

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KÖPEK MEME TÜMÖRLERİNDE
MİYOEPİTEL HÜCRELERİNİN
HÜCRE DEĞİŞİMİNDEKİ ROLÜNÜN
PATOMORFOLOJİK VE İMMUNOHİSTOKİMYASAL
YÖNTEMLERLE SAPTANMASI**

Arda Selin TUNÇ

**PATOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

DANIŞMAN

Prof.Dr. Sevil ATALAY VURAL

**Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü'nün
15L0239003 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ANKARA

2017

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*Köpek Meme Tümörlerinde Miyoepitel Hücrelerinin Hücre Değişimindeki Rolünün Patomorfolojik ve İmmunohistokimyasal Yöntemlerle Saptanması*” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Arda Selin TUNÇ

Tarih: 07.09.2017

İmza:

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Patoloji Anabilim Dalı'nda Arda Selin TUNÇ tarafından hazırlanan “Köpek Meme Tümörlerinde Miyoeptel Hücrelerinin Hücre Değişimindeki Rolünün Patomorfolojik ve İmmunohistokimyasal Yöntemlerle Saptanması” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ/OY ÇOKLUĞU ile kabul/ret edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 07/09/2017

Ankara Üniversitesi

Jüri Başkanı

Ankara Üniversitesi

Raportör

Ankara Üniversitesi

Üye

Ankara Üniversitesi

Üye

Ankara Üniversitesi

Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof.Dr. Mehmet AKAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür Vekili

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ÖNSÖZ	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
ÇİZELGELER	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Köpeklerde Meme Bezinin Makroanatomik Yapısı	1
1.2. Köpeklerde Meme Bezinin Lenfatik Drenajı	1
1.3. Köpeklerde Meme Bezinin Mikroanatomik Yapısı	3
1.3.1. Luminal Epitel Hücreler	4
1.3.1.1. Luminal Epitel Hücrelerinin İmmunohistokimyasal Yapısı	4
1.3.2. Miyoepitel Hücreler (Bazal Hücreler)	5
1.3.2.1. Miyoepitel Hücrelerinin İmmunohistokimyasal Yapısı	5
1.3.3. Meme Kanal ve Alveol Bazal Membranı	8
1.4. Köpeklerde Meme Tümörleri	8
1.4.1. Köpek Meme Tümörlerinde Irk Predispozisyonu	8
1.4.2. Köpek Meme Tümörlerinde Yaş Predispozisyonu	9
1.4.3. Köpek Meme Tümörlerinde Cinsiyet Faktörü	9
1.4.4. Meme Tümörlerinin Lokalizasyonları	9
1.5. Meme Tümörlerinin Histolojik Tiplendirilmesi	10
1.5.1. Memenin Mikst Tümörleri	13
1.5.2. Mikst Meme Tümörlerinin Patogenezi	14
1.6. Meme Tümörlerinin Derecelendirmesi	14
1.7. Meme Tümörlerinde Epitelyal Mezenşimal Geçiş	15
1.7.1. Tip 1 Epitelyal Mezenşimal Geçiş	16
1.7.2. Tip 2 Epitelyal Mezenşimal Geçiş	16
1.7.3. Tip 3 Epitelyal Mezenşimal Geçiş	17
1.7.4. Epitelyal Mezenşimal Geçişte Rol Alan Hücresel Belirteçler	18
1.8. Meme Tümörlerinde Tanı Yöntemleri	18
1.8.1. Meme Tümörlerinde Klinik Tanı Yöntemleri	18
1.8.2. Meme Tümörlerinin Tanısında Kullanılan Histopatolojik Yöntemler	19
1.8.3. Meme Tümörlerinin Tanısında Kullanılan İmmunohistokimyasal Yöntemler	20
1.8.3.1. Meme Tümörlerinde Kullanılan İmmunohistokimyasal Belirteçler	20
1.8.4. Meme Tümörlerinin Tanısında Kullanılan Moleküler Yöntemler	24
2. GEREÇ VE YÖNTEM	25
2.1. Gereç	25
2.1.1. Örneklenen Hayvanlar	25

2.1.2. Çalışmada Kullanılan Kitler	26
2.1.3. Çalışmada Kullanılan Belirteçler	26
2.2. Yöntem	27
2.2.1. Makroskopik İncelemeler	27
2.2.2. Histopatolojik İncelemeler	27
2.2.3. İmmunohistokimyasal İncelemeler	28
2.2.3.1. Tekli Boyamalar	29
2.2.3.2. İkili Boyamalar	30
2.3. İstatistiksel Analizler	31
3. BULGULAR	32
3.1. Makroskopik Bulgular	32
3.2. Mikroskopik Bulgular	36
3.3. İmmunohistokimyasal Bulgular	42
3.3.1. Benign Mikst Tümör	42
3.3.1.1. p63 / Aktin	42
3.3.1.2. p63 / Vimentin	47
3.3.1.3. p63 / CK14	50
3.3.1.4. p63 / CK8	53
3.3.1.5. p63 / CK19	56
3.3.1.6. BMP6	58
3.3.2. Karsinosarkoma	59
3.3.2.1. p63 / Aktin	59
3.3.2.2. p63 / Vimentin	66
3.3.2.3. p63 / CK14	72
3.3.2.4. p63 / CK8	78
3.3.2.5. p63 / CK19	82
3.3.2.6. BMP6	87
3.3.3. Simple Karsinoma	89
3.3.3.1. p63 / Aktin	89
3.3.3.2. p63 / Vimentin	91
3.3.3.3. p63 / CK14	93
3.3.3.4. p63 / CK8	95
3.3.3.5. p63 / CK19	97
3.3.3.6. BMP6	98
3.4. İstatistiksel Bulgular	101
3.4.1. Benign Mikst Tümör	101
3.4.1.1. p63 / Aktin	102
3.4.1.2. p63 / Vimentin	103
3.4.1.3. p63 / CK14	104
3.4.1.4. p63 / CK8	105
3.4.1.5. p63 / CK19	106
3.4.1.6. BMP6	107
3.4.2. Karsinosarkoma	107
3.4.2.1. p63 / Aktin	108
3.4.2.2. p63 / Vimentin	109

3.4.2.3. p63 / CK14	110
3.4.2.4. p63 / CK8	111
3.4.2.5. p63 / CK19	112
3.4.2.6. BMP6	113
3.4.3. Simple Karsinoma	113
3.4.3.1. p63 / Aktin	114
3.4.3.2. p63 / Vimentin	115
3.4.3.3. p63 / CK14	116
3.4.3.4. p63 / CK8	117
3.4.3.5. p63 / CK19	118
3.4.3.6. BMP6	119
4. TARTIŞMA	120
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	139
ÖZET	142
SUMMARY	143
KAYNAKLAR	144
EKLER	159
Ek-1. Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığından alınan etik kurul kararı.	159
ÖZGEÇMİŞ	160

