerrah bir araya gelip, gönderilme koşullarına birlikte karar vermelidir.

MAKROSKOPİ

1. Barsak segmentinin uzunluğu, proksimal ve distal cerrahi sınırdaki çapı belirlenir. Dilate ve dar çaplı segmentlerin uzunluğu bildirilir. Lümen antimezenterik kenardan açılarak mukoza incelenir.
2. Yapılıyorsa, spesifik çalışmalar için (ör. asetil kolin esteraz boyaması için kontrol dokusu olarak) barsaktan gangliyonik ve agangliyonik olduğu bilinen kısımlardan, tam kat olarak taze doku örneği alınıp sıvı nitrojende dondurulur.
3. Fotoğraf çekildikten sonra tespite (%10'luk tamponlu formalinde, 24 saat) bırakılır.
4. Tanı amaçlı örneklemeler için barsaktan tam kat olarak boylu boyunca bir şerit çıkarılır. Distal ucu işaretlenir. Rulo haline getirilerek tek kasette, tek kaset için fazla ise gene distal uçların işaretlenmesi kaydıyla teker teker kodlanan gerekli sayıdaki kasette takibe alınır. Gömme açısından rulo yapılması laboratuvar koşullarına uygun değil ise 1,5 cm uzunluğundaki şeritler, sırası ile kodlanarak ve distal uçları işaretlenerek farklı kasetlerde takibe alınır. (*Her kasete 3 şerit konmasında sakınca yoktur ancak her birinin distali işaretlenmiş olmalıdır*)
5. Mezenterde lenf düğümü aranır ve bulunanlar takibe alınır.
6. Spesimen apendiks içeriyorsa mutlaka örneklenmelidir.
7. Spesmen ileo-çekal valv alanını içeriyorsa çekum ve ileo-çekal valv alanından birkaç şerit çıkarmak gerekir. Çünkü bu alanda nöral göç ışınsal yayılarak gerçekleşmektedir. Bu göç özelliklerini belirlemek önemlidir.
8. Ayrıca gönderilmiş kolostomi spesmeni varsa tanımlanır. Genellikle Duhamel operasyonuna eşlik eden kolostomiler çift ağızlıdır. Hem distal hem proksimal ağızdan internal uçları da içerecek şekilde bir şerit çıkarılır ve ayrı kasetlerde kodlanarak örneklenir. Spesmen, her iki mukozal ucun tek kasette temsil edilmesine olanak tanımayacak kadar uzunsa internal ve eksternal mukozal ağızlar ayrı kasetlerde kodlanarak örneklenir. Nadiren tek lümenli kolostomi spesmeni gönderilirse stoma özelliklerini belirlemek için mukoza-deri bileşim ağzından ve internal ağızdan tam kat doku örneklenir.



Summary of the most commonly performed surgical procedures for Hirschsprung's disease during the last half century. The State procedure, which has been abandoned, is shown for historical purposes. (From Spitz L, Coran A, editors: *Rob & Smith's Operative surgery, pediatric surgery*, London, 1995, Chapman & Hall Medical. Used with permission.)



Resim

İnceleme tamamlandıktan sonra gangliyonik, transisyonel ve agangliyonik segmentler belirtilmelidir.

MİKROSKOPİ

1- Rezeke barsak segmentinde gangliyon hücrelerinin gözlendiği ve gözlenmediği barsak segmentleri anatomik olarak ve uzunluk olarak tanımlanır. Gangliyonik segmentte Transisyonel "geçiş" zonu olabilecek kısım varsa tanımlanır ve uzunluğu bildirilir.
2- Asetilkolin esteraz histokimyasal çalışması yapıldı ise sonuçları bildirilir.
3- Hirschsprung hastalığı etyolojisinde başta viral olmak üzere enfeksiyonlar rol oynadığı için bu açıdan morfolojik bulgu bulunup bulunmadığı yazılır.
4- Kolostomi örnekleri gerek gangliyon hücreleri varlığı açısından gerekse mukozal özellikleri açısından değerlendirilir. Önceki operasyona ait bulgu varsa (ör. Yabancı cisim granulomları) bildirilir.
5- Operasyon sırasında Frozen çalışması yapılmışsa hem Frozen hem de Frozendan arta kalan doku tanıları bildirilir.

Kaynakça

1. Dasgupta R, Langer C.Hirschsprung disease. Current problems in surgery.41(12):949-988, 2004
2. Coffin C.Pediatric surgical pathology:Pitfalls and strategies for error prevention.Arch Pathol Lab Med.130(5):610-612, 2005
3. Kapur R.Can we stop looking? Immunohistochemistry and the diagnosis of Hirschsprung disease. Am J Clin Pathol.126:9-12,2006
4. Karim S, Hession C,Marconi S,Gang D,Otis C. The identification of ganglion cells in Hirschsprung disease by the immunohistochemical detection of ret oncoprotein. Am J Clin Pathol.126:49-54,2006

ÇÖLYAK HASTALIĞI
(GLUTEN SENSİTİF ENTEROPATİ, ÇÖLYAK SPRUE)

Çölyak hastalığı (ÇH) en sık gözlenen malabsorbsiyon nedenidir. Genetik olarak yatkın kişilerde bazı tohum proteinlerin (özellikle buğday ununda bulunan gliadin) sindirimine karşı toleranssızlıkla ortaya çıkan daha çok otoimmün olarak kabul edilen bir hastalıktır. Hastalık ilk 3 yaşta en yüksek insidansa sahip olup, ikinci piki 20-40 yaş arası erişkinlerde yapar.

TANI

Çölyak Hastalığına spesifik bulgu yoktur. İnce barsak biyopsisi tanıda halen altın anahtar olup, tanı için birçok parametrenin birlikte değerlendirilmesi gerekir.

- Klinik öykü ve yakınmalar
- Serolojik testler (tTG, EMA, AGA)
- Proksimal ince barsağın histolojik olarak değerlendirilmesi
- Glutensiz diyete klinik ve histolojik yanıt
- ÇH'nı taklit eden diğer patolojilerin ekarte edilmesi

İNCE BARSAK BİYOPSİSİNİN ELE ALINIŞI

1) Optimal ince barsak değerlendirmesi patolog ve endoskopist arasındaki iyi iletişimle başlar. Materyal kabul sırasında klinik ve endoskopik bilgi ve bulgular ile yazılı endoskopi rapor örneği istenmelidir.
2) Distal duodenumdan en az 2 tercihen 4 biyopsi alınması uygundur. Serolojik titreler düşükse, semptomlar minimalse 8 biyopsiye kadar alınabilir. Nonspesifik duodenitisi ekarte edebilmek için duodenumun ilk kısmından biyopsi alınmaması veya alındıysa lokalizasyonun belirtilmesi kritiktir.
3) Biyopsiler %10'luk tamponlu formalin içerisine alınır.
4) Alınan örnekler mukozal yüzeye 90□ açıyla yatırılmalıdır. Çoğu merkezde en iyi oryantasyon deneyimli histopatoloji teknisyenleri ve çıplak gözle yapılmaktadır. Bazen mercek kullanılması yararlı olabilir. Bir kasette en fazla 2 biyopsinin alınması önerilir; aynı kutuda ikiden fazla materyal bulunuyorsa birden fazla kasete bölünmesi önerilir.
5) Biyopsilerin eozinle boyanması histopatoloji teknisyenine yardımcı olur. Biyopsiler ıslak filtre kağıtları içinde katlanarak takibe alınmalıdır.

BİYOPSİ BULGULARI

1) ÇH genel olarak ince barsağa ait diffüz bir proses olarak kabul edilse de, yama tarzında histolojik değişiklikler de oluşturabilir. Bu nedenle biyopsilerin yeterli sayıda, büyüklükte ve oryantasyonda olmaları önemlidir.
2) ÇH tanısında biyopsi bulguları destekleyicidir ancak patognomonik değildir, bu nedenle klinik korelasyon ve serolojinin bilinmesi çok önemlidir. ÇH ile benzer histopatolojik bulgular (villöz atrofi±mukozal inflamasyon) sergileyebilecek belli başlı hastalıklar ve ayırıcı noktaları aşağıda listelenmiştir:
   - Besin allerjisi (inek sütü, yumurta) : artmış eozinofiller, astım, atopi gibi diğer alerji bulguları
   - Helikobakter Pilori duodeniti: akut inflamasyon, mukozal erozyon
   - İnflamatuar Barsak Hastalığı: fokal aktif inflamasyon, aftöz ülserler, granülom
   - Otoimmün Enteropati: artmış kriptik apoptoz
   - Postinfeksiyöz enteropati: normal İEL sayıları
   - 'Common variable immunodeficiency': plazma hücre yokluğu, belirgin lenfoid hiperplazi

3) Villus/Kript oranı incelenirken ardı ardına 4 parmaksı villusun paralel ve nontanjansiyel gözlenebildiği alanlar aranmalıdır. Bloktan bu amaçla seviyeli kesitler yaptırılabilir. Normal villus/kript oranları genel olarak 2.5-5/1 aralığındadır. Çocuklarda bu oran 2/1'e kadar düşebilmektedir.