ÖNSÖZ

Köpeklerde meme tümörleri dünyada ve ülkemizde deri tümörlerinden sonra en sık rastlanılan tümörlerdir. Son yıllarda kliniklerden gönderilen meme tümörü şüpheli materyallerin sayısı da günden güne artmaktadır. Bu artışa hayvanların bakım ve beslenme şartlarının iyileştirilmesine paralel olarak, yaşam sürelerinin uzaması, hayvan sahiplerinin sayısı ile birlikte duyarlılığın artması gibi faktörlerin kliniklere böyle olguların daha sık gelmesindeki rolü büyüktür. Köpek meme tümörlerinin en önemli özelliği, insan meme tümörlerine model oluşturmalarıdır. Bu açıdan hem veteriner hekimlik, hem de tıp hekimliği için önem arz etmektedir. Dünyada ve ülkemizde yaygın olarak köpeklerde meme tümörleri görülmesine rağmen hala bu tümörlerin patogenezisinde, aydınlatılamayan pek çok nokta bulunmaktadır. Son yıllarda özellikle memenin mikst tümörleriyle ilgili çalışmalar yapılmış ve tümörlere eşlik eden miyoepitel hücreleri hem tiplendirilerek hem lokalizasyonları belirlenerek anlaşılmasına çalışılmıştır. Yapılan çalışmalarda bu hücrelere ilgili çeşitli hipotez ve teoriler ileri sürülmüş, ancak kesin bir sonuca varılamamıştır. Bu durum meme tümörlerinde yapılacak yeni çalışmaları teşvik etmektedir. Bu amaçla çalışmamızda Türkiye’de ilk kez meme tümörlerinde çok sayıda belirteç eşleştirmesi (p63/aktin, p63/vimentin, p63/CK14, p63/CK19, p63/CK8) yapılarak, ikili immunohistokimyasal boyama yöntemi uygulanmıştır. Çalışma hem yöntem açısından ülkemizde veteriner onkolojide çift boyama yönteminin aktif kullanımına katkıda bulunacağı gibi halen günümüzde, görevleri çok net olarak açıklamayan miyoepitel hücrelerinin tümör gelişimindeki rolü; tümör tiplerine göre belirteçlerin hangi dokularda ve ne oranda bulunduğu ile ilgili veriler elde edilmiştir. Ayrıca miyoepitel hücrelerinin hangi tiplerinin nerede bulunduğu ve tümör tiplerine göre varlığı incelenmiştir. Kullanılan belirteçler yardımıyla epitelyal mezenşimal dönüşümdeki etkilerin aydınlatılmasına katkıda bulunulmuştur. Diğer taraftan mikroskopik olarak ilk kez meme tümörlerinde derecelendirme tarafımızca kullanılmaya başlanmıştır.

Bu zorlu tez sürecinde çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kaynak ve yöntem açısından bana sürekli yardımda bulunarak yol gösteren, kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve bana

faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan, her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, bana zamanını ayırarak benimle birlikte laboratuvarında çalışarak bana işleyişleri öğreten, samimiyetini benden esirgemeyen, bana kattığı her bilgi için ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm kıymetli ve danışman hocam Prof.Dr. Sevil ATALAY VURAL'a teşekkürü bir borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum. Yine tez izleme komitesinden ve Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Rıfkı HAZIROĞLU'na ve Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı üyesi Prof.Dr. Şükrü KÜPLÜLÜ'ye, Patoloji Anabilim Dalı üyelerinden Prof.Dr. Osman KUTSAL'a, tezim için materyal desteğini eksik etmeyen Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı üyesi Prof. Dr. Rıfat VURAL'a, tezim sırasında değerli destek ve yardımlarını esirgemeyen beraber çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarım Uzm.Dr. Mehmet Eray ALÇIĞIR'a, Araş.Gör.Dr. Gözde YÜCEL TENKEKECİ'ye, Araş.Gör. Ozan AHLAT'a, Araş.Gör. Tuncer KUTLU'ya, Araş.Gör. Yanad Abou MOUNSEF'e, Araş.Gör. Kürşat FİLİKCI'ye ve Araş.Gör. Özgür ÖZÖNER'e, istatistik analizlerimi sabırla yapan Biyoistatistik Anabilim Dalı Araş.Gör. Pınar AMBARCIOĞLU'na, yazışma işlerinde destek olan Patoloji Anabilim Dalı sekteri Lale BARAN'a ve laboratuvar işlerimde yardımcı olan Habibe DÖNMEZ'e, Biyolog Şefika KARABULUT'a, maddi desteklerinden dolayı Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü'ne (15L0239003) teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca benden desteğini bir an için bile esirgemeyen değerli hayat arkadaşım, Tuncay TUNÇ'a, tüm eğitim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen her zaman yanımda olan sevgili aileme (Şule COŞKAN, Temel COŞKAN ve Eda Sezin COŞKAN'a) sonsuz teşekkür ederim.

SİMGELER ve KISALTMALAR

%	Yüzde
ABC-P	Avidin Biotin Complex Peroxidase/ Avidin Biotin Peroksidaz Kompleks
AP	Alkalen Phosphatase
APES	Aminopropyltriethoxysilane
BMP	Bone Morphogenetic Protein/ Kemik Morfogenetik Proteini
BRCA1	Breast Cancer 1
BRCA2	Breast Cancer 2
Ca ²⁺	Calcium
CEA	Carcinoembryonic Antigen
CISH	Chromogenic In Situ Hybridization
CK	Cytokeratin/Sitokeratin
cm	Centimetre/ Santimetre
DAB	Diaminobenzidine
DNA	Deoksiribo Nükleik asit
Dsc	Desmocollin
Dsg	Desmosomal
EMT	Epithelial Mesenchymal Transition/Epitelyal Mezenşimal Geçiş
F-aktin	Fibrozo Aktin
FISH	Fluorescence In Situ Hybridisation
HCD	H caldesmon
HE	Hematoxylin Eosin/ Hematoksilen Eozin
HER2/neu	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HRP	Horse Radish Peroksidase
KRT14	Keratin-14
KRT19	Keratin-19
KRT8	Keratin-8
M	Mol
MEC	Myoepithelial cells/ Miyoepitel hücreleri
N	Number/ Sayı