4) Uygun klinik bağlamda histopatolojik raporlamada orijinal Marsh klasifikasyonu uygulanabilir*(1992):

	İEL* + mukozal inflamasyon	Kriptler	Villuslar
Tip 1 (infiltratif lezyon)	artmış	normal	normal
Tip 2 (hiperplastik lezyon)	artmış	hiperplastik	normal
Tip 3 (destrüktif lezyon)	artmış	hiperplastik	atrofik
Tip 4 (atrofik lezyon)	azalmış	hipoplastik	atrofik

* 1999'da Obenhuber ve 2005'te Corazza ve Villanaci tarafından yeni modifiye Marsh klasifikasyonları önerilmişse de hiçbiri pratikte daha basit uygulanabilir görünmemektedir.
*İntraepitelyal lenfositoz eşiği 1992 ve 1999 klasifikasyonlarında 40/100 epitel hücresi olarak görünmektedir. Bugün bu eşik H-E preparatlarda 20/100'e kadar düşmüştür. CD3 uygulandığında 25/100 olarak kabul edilmektedir.

RAPORLAMADA DİKKAT EDİLMESİ GEREKENLER

1) Rapor seroloji ve klinik bulgular ÇH'ı ile uyumlu olmadığı sürece deskriptif olmalıdır. Tanı deskriptif verilir ve yorumda muhtemel tanı veya ayırıcı tanılar belirtilir.

2) Biyopsi bölgesi, sayısı, mukozal yapısal değişiklikler [villus yapısı (villus/kript oranı), kript hiperplazisi, epitelyal bazal membran kalınlaşması, goblet hücre sayısında azalma], mukozal inflamasyon (İEL, lamina propria inflamasyonunun tipi ve derecesi) ve enterosit değişiklikleri (küboidal morfoloji, bazal nükleer oryantasyon kaybı, sitoplazmik vakuoller) belirtilmelidir.

3) Uygun klinik bağlamda Marsh klasifikasyonuna göre tiplendirme yapılabilir.

4) Patolog yorumda serolojik test ve takip biyopsisi önerebilir.

Karaciğerin Metabolik Hastalıkları

Karaciğer biyopsisi metabolik hastalıkların bazılarında tanı koydurucu, birçoğunda ise yol göstericidir. Biyopsi öncesi, dokunun uygun olarak değerlendirilebilmesi için hastanın klinik bulguları ve ayırıcı tanılar mutlaka patolog ile tartışılmalıdır. Özel bazı boyalar ve incelemeler için genellikle taze dondurulmuş doku gerekir. Alfa-1-antitripsin eksikliği, glikojen depo hastalığı tip IV, Wilson hastalığı, Gaucher hastalığı, Niemann-Pick hastalığı ve Wolman hastalığı gibi durumlarda karaciğer biyopsisi ile tanı konulabilir. Glikojen depo hastalığı tip I ve tip III, herediter tirozinemi, mitokondriyal solunum zincir bozuklukları gibi hastalıklarda ise biyopsi sadece yol gösterici olur.

Tanı:

Metabolik hastalık tanısı koymak için nadiren karaciğer biyopsisine gerek duyulur. Eğer klinikte metabolik hastalık şüphesi varsa, tanı koymak için genellikle daha az invaziv yöntemler kullanılır. Özellikle son yıllarda biyokimyasal ve moleküler tekniklerin gelişip yaygınlaşması ile bu gereksinim daha da azalmıştır. Metabolik hastalıklarda birkaç durumda karaciğer biyopsisi yapılmaktadır:

1- Klinik gidiş atipik ise karaciğer biyopsisi bir metabolik hastalık şüphesini ortaya atabilir veya var olan şüpheyi doğrulayabilir.

2- Bilinen bir hastalıkta karaciğer tutulumunu belirlemek, veya

3- Hastalığın seyrini izlemek ve tedaviye yanıtını değerlendirmek için karaciğer biyopsisi yapılabilir.

Patoloji laboratuarına karaciğer biyopsisi, mutlaka aşağıdaki koşullar sağlanarak gönderilmelidir:

- Karaciğer biyopsisine karar verirken, dokunun en iyi şekilde değerlendirilebilmesi için, klinikte düşünülen tanıya yönelik olarak, uygun koşullarda alınmasına ve patoloji laboratuarına ulaştırılmasına dikkat edilmelidir. Bunun için biyopsi öncesi hastanın klinik bulguları ve ayırıcı tanıların klinisyen ve patolog tarafından tartışılması çok önemlidir.
- Metabolik hastalık düşünülen durumlarda, tanıya yönelik uygun histokimyasal ve/veya enzimatik boyaların yapılabilmesi için genellikle taze, yani tesbit edilmemiş doku kullanılır. Bunun için dokunun serum fizyolojikle hafifçe nemlendirilmiş gazlı bez içinde, en kısa sürede patoloji laboratuarına ulaştırılması gerekir.

- Mitokondriyal hastalık tanısı için yapılan oksidatif enzim boyaları sadece taze dondurulmuş karaciğer dokusundan hazırlanan kesitlere uygulanabilir.
- Hepatositlerdeki yağlanmayı gösterebilmek için yapılan yağ boyası (Oil-red-O) dondurulmuş dokuya uygulanır. PAS boyası da dondurulmuş taze dokuda daha iyi sonuç verir.
- Taze doku polarize ışık altında incelemeye de olanak sağlar.
- Eğer dokudan enzim veya metabolit düzeyi, örneğin glikojen miktarı çalışılması gerekiyorsa, dokunun hasta başında ve ani (şok) olarak, yani sıvı nitrojen içinde dondurulması ve inceleme yapılana dek −70 derecede saklanması uygun olur[1].

Makroskopik İnceleme:

Perkutan iğne (trucut) biyopsilerinde rutin histolojik inceleme için ortalama 1.5 cm uzunluğunda bir parça formalin solüsyonunda tesbit edilir. Bir parça (en az 0.5 cm) özel histokimyasal boyalar için dondurulur. Gerekiyorsa bir parça (0.3 cm yeterli olur) elektron mikroskobi için glutaraldehit içine konur.

Moleküler veya biyokimyasal çalışma yapılacaksa en az 1 cm uzunluğunda bir doku sıvı nitrojende dondurulur.

Mikroskopik İnceleme:

Metabolik hastalıklarda karaciğer biyopsisi bazen tek başına tanı koydurur, bazen ileri incelemeler için yol gösterici olur. Bazı hastalıklarda da karaciğer bulguları tanı koydurucu olmaz. Biyopsinin tanısal değerine göre hastalıklar üç grup altında toplanabilir.

Karaciğer biyopsisi ile tanı konulabilen hastalıklar: Alfa-1-antitripsin (AAT) eksikliği, kistik fibrozis, Wilson hastalığı, Gaucher hastalığı, Niemann-Pick hastalığı, glikojen depo hastalığı (GDH) tip II, Wolman hastalığı, sistinozis, Farber hastalığı, metakromatik lökodistrofi, GDH tip IV, peroksizomal hastalıklar.

Karaciğer biyopsisinin yol gösterici olduğu hastalıklar: Herediter fruktoz intoleransı, galaktozemi, GDH tip I ve tip III, mukopolisakkaridozlar, mannosidozis, fukosidozis, mukolipidozis, sialidozis, jeneralize gangliosidozis, genetik hemokromatozis, neonatal hemokromatozis, herediter tirozinemi, Indian çocukluk çağı sirozu, familyal kolestatik sendromlar, safra asidi sentez bozuklukları, mitokondriyal solunum zincir bozuklukları, yağ asidi oksidasyon bozuklukları.

Karaciğer biyopsisinin tanısal olmadığı hastalıklar: Üre siklus bozuklukları, organik asidemiler (birçoğu), amino asit bozuklukları (birçoğu).

Depo hastalıklarında hepatositler, Kupffer hücreleri, portal makrofajlar ve safra kanal epiteli hastalığa bağlı olarak tek tek veya birlikte tutulabilirler[1]. Birikim hücre içinde, sitoplazmada serbest olarak veya organellerde (lizozom, endoplazmik retikulum) olabilir. Hücrelerde şişme ve vakuoler-köpüksü görünüm bir depo hastalığını düşündürür.