NGS	Nottingham Grading Sistem
NRP-1	Neuropilin
°C	Santigrat
p	P değeri
PAS	Periodic Acid Schiff/ Periyodik Asit Schiff
PBS	Phosphate Buffered Saline
pH	Potential of Hydrogen (Hidrojen Potansiyeli)
PTHrP	Paratiroid hormonu ile ilişkili protein
PTHrPR	Paratiroid hormonu ile ilgili protein reseptör
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction
qRT-PCR	quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction
SISH	Silver In Situ Hybridization
SMA	Smooth muscle actin
SMMHC	Smooth muscle myosin
TGF-β	Transforming growth factor beta
WT-1	Wilms tumour 1
X-ray	X-radyasyon
µm	Mikrometre

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Köpeklerde meme bezinde lenfatik akışı (Patsikas ve ark., 2006).	2
Şekil 1.2. Meme paranziminde luminal epitel hücreler ile miyoepitel hücreler (Manivannan ve Nelson, 2012).	3
Şekil 1.3. Şematik olarak Tip 1, 2 ve 3 EMT'nin gösterimi (http://g-cd.com/category/emt/)	17
Şekil 3.1. A I B Sağ 4.-5. meme lobları arasında karşılaşılan karsinosarkoma (A). Deride ülseratif değişiklikler, karsinosarkoma (B).	33
Şekil 3.2 A I B Kitlenin kesit yüzünün görünümü. Benign mikst tümör (A). Lobüler görünümlü kitlenin kesit yüzünde kistik alanlar. Karsinosarkoma (B).	34
Şekil 3.3 A I B Yüzeyden taşkın papillamatöz üremelerin hakim olduğu meme tümörü. Karsinosarkoma (A). Enfektif meme tümörünün kesit yüzü. Karsinosarkoma (B).	34
Şekil 3.4. Hacimce oldukça büyümüş, kesit yüzleri nemli inguinal lenf yumruları (oklar). Karsinosarkoma.	35
Şekil 3.5. Uniform yapıdaki meme bez epitel hücrelerine eşlik eden miyoepitel hücreleri (oklar) ile metaplazik alanlar (M), HE.	37
Şekil 3.6. A I B Uniform görünümdeki meme bezlerine (oklar) eşlik eden osteoid/kemik (O) (A) ve kıkırdak (K) dokusu (B), HE.	37
Şekil 3.7. A I B Tubuler tip simple karsinomalarda meme bezlerinde hücrel ve nükleer pleomorfizm (oklar) Derece 1 (A) ve Derece 2 (B), HE.	38
Şekil 3.8. A I B Papiller tip simple karsinomada meme bezlerinde hücrel ve nükleer pleomorfizm (oklar), Derece 1 (A) ve (B) Derece 3, HE.	39
Şekil 3.9. A I B Lümene doğru papiller üremeler gösteren anaplazik hücrelere eşlik eden osteoid doku (O), kıkırdak (K) doku (A); embriyonal bağ doku (E) (B) ve miyoepitel hücreleri (A-B), (oklar), HE.	40
Şekil 3.10. A I B Neoplazik meme bezlerine (oklar) eşlik eden kıkırdak (K) (A), ve osteoid/kemik (O) alanları (B), HE.	40
Şekil 3.11. Karsinosarkomada lenf damarında tümör hücresi embolisi (oklar), HE.	41
Şekil 3.12. İnguinal lenf düğümünde metastatik odak (ok), HE.	41
Şekil 3.13. p63 (kahverengi) / aktin (kırmızı) belirteçleriyle eş zamanlı ve/veya ayrı şiddetli boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri, ABC-P.	43
Şekil 3.14. Metaplazik alan (M) çevresinde gittikçe azalan p63 (kahverengi) ve aktin (kırmızı) pozitifliği, ABC-P.	44

Şekil 3.15. Eş zamanlı p63 (kahverengi) / aktin (kırmızı) ile şiddetli boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri, ABC-P.	45
Şekil 3.16. Eş zamanlı ve/veya ayrı ayrı p63 (kahverengi) / aktin (kırmızı) ile boyanan kıkırdığın çevresinde yer alan miyoepitel hücreleri, ABC-P.	45
Şekil 3.17. Aktinle boyanan spindle (oklar) ve stellate miyoepitel hücreleri (ok başları), ABC-P.	46
Şekil 3.18. Aktinle boyanan stellate (oklar) ve spindle (ok başları) miyoepitel hücreleri ABC-P.	47
Şekil 3.19. p63 (kahverengi) / vimentin (kırmızı) ile boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri, ABC-P.	48
Şekil 3.20. Vimentin (kırmızı) belirteciyle boyanan kıkırdak hücrelerine (oklar) eşlik eden p63 (kahverengi)'le pozitif miyoepitel hücreleri (ok başları), ABC-P.	48
Şekil 3.21. p63 (kahverengi) / vimentin (kırmızı) pozitif suprabazal miyoepitel hücreleri, ABC-P.	49
Şekil 3.22. p63 (kahverengi) pozitif spindle (ok başı) ve vimentin (kırmızı) pozitif stellate (ok) miyoepitel hücreleri, ABC-P.	50
Şekil 3.23. Eş zamanlı veya ayrı ayrı p63 (kahverengi) / CK14 (kırmızı) ile şiddetli boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri, ABC-P.	51
Şekil 3.24. Meme bezleri ve metaplazik alanların çevrelerinde eş zamanlı p63 (kahverengi) / CK14 (kırmızı) ile boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri, ABC-P.	52
Şekil 3.25. CK14'le kırmızı boyanan spindle (ok başı) ve stellate (ok) miyoepitel hücreleri, ABC-P.	53
Şekil 3.26. A I B Suprabazal miyoepitel hücrelerinde p63 (kahverengi), meme bezi epitel hücrelerinde ise CK8 (kırmızı) pozitifliği, ABC-P.	55
Şekil 3.27. Suprabazal miyoepitel hücrelerinde p63 (kahverengi), meme bezi epitel hücrelerinde ise CK19 (kırmızı) pozitifliği, ABC-P.	58
Şekil 3.28. Bez epitel hücreleri ve metaplazik alanlarda BMP6 pozitifliği, ABC-P.	58
Şekil 3.29. BMP6 ile değişen şiddette boyanan epitel (oklar) ve mezenşimal hücreler (ok başları), ABC-P.	59
Şekil 3.30. Eş zamanlı ve/veya ayrı ayrı boyanan p63 (kahverengi) / aktin (kırmızı) pozitif miyoepitel hücreleri, ABC-P.	60
Şekil 3.31. Kıkırdak dokusunda aktin varlığı (oklar), ABC-P.	60
Şekil 3.32. A I B p63 (kahverengi) / Aktin (kırmızı) ile eş zamanlı boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri (A) ve metaplazik alanlar çevresinde	