Lizozomal depo hastalıklarında morfoloji genellikle birbirine benzer[1]. Bazılarında depolanma sonucu hücrede belirgin genişleme olmakla birlikte, çoğunluğu rutin incelemelerde normal gibi görünürler. Bu grupta mukopolisakkaridozlar, sfingolipidozlar, mukolipidozlar, fukosidozis, mannosidozis, sialidosiz, GM1 gangliosidozis, Wolman hastalığı ve GDH tip II bulunur. Alfa-1-antitripsin eksikliğinde endoplazmik retikulumda depolanma olur. Sitoplazmik depolanma izlenen grupta ise GDH tip I, III, IV, VI ve IX sayılabilir.

Glikojen depo hastalıkları: Tip I GDH klinik olarak en ağır seyreden tiptir. Tip Ia glukoz-6-fosfataz eksikliği sonucu olur. Tip III klinik olarak tip I'e benzer fakat daha hafif seyreder. Hastalar süt çocukluğu döneminde hipoglisemi, asidoz, büyüme geriliği ve hepatomegali ile gelirler. Tip VI ve IX'da genellikle belirgin klinik bulgu olmadan izole hepatomegali görülür. Karaciğer biyopsisinde tüm hepatositlerde soluk sitoplazma, sinüzoidlerde daralma ve hücre membranlarında belirginleşme sonucu parankimde mozaik patern görülür. Nükleer hiperglikojenasyon ve yağlanma özellikle tip I GDH için tipiktir. Tip III, VI, IX ve daha az olarak tip I'de portal fibrozis ve yer yer intralobüler-perisinüzoidal fibrozis görülebilir. Dondurulmuş dokuda diastaz ile tamamen kaybolan yaygın PAS pozitif boyanma olur. Kupffer hücreleri normaldir. Özellikle tip I'de 10 yaşın üzerindeki hastalarda hepatoselüler adenom gelişebilir. Tip II GDH lizozomal depo hastalığıdır ve hepatositlerde belirgin genişleme olmaz. Elektron mikroskobisi lizozomlarda glikojen birikimini gösterir. Birlikte iskelet kası ve myokard da tutulduğu için kas biyopsisinin ışık mikroskopunda incelenmesi ile daha rahat tanı konulabilir. Tip IV GDH nadir görülür ve *branching* enzim eksikliği sonucu amilopektin benzeri polisakkarid birikimi olur. Klinik olarak hepatosplenomegali bulunur. Hepatik ve nöromuskuler formları vardır. Yenidoğan döneminde daha çok ağır nöromuskuler formu görülür[8]. Biyopside hematoksilen-eozin ile soluk pembe renkte boyanan veya boyanmayan, homojen-ince granüler yapıda sitoplazmik 'inklüzyon'lar izlenir. Bu inklüzyonlar diastaza dirençli kuvvetli PAS pozitif boyanırlar. Portal fibrozis ve fibröz köprüleşmeler önemli bir bulgudur ve erken dönemde siroz gelişir.

Son yıllarda ülkemizde bazı merkezlerde rutin uygulamaya geçirilen taze karaciğer dokusunda glikojen miktarı ve enzim aktivitesi tayini ile, özellikle tip I ve tip II GDH tanısı kesin olarak konulmaktadır.

Gaucher hastalığı: Glikoserebrosidaz enzim eksikliği sonucu monosit-makrofaj sisteminde glikosilseramid depolanması olur. Tüm tiplerinde karaciğer tutulur. Kupffer hücrelerinde, sinüzoidal ve portal makrofajlarda birikim sonucu, bu hastalık için tipik olan ve Gaucher hücresi adı verilen depo hücreleri görülür. Hepatositlerde birikim olmaz. Bu hücrelerin fibriler sitoplazmaları vardır. Masson trikrom ve PAS boyaları ile daha iyi seçilirler. Santral venlerin çevresinde, portal alanlarda ve daha çok sinüzoidlerde, genellikle kümeler halinde bulunurlar. Değişik derecelerde portal ve intralobüler fibrozis görülebilir ve siroz gelişebilir.