yoğunluğu gittikçe azalan aktinle pozitif miyoepitel hücreleri (B), ABC-P.	62
Şekil 3.33. Metaplazik alanlar (M) çevresinde aktinle ile pozitif boyanan spindle (ok başları) ve stellate (oklar) miyoepitel hücreleri, ABC-P.	66
Şekil 3.34. p63 (kahverengi) / vimentin (kırmızı) ile eş zamanlı boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri, ABC-P.	68
Şekil 3.35. Vimentinle hafif şiddette boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri ile şiddetli boyanan kondroid alanlar, ABC-P.	70
Şekil 3.36. Vimentin (kırmızı) ile boyanan stellate (oklar) ve spindle (ok başları) miyoepitel hücreleri, ABC-P.	72
Şekil 3.37. A I B CK14 (kırmızı) ile şiddetli boyanan epitel hücreleri (A) ve suprabazal miyoepitel hücrelerinde p63 (kahverengi) / CK14 (kırmızı) pozitifliği (B), ABC-P.	74
Şekil 3.38. p63 (kahverengi) / CK14 (kırmızı) ile boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri ABC-P.	76
Şekil 3.39. CK14 (kırmızı)'le pozitif proliferatif (ok başları) ve spindle (ok) miyoepitel hücreleri, ABC-P.	78
Şekil 3.40. A I B Suprabazal miyoepitel hücrelerinde p63 (kahverengi) ve meme epitel hücrelerinde CK8 (kırmızı) pozitifliği (A) ve (B), ABC-P.	82
Şekil 3.41. Suprabazal miyoepitel hücrelerinde p63 (kahverengi) ve meme epitel hücrelerinde CK19 (kırmızı) pozitifliği (A) ve (B), ABC-P.	84
Şekil 3.42. BMP6 ile boyanan mezenşimal (oklar) ve epitel hücreler, ABC-P.	87
Şekil 3.43. Tubulopapiller tip simple karsinomada hem p63 (kahverengi), hem de aktin (kırmızı) ile şiddetli boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri, ABC-P.	89
Şekil 3.44. Papiller tip simple karsinomada hem p63 (kahverengi), hem de aktin (kırmızı) ile şiddetli boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri, ABC-P.	90
Şekil 3.45. Tubuler tip simple karsinomada p63 (kahverengi) / vimentin (kırmızı) ile boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri, ABC-P.	91
Şekil 3.46. Papiller tip simple karsinomada hem p63 (kahverengi), hem vimentin (kırmızı) ile şiddetli boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri, ABC-P.	92
Şekil 3.47. Tubulopapiller tip simple karsinomada hem p63 (kahverengi), hem CK14 (kırmızı) ile şiddetli boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri ABC-P.	93

Şekil 3.48. Papiller tip simple karsinomada hem p63 (kahverengi), hem de CK14 (kırmızı) ile şiddetli boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri, ABC-P.	94
Şekil 3.49. A I B Tubuler (A) ve tubulopapiller (B) simple karsinomada suprabazal miyoepitel hücrelerinde p63 (kahverengi) ve meme epitel hücrelerinde CK8 (kırmızı) pozitifliği (A) ve (B), ABC-P.	95
Şekil 3.50. A I B Tubuler (A) ve tubulopapiller (B) tip simple karsinomada CK19 ile kırmızı boyanan epitel hücreleri, ABC-P.	97
Şekil 3.51. Tubuler tip simple karsinomada BMP6 ile boyanan epitel hücreleri, ABC-P.	99
Şekil 3.52. A I B Papiller tip simple karsinomada BMP6 ile boyanan epitel hücreleri, ABC-P.	99
Şekil 3.53. BMP6 ile pozitif kontrolde sitoplazmaları boyanan Purkinje hücreleri (ABC-P).	100
Şekil 3.54. BMP6 ile negatif kontrolde boyanmayan Purkinje hücreleri (ABC-P).	101

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Sağlıklı ve Tümörlü Meme Dokusunda Lenfatik Drenaj (Patsikas ve ark., 1996a; 1996b ve 2006).	2
Çizelge 1.2. Miyoepitel hücrelerini belirlemek için kullanılan bazı proteinler ve biyomoleküller (Sopel, 2010).	6
Çizelge 1.3. Memede malign lezyonların sınıflandırılması.	11
Çizelge 1.4. Memede benign lezyonların sınıflandırılması.	12
Çizelge 2.1. Meme tümörlü köpeklerin yaş ve ırklarına göre dağılımı.	25
Çizelge 2.2. Çalışmada kullanılan belirteçler.	26
Çizelge 2.3. Elston'nın modifiye Bloom-Richardson sisteme göre histolojik derecelendirme.	28
Çizelge 3.1. Meme lobların göre benign / malign tümörlerin lokalizasyonları ve görülme sıklığı.	32
Çizelge 3.2. Meme loblarına göre tümör tiplerinin lokalizasyonları ve görülme sıklığı.	33
Çizelge 3.3. Meme tümörü tiplerinin köpek ırklarına göre dağılımı.	35
Çizelge 3.4. Meme tümörünün yanı sıra karşılaşılan diğer bulgular.	36
Çizelge 3.5. Simple karsinomaların tipleri ve dereceleri.	38
Çizelge 3.6. Benign mikst tümörlerde hücre tipine göre p63 / Aktin belirteçlerinin varlığı ve şiddeti.	43
Çizelge 3.7. Benign mikst tümörlerde miyoepitel hücre tiplerinin yerleşimine göre p63 / Aktin belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.	44
Çizelge 3.8. Benign mikst tümörlerde miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / Aktin belirteçlerinin pozitifliği.	46
Çizelge 3.9. Benign mikst tümörlerde hücre tipine göre p63 / Vimentin belirteçlerinin varlığı ve şiddeti.	47
Çizelge 3.10. Benign mikst tümörlerde miyoepitel hücre tiplerinin yerleşimine göre p63 / Vimentin belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.	49
Çizelge 3.11. Benign mikst tümörlerde miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / Vimentin pozitifliği.	50
Çizelge 3.12. Benign mikst tümörlerde hücre tipine göre p63 / CK14 belirteçlerinin varlığı ve şiddeti.	51

Çizelge 3.13. Benign mikst tümörlerde miyoepitel hücre tiplerinin yerleşimine göre p63 / CK14 belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.	52
Çizelge 3.14. Benign mikst tümörlerde miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / CK14 pozitifliği.	53
Çizelge 3.15. Benign mikst tümörlerde hücre tipine göre p63 / CK8 belirteçlerinin varlığı ve şiddeti.	54
Çizelge 3.16. Benign mikst tümörlerde miyoepitel hücre tiplerinin yerleşimine göre p63 / CK8 belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.	54
Çizelge 3.17. Benign mikst tümörlerde miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / CK8 pozitifliği.	55
Çizelge 3.18. Benign mikst tümörlerde hücre tipine göre p63 / CK19 belirteçlerinin varlığı ve şiddeti.	56
Çizelge 3.19. Benign mikst tümörlerde miyoepitel hücre tiplerinin yerleşimine göre p63 / CK19 belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.	57
Çizelge 3.20. Benign mikst tümörlerde miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / CK19 pozitifliği.	57
Çizelge 3.21. Benign mikst tümörlerde hücre tiplerine göre BMP6 belirtecinin değerlendirilmesi.	59
Çizelge 3.22. Karsinosarkomalarda hücre tiplerine göre p63 / Aktin belirteçlerinin varlığı ve şiddeti.	61
Çizelge 3.23. Karsinosarkomalarda miyoepitel hücre tiplerinin yerleşimine göre p63 / Aktin belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.	63
Çizelge 3.24. Karsinosarkomalarda miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / Aktin varlığı.	65
Çizelge 3.25. Karsinosarkomalarda hücre tiplerine göre p63 / Vimentin belirteçlerinin varlığı ve şiddeti.	67
Çizelge 3.26. Karsinosarkomalarda miyoepitel hücre tiplerinin yerleşimine göre p63 / Vimentin belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.	69
Çizelge 3.27. Karsinosarkomalarda miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / Vimentin pozitifliği.	71
Çizelge 3.28. Karsinosarkomalarda hücre tiplerine göre p63 / CK14 belirteçlerinin varlığı ve şiddeti.	73
Çizelge 3.29. Karsinosarkomalarda miyoepitel hücre tiplerinin yerleşimine göre p63 / CK14 belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.	75
Çizelge 3.30. Karsinosarkomalarda miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / CK14 pozitifliği.	77
Çizelge 3.31. Karsinosarkomalarda hücre tiplerine göre p63 / CK8 belirteçlerinin varlığı ve şiddeti.	79

Çizelge 3.32. Karsinosarkomalarda miyoepitel hücre tiplerinin yerleşimine göre p63 / CK8 belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.	80
Çizelge 3.33. Karsinosarkomalarda miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / CK8 pozitifliği.	81
Çizelge 3.34. Karsinosarkomalarda p63 / CK19 belirteçlerinin hücre tiplerine göre varlığı ve şiddeti.	83
Çizelge 3.35. Karsinosarkomalarda miyoepitel hücre tiplerinin yerleşimine göre p63 / CK19 belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.	85
Çizelge 3.36. Karsinosarkomalarda miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / CK19 belirteçlerinin pozitifliği.	86
Çizelge 3.37. Karsinosarkomalarda hücre tiplerinin BMP6 boyanmasına göre değerlendirilmesi.	88
Çizelge 3.38. Simple karsinomaların hücre tipi ve miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / Aktin belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.	90
Çizelge 3.39. Simple karsinomaların hücre tipi ve miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / Vimentin belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.	92
Çizelge 3.40. Simple karsinomaların hücre tipi ve miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / CK14 belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.	94
Çizelge 3.41. Simple karsinomaların hücre tipi ve miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / CK8 belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.	96
Çizelge 3.42. Simple karsinomaların hücre tipi ve miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / CK19 belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.	98
Çizelge 3.43. Simple karsinomaların epitel hücrelerinde BMP6 ile değerlendirilmesi.	99
Çizelge 3.44. Benign mikst tümörlerde; hücre tiplerine, miyoepitel hücrelerinin yerleşimine ve miyoepitel hücrelerinin tiplerine göre p63 / Aktin ile boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.	102
Çizelge 3.45. Benign mikst tümörlerde; hücre tiplerine, miyoepitel hücrelerinin yerleşimine ve miyoepitel hücrelerinin tiplerine göre p63 / Vimentin ile boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.	103
Çizelge 3.46. Benign mikst tümörlerde; hücre tiplerine, miyoepitel hücrelerinin yerleşimine ve miyoepitel hücrelerinin tiplerine göre p63 / CK14 ile boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.	104
Çizelge 3.47. Benign mikst tümörlerde; hücre tiplerine, miyoepitel hücrelerinin yerleşimine ve miyoepitel hücrelerinin tiplerine göre p63 / CK8 ile boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.	105
Çizelge 3.48. Benign mikst tümörlerde; hücre tiplerine, miyoepitel hücrelerinin yerleşimine ve miyoepitel hücrelerinin tiplerine göre p63 / CK19 ile boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.	106

Çizelge 3.49. Benign mikst tümörlerde, hücre tiplerinin BMP6 belirteciyle boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.	107
Çizelge 3.50. Karsinosarkomalarda; hücre tiplerine, miyoepitel hücrelerinin yerleşimine ve miyoepitel hücrelerinin tiplerine göre p63 / Aktin ile boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.	108
Çizelge 3.51. Karsinosarkomalarda; hücre tiplerine, miyoepitel hücrelerinin yerleşimine ve miyoepitel hücrelerinin tiplerine göre p63 / Vimentin ile boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.	109
Çizelge 3.52. Karsinosarkomalarda; hücre tiplerine, miyoepitel hücrelerinin yerleşimine ve miyoepitel hücrelerinin tiplerine göre p63 / CK14 ile boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.	110
Çizelge 3.53. Karsinosarkomalarda; hücre tiplerine, miyoepitel hücrelerinin yerleşimine ve miyoepitel hücrelerinin tiplerine göre p63 / CK8 ile boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.	111
Çizelge 3.54. Karsinosarkomalarda; hücre tiplerine, miyoepitel hücrelerinin yerleşimine ve miyoepitel hücrelerinin tiplerine göre p63 / CK19 ile boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.	112
Çizelge 3.55. Karsinosarkomalarda, hücre tiplerinin BMP6 belirteciyle boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.	113
Çizelge 3.56. Simple karsinomalarda, miyoepitel hücrelerinin tipleri ile dereceleri arasında ve simple karsinoma tipleri ile miyoepitel hücrelerinin tipleri arasında p63 / Aktin belirteçleriyle boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.	114
Çizelge 3.57. Simple karsinomalarda, miyoepitel hücrelerinin tipleri ile dereceleri arasında ve simple karsinoma tipleri ile miyoepitel hücrelerinin tipleri arasında p63 / Vimentin belirteçleriyle boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.	115
Çizelge 3.58. Simple karsinomalarda, miyoepitel hücrelerinin tipleri ile dereceleri arasında ve simple karsinoma tipleri ile miyoepitel hücrelerinin tipleri arasında p63 / CK14 belirteçleriyle boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.	116
Çizelge 3.59. Simple karsinomalarda, miyoepitel hücrelerinin tipleri ile dereceleri arasında ve simple karsinoma tipleri ile miyoepitel hücrelerinin tipleri arasında p63 / CK8 belirteçleriyle boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.	117
Çizelge 3.60. Simple karsinomalarda, miyoepitel hücrelerinin tipleri ile dereceleri arasında ve simple karsinoma tipleri ile miyoepitel hücrelerinin tipleri arasında p63 / CK19 belirteçleriyle boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.	118
Çizelge 3.61. Simple karsinoma tipleri arasında BMP6 belirteciyle boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.	119