Niemann-Pick hastalığı: Başlıca üç tipi bulunur. Tip A ve B'de sfingomyelinaz eksikliği vardır. Tip C erken dönemde neonatal hepatit tablosu ile kendini gösterebilir[9]. Karaciğerde sinüzoidlerde ve portal alanlarda büyük vakuollü depo hücreleri izlenir. Bu hücrelere sabun köpüğüne benzedikleri için köpük hücresi adı da verilir. Hepatositlerde de lipid birikimi olur, şiş ve vakuoler görünürler. Hematoksilen-eozin ile köpük hücreleri soluk renkte boyanırlar. Hepatositlerin arasına dağıldıkları için vakuoler hepatositlerden ayırdetmek zor olabilir. Frozen kesitlerde yağ boyaları (Oil-red-O, Sudan black) ile pozitif boyanma saptanır. Ayrıca PAS boyası ile de çevre hepatositlere göre daha soluk boyandıkları için rahatlıkla görülürler. Değişik derecelerde portal ve septal fibrozis olabilir, nadiren siroz gelişir.

Wolman hastalığı ve kolesterol ester depo hastalığı: Lizozomal asit lipaz eksikliği sonucu özellikle karaciğer ve barsak mukozasında kolesterol ester ve trigliserid birikimi olur. Wolman hastalığında enzim aktivitesi daha düşüktür, bu nedenle daha erken bulgu verir, ağır ve fatal seyreder. Hepatositler ve Kupffer hücreleri şiş ve vakuoler görünürler. Köpük hücreleri portal ve periportal alanlarda kümeler halinde dağılırlar. Kolestaz ve safra kanalı proliferasyonu görülebilir. Portal ve periportal fibrozis kısa sürede siroza ilerler. Kolesterol ester depo hastalığı daha hafif seyirlidir ve hastalar ileri yaşlara dek bulgu vermeyebilir. Hepatomegali, hipertansiyon ve siroz ile gelebilirler. Karaciğer sarı turuncu renktedir ve bu özellik biyopsi yapılırken taze doku alınıp dondurulması için bir uyarı olmalıdır. Çünkü, biyopsinin rutin tesbit ve takibi sırasında, bu hastalık için neredeyse tanı koydurucu olan kolesterol ester kristalleri erir ve kaybolur. Histopatolojik bulgular Wolman hastalığı ile benzerdir. Değişik derecelerde portal ve septal fibrozis görülür. Frozen kesitlerde depo hücreleri yağ boyaları ile pozitif boyanırlar ve polarize ışık altında çift kırıcı iğsi şekilli kolesterol ester kristalleri görülür.

Alfa-1-antitripsin eksikliği: Endoplazmik retikulumda birikim olur ve hepatositlerde hasar meydana gelir[12]. Hastalar yenidoğan veya erken süt çocukluğu döneminde neonatal hepatit veya daha ileri dönemlerde kronik hepatit ve siroz tablosu ile gelebilirler. Erişkin yaşta hepatosellüler karsinom görülebilir. Karaciğer biyopsisinde en belirgin bulgu, özellikle periportal yerleşimli hepatositlerde eozinofilik, hyalin globüllerin görülmesidir. Bu globüller diastaza dirençli PAS

pozitif boyanırlar. Bazen safra kanalı epitelinde de birikim olur. Yaş ilerledikçe sayıları ve büyüklükleri artar. İmmünhistokimyasal incelemede AAT antikoru ile pozitif reaksiyon verirler. Yenidoğan döneminde ve ilk aylarda küçük oldukları için farkedilmeleri güçtür. Özellikle kolestaz da varsa, görülmeleri daha zor olur. Bu yaş grubunda hepatositlerde immünhistokimyasal olarak AAT belirgin pozitif boyandığı için, tanıda pek yardımcı olmaz. Elektron mikroskobik inceleme ile genişlemiş endoplazmik retikulum görülebilir. Kesin tanı karaciğer biyopsisine ek olarak, kanda AAT aktivitesi tayini ve fenotiplendirme ile konur.

Wilson hastalığı: Bakır metabolizması bozukluğudur, bakır safra ile atılamaz ve hepatositlerde birikir. Beyin, böbrek ve korneada da birikim olur. Karaciğerde hafif değişikliklerden, kronik hepatit, siroz ve fulminan hepatite kadar giden bulgular saptanabilir. Periportal hepatositlerden başlayan nükleer hiperglikojenasyon, yağlanma, giderek portal mononükleer inflamasyon, fibrozis, hepatositlerde şişme ve nekroz, periportal *piecemeal* nekrozları görülür. Mikronodüler siroz ve rejeneratif nodüller gelişir. Shikata orsein boyası ile bakır-bağlantılı protein, rodanin ve rubeanik asit boyaları ile bakır birikimi gösterilebilir. Boyanabilen bakırın dağılımı homojen değildir. Bazı nodüller pozitif, diğerleri negatif boyanabilir. Bu nedenle, özellikle iğne biyopsilerinde bu boyaların negatif olması Wilson hastalığını ekarte ettirmez. Bu durumda karaciğer dokusunda bakır miktarı çalışılmalıdır. Çalışılan örnekteki fibröz doku fazla ise, yalancı negatif sonuç alınabileceği de akılda tutulmalıdır. Normal karaciğerde bakır miktarı 50 µg/g kuru ağırlık iken, Wilson hastalığında her zaman 250 µg/g kuru ağırlığın üzerindedir. Karaciğer biyopsisi ve doku bakır miktarı tayinine ek olarak, aile öyküsü, klinik ve laboratuar bulgular da Wilson hastalığı tanısına büyük katkı sağlar.