1. GİRİŞ

1.1. Köpeklerde Meme Bezinin Makroanatomik Yapısı

Hayvan türlerine göre meme bezleri, sayı ve yerleştikleri bölge açısından farklılık göstermektedir. Köpeklerde *sulcus intermammarius* ile sağ ve sol loblara ayrılıp, torakoinguinal bölge boyunca, 4-6 çift şeklinde bulunurlar. Normalde meme bezleri doğumdan önce aktif değildirler. Doğumdan sonra aktif hale geçerek laktasyon dönemi boyunca süt salgılamaya başlarlar, bu dönemin sonunda süt salınımı durur ve meme bezleri küçülürler (Dursun, 2006 ve Sorenmo ve ark., 2011). Birinci ve 2. (torasik) meme bezleri interkostal ve lateral torasik arterler ile 3., 4. (abdominal) ve 5. (inguinal) meme bezleri ise epigastrik arterin kolları ile beslenirler. Birinci, 2. ve 3. meme bezinin kraniyal kısmı *vena epigastrica superficialis cranialis* ile 3. meme bezinin kaudal kısmı, 4. ve 5. meme bezleri *vena pudendalis eksternal* ile beslenir. *N. genitofemoralis* ile *nn. intercostales* tarafından da meme bezinin sinirsel innervasyonu sağlanır (Christensen, 1993 ve Nickel ve ark., 1981).

1.2. Köpeklerde Meme Bezinin Lenfatik Drenajı

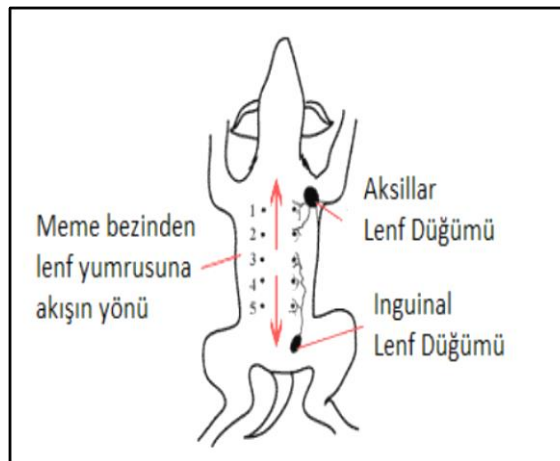
Meme bezinin lenfatik drenajı bilateral simetriktir. Patsikas ve ark. (1996a; 1996b ve 2006); sağlıklı ve tümörlü meme bezlerinin lenf drenajını araştırmışlar (Çizelge 1.1) ve sağlıklı köpeklerde, lenfatiklerin drenajın sadece aynı tarafa ait (ipsilateral) lenf düğümleri içinde olduğunu, karşı taraftaki (kontralateral) bez ve lenf düğümlerine drenajın olmadığını belirtmişlerdir.

Meme bezinin drenajından görevli efferent lenf damarları, meme bağ dokusundan ve *ductus lactiferi*'ler arasındaki lenf ağından başlangıç alırlar. Memenin arka tarafının lenfini toplayan efferent lenf damarları *lymphocentrum inguinofemorale* (*inguinale superficiale*)'ye; ön tarafın lenfini toplayan efferent lenf damarları ise

lymphocentrum thoracicum ventrale'ye drene olurlar (Dursun, 2006; Erer ve Kıran, 2009; Patsikas ve ark., 1996a; Patsikas ve ark., 1996b ve Patsikas ve ark., 2006) (Şekil 1.1).

Çizelge 1.1. Sağlıklı ve Tümörlü Meme Dokusunda Lenfatik Drenaj (Patsikas ve ark., 1996a; 1996b ve 2006).

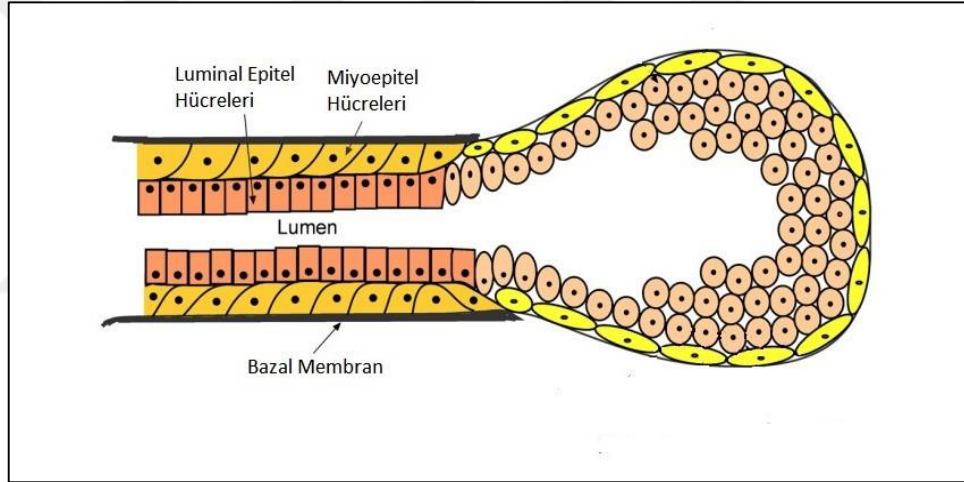
Meme bezi	Normal lenfatik drenaj	Tümöral lenfatik drenaj
Birinci meme bezi (Kraniyal torasik; M1)	Aksillar lenf düğümü	Aksillar lenf düğümü Sternal lenf düğümü
İkinci meme bezi (Kaudal torasik; M2)	Aksillar lenf düğümü	Aksillar lenf düğümü Sternal lenf düğümü
Üçüncü meme bezi (Kraniyal abdominal; M3)	Aksillar lenf düğümü Superfisiyal inguinal lenf düğümü	Aksillar lenf düğümü Superfisiyal inguinal lenf düğümü Mediyal iliak lenf düğümü
Dördüncü meme bezi (Kaudal abdominal; M4)	Superfisiyal inguinal lenf düğümü	Superfisiyal inguinal lenf düğümü Aksillar lenf düğümü
Beşinci meme bezi (İnguinal; M5)	Superfisiyal inguinal lenf düğümü	Superfisiyal inguinal lenf düğümü Popliteyal lenf düğümü Mediyal iliak lenf düğümü



Şekil 1.1. Köpeklerde meme bezinde lenfatik akışı (Patsikas ve ark., 2006).

1.3. Köpeklerde Meme Bezinin Mikroanatomik Yapısı

Meme bezi, ‘glanduler doku (paranşim), konnektif doku (stroma) ve onları kaplayan deriden (kutanöz tabaka)’ oluşan bileşik tubulo-alveoler yapıda modifiye ter bezleridir (Christensen, 1993). Paranşime ait olan alveoller intratubuler olarak, laktiferus kanallar ise intralobuler, interlobuler ve interlober olarak yerleşim gösterirler. Meme kanallarını ve alveollerini, üst üste iki kat halinde dizilmiş (Şekil 1.2), bazal membranın üzerinde yer alan luminal epitel hücreleri ve miyoepitel hücreleri (MEH) çevreler (Manivannan ve Nelson, 2012; Sopel, 2010 ve Tanyolaç, 1999).



Şekil 1.2. Meme paranşiminde luminal epitel hücreler ile miyoepitel hücreler (Manivannan ve Nelson, 2012).

1.3.1. Luminal Epitel Hücreler

Luminal epitel hücreleri; meme alveollerini ve kanallarını döşeyen epitel hücrelerine birlikte verilen isimdir. Alveoller ve intralobuler kanalları tek katlı kübik, interlobuler kanalları tek katlı prizmatik, interlober kanalları ise çift katlı prizmatik epitele sahiptirler (Sopel, 2010 ve Tanyolaç, 1999). Bu hücrelerin meme kanserlerinde rolleri oldukça önemlidir ve bunların tedavisinde daha yararlı sonuçlar almak adına, boyanma özellikleri esas alınarak moleküler sınıflandırmaya göre luminal A, luminal B, HER-2 pozitif, Bazal benzeri ve normal meme dokusu benzeri olmak üzere beş alt tipe ayrılırlar (Saad ve ark., 2017).

1.3.1.1. Luminal Epitel Hücrelerinin İmmunohistokimyasal Yapısı

Sitokeratinler (Cytokeratin/CK), luminal epitel hücreleri dahil her türlü epitel hücrelerinde yer alan ara filamanlardır ve bu nedenle de epitel hücreleri için özel belirteçleri olarak kabul edilmektedirler (Painter ve ark., 2010). Bunlar asidik veya bazik olmalarının yanı sıra doku ve organlara özgülerdir. CK1-CK8 bazik veya nötral sitokeratinler olarak bilinirken, CK9-CK20 asidik sitokeratinlerdir (Moll ve ark., 1982 ve Schweizer ve ark., 2006). Sitokeratinlerin farklı alt tiplerinin dağılım göstermesi oldukça belirleyicidir. Örneğin normal duktal hiperplazide (usual ductal hyperplasia/UDH) ve papillomda CK5/6, CK14 ve yüksek molekül ağırlıklı CK (34βE12)'nin heterojen dağılımları vardır. Yine son zamanlarda, memede de meme kanalları ve lobçuklarında CK5, CK6 ve CK14 progenitor (miyoepitel/bazal) hücrelerin belirteçleri olarak değerlendirilirken, glandüler ve/veya lobüler epitel hücreleri için de CK7, CK8, CK18, CK19 kabul edilmektedir (Abd El-Rehim ve ark., 2004; Boecker ve ark., 2002; Moriya ve ark., 2006 ve Tan ve ark., 2005).

1.3.2. Miyoepitel Hücreler (Bazal Hücreler)

Miyoepitel hücreleri süt salınım sürecinde oldukça önemli rol oynayan, meme kanallarının ve alveollerinin bazal laminasıyla luminal hücrelerinin arasında kalan ve/veya stromada bulunan hücrelerdir. Bu hücreler hemidesmozomlar aracılığıyla bazal laminaya; desmozomlar aracılığıyla da luminal hücrelere bağlanırlar. Boşaltım kanallarında kendi uzun eksenini kanallara paralel yerleşmiş olan miyoepitel hücreleri kesintisiz bir tabaka halinde iken; salgı bezlerinde sepet-benzeri bir şekil oluştururlar (Beha ve ark., 2012 ve Sipel, 2010) (Şekil 1.2).

Miyoepitel hücreleri normal meme dokusunda kanal ve alveollerin çevresinde bulunurken, mikst ve kompleks tümörlerde hem bu alanlarda, hem de intertisyel dokuda bulunduğu saptanmıştır. Bu tümörlerde miyoepitel hücreleri suprabazal (resting ve proliferatif), stellate ve spindle olmak üzere 4 tipte değerlendirilmiştir (Beha ve ark., 2012; Sipel, 2010 ve Sorenmo ve ark., 2011).

Miyoepitel hücrelerinin yapılarında ara filamentlerden olan sitokeratin, laminin ve vimentin gibi proteinlerin yanı sıra mikrofilamentlerden aktin, miyosin gibi proteinlerinin de bulunması, bu hücreleri luminal epitellerden ve bazal membrandan kolaylıkla ayrılmasını sağlamaktadır (Beha ve ark., 2012; Sipel, 2010 ve Sorenmo ve ark., 2011).

1.3.2.1. Miyoepitel Hücrelerinin İmmunohistokimyasal Yapısı

Miyoepitel hücreleri immunohistokimyasal yapılarından dolayı hem epitel hem de mezenşimal hücrelere benzerler. Miyoepitel hücreleri mezenşimal hücrelerde sıklıkla hücre sitoplazmalarında hücre kontraksiyonundan sorumlu aktin ve miyosin mikrofilamentleri bulunmaktadır. Ayrıca düz kas hücrelerinde bulunmayan ara filamentlerden sitokeratinleri (CK5, CK14 ve CK17) de içerirler. Özellikle, desmozom ve hemidesmozomlar yapısında bulunan CK5 ve 14, miyoepitel hücrelerinin temel yapısına da katılmaktadırlar (Sipel, 2010).

Genellikle miyoepitel hücrelerini belirlemek için kullanılan proteinler ve biyomoleküller Çizelge 1.2’ de özetlenmiştir.

Çizelge 1.2. Miyoepitel hücrelerini belirlemek için kullanılan bazı proteinler ve biyomoleküller (Sopel, 2010).

Molekül	Fonksiyon	Tanı ve Klinik Önemi
Yapısal proteinler		
<i>Smooth muscle actin (SMA)</i>	MEHlerin kasılmasını sağlar. MEH düz kaslar, miyofibroblast ve perisitlere benzer.	MEH’lerden SMA salınımı, normal meme bezi ve invaziv olmayan kanserlerin %95’inde görülür. İnvazivliğin tanısı eş zamanlı SMA ve kollajen IV salınımıyla doğrulanmalıdır.
<i>Smooth muscle myosin (heavy chains) - SMMHC</i>	MEH kontraktıl araçlarının ana bileşeni.	SMA’ya benzeyen, invaziv ve invaziv olmayan meme kanserlerin ayrımı için faydalı bir belirteçtir.
<i>Calponin</i>	Tropomiyosin ve F-aktini bağlar. MEH kasılmalarında görev alır.	MEH’leri stromanın spindle hücrelerinden ve invaziv olmayan kanserlerden invaziv olanları ayırmak için faydalı bir belirteçtir.
<i>H caldesmon (HCD)</i>	Sitoskeletal proteini aktine bağlar.	Kuvvetli salınımı miyoepitel hücrelerine ve küçük kan damarlarının düz kas hücrelerine özgüdür.
<i>P-cadherin</i>	Ca ²⁺ bağımlı hücre adezyonudur. Molekülün meme bezi epitel yapısının onarılmasında kilit rolü vardır.	Sağlıklı meme bezinin MEH’inde, bazen hiperplazik dokularda ve bazı invaziv olmayan kanserlerde salınır.
<i>Sitokeratin 5, 7, 14, 17</i>	MEH ara ipliklerinin spesifik bileşenleri	Sağlıklı meme bezindeki ve meme kanserindeki MEH’lerin tanımlanmasını ve meme bezi morfogenezi sırasındaki MEH öncüllerinin ayırt edilmesini sağlar.
<i>Desmoglein (Dsg3) (Dsc3)</i>	Desmosomal (Dsg3) ve desmocollin (Dsc3) kaderinleri, dezmozom ve hemidesmozomları MEH için özgüdür.	MEH’lerin lokalizasyonundan ve meme bezi epitelinin çift tabakalı yapısının onarımından sorumludur.
Yapısal olmayan moleküller		
<i>Maspin</i>	Meme bezine özgü serpin (serin proteaz inhibitör) sadece sağlıklı meme bezi MEH’lerinde ve meme kanseri epitel hücrelerinde ortaya çıkar.	Tümör baskılayıcı proteinin salınımıyla kötü huyluluk düzeyi azalır. Maspin, tümör büyümesini ve apoptozda içeren invazivliğini azaltır. Ayrıca hücre hareketliliğini ve anjiyogenezi de azaltır.
<i>p63, p73</i>	p63 ve p73; p53’e yakın homoloji gösteren çekirdek proteinleridir. Meme	Meme bezi epitelindeki progenitör hücre popülasyonundan sorumlu proteindir.

	bezlerindeki MEH çekirdeklerinden salınır.	Meme bezi morfogenezinde ve bezin normal yapısının bakımında görev alır.
<i>WT-1 (Wilms tumour 1)</i>	P53 gibi gen salınımı içeren transkripsiyon faktörü.	WT-1 salınımı MEH'lerde sürekli olarak gözlemlenirken, göğüs kanserinde tümör gelişmesiyle negatif ilişkilendirilir.
<i>S100</i>	En az bir tane Ca^{2+} bağ örgüsü içeren büyük proteinler ailesine ait proteindir.	S100 proteini esas olarak MEH'lerinde salınır ve sıklıkla da meme bezi luminal hücrelerinde ortaya çıkar. Meme kanserlerinde, S100 proteinin salınımı sıklıkla artar. Bu da tümörün ilerlemesi ve kötü prognozla ilişkilendirilir.
<i>CD10 (CALLA – yaygın akut lenfoblastik lösemi antijeni)</i>	Hücrenin yüzeyinde bulunan metalloendopeptidaz birçok biyolojik olarak aktif peptidin inaktivasyonundan sorumludur. MEH'lerin yan yüzeylerinde bulunur.	Enzim normal meme bezi MEH'lerinde stabil salınım gösterir. Meme kanseri büyümesinde ve ilerlemesinde CD10 pozitif MEH'lerin sayısında azalma olur ve immunositokimyasal reaksiyonun yoğunluğu azalır.
<i>CD44</i>	MEHleri tarafından salgılanan molekül, kanser hücrelerinin yapışmasını ve göçünü engeller.	Meme kanseri prognozunda kullanılan belirteçtir.
<i>CD109</i>	TGF- β sinyal yolu inhibisyonuna katılır.	Meme bezi MEH'lerinde bulunur, salgı ve kanal epitel hücrelerinde görülmez. İnvaziv meme kanseri teşhisinde uygulanan MEH belirteçidir.
<i>14-3-3 sigma proteini</i>	DNA hasarına yanıt olarak p53 kanser baskılayıcı gen transaktivasyonu ürünüdür.	Çoğunlukla benign ve pre-invaziv meme kanserinin MEH'lerinde görülür. Meme kanseri prognozunda uygulanır.
<i>NRP-1 (neuropilin)</i>	MEH'lerde vasküler endotelial büyüme faktörü için spesifik bir reseptördür.	Meme bezinin hiperplazik ve neoplazik dokularındaki MEH'ler normal dokulardan daha yüksek NRP-1 gösterir.
<i>PTHrP/PTHrPR (Paratiroid hormonu ile ilişkili protein/paratiroid hormonu ile ilgili protein reseptör)</i>	PTHrP hem miyoepitel hem luminal hücreler tarafından üretilir, ancak meme bezlerinde sadece MEH onun reseptörünü sergiler.	PTHrP gelişme dönemi sırasında boşaltım kanallarının büyümesini ve dallanmasını inhibe eder. Meme bezinin hiperplazik dokularındaki proapoptotik ve antiproliferatif özelliklerini gösterir.

1.3.3. Meme Kanal ve Alveol Bazal Membranı

Meme kanallarını ve alveollerini çevreleyen bazal membran çoğunlukla miyoepitel hücreleri ile kollajen IV, fibronektin, laminin, nidojen, glikozaminoglikan ve proteoglikanların bir ürünüdür. Bu membran stroma ile miyoepitel hücrelerini ayıran kesintisiz bir tabaka görünümündedir (Sopel, 2010).

1.4. Köpeklerde Meme Tümörleri

Meme tümörleri, dişi köpeklerde sıklıkla görülen ve morfolojik olarak belirgin epitel ve/veya miyoepitel proliferasyonu ile ektopik mezenşimal doku (kıkırdak ve kemik gibi) oluşumlarını içerebilen iyi veya kötü huylu tümörlerdir. Tüm dünyada bildirilmiş olan bu tümörlerin ortaya çıkışında