Mitokondriyal hastalıklar: Son yıllarda giderek artan sıklıkta tanımlanan bu grup hastalıklar klinik olarak çok çeşitli bulgular gösterir. Karaciğer biyopsisi bazen yol gösterici, nadir olarak da taze dokudan yapılan moleküler çalışmalarla tanı koydurucu olabilir. Hastalar neonatal dönemde karaciğer yetmezliği tablosu ile gelebilirler. Histolojik olarak sıklıkla mikroveziküler ve makroveziküler yağlanma, kolestaz ve dev hücreler görülür. Hepatositlerde onkositik değişiklikler olabilir. Portal ve intralobüler-perisinüzoidal fibrozis genellikle vardır ve siroz gelişebilir. Karaciğer dokusunda mitokondriyal DNA deplesyonu gösterilen vakalar bildirilmiştir. Dondurulmuş dokuya uygulanan oksidatif enzim boyaları (sitokrom-c oksidaz) tanı için ipucu verebilir. Ancak hepatositlerdeki şişme, yağlanma ve kolestaz gibi nedenlerle, her zaman sağlıklı ve anlamlı sonuç vermezler.

Galaktozemi: Klasik tipinde galaktoz-1-fosfat uridil transferaz eksikliği vardır ve dokularda galaktoz, galaktoz-1-fosfat ve galaktitol birikir. Hastalar neonatal kolestatik hepatit tablosu ile gelebilirler. Karaciğerde yağlanma, hepatoselüler ve kanaliküler kolestaz, safra kanalı

proliferasyonu, glandüler transformasyon, dev hücreler, değişik derecelerde portal ve intralobüler fibrozis görülür. Fibrozis zamanla artar ve siroz gelişir.

Tirozinemi: Tip 1 herediter tirozinemi fumaril asetoasetat hidrolaz enzim eksikliği sonucu olur. Karaciğerde yağlanma, hepatoselüler ve kanaliküler kolestaz, safra kanalı proliferasyonu, hepatositlerde glandüler transformasyon, dev hücreler, portal ve intralobüler-perisinüzoidal fibrozis görülür. Belirgin hemosiderozis olabilir. Fibröz doku giderek artar ve siroz gelişir. Siroz mikronodüler, makronodüler veya mikst tiptedir. Rejeneratif nodüller sık görülür. Rejeneratif nodüllerde yağlanma çevre karaciğer dokusuna göre daha belirgin olduğu için, radyolojik tetkiklerde neoplastik lezyon şeklinde bulgu verebilirler. İleri yaşlarda hepatoselüler karsinom gelişme riski yüksektir.

Kaynaklar

1- Jevon GP, Dimmick JE. Histopathologic approach to metabolic liver disease: Part 1. Pediatr Dev Pathol 1998;1:179-99.

2- Jevon GP, Dimmick JE. Histopathologic approach to metabolic liver disease: Part 2. Pediatr Dev Pathol 1998;1:261-9.

3-Chen YT. Glycogen storage disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed, Vol 1. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1521-51.

4- Nambu M, Kawabe K, Fukuda T, Okuna TB, Ohta S, Nonaka I, et al. A neonatal form of glycogen storage disease type IV. Neurology 2003;61:392-4.

5- Teraoka M, Yokoyama Y, Ichimura K, Mori R, Seino Y. Fatal neonatal mitochondrial cytopathy with disseminated fatty nodules in the liver. Pediatr Int 2003;45:570-3.

6- Dimmick J. Conjugated hyperbilirubinemia in infancy (mitochondrial DNA depletion syndrome, liver). Pediatr Dev Pathol 2004;7:625-8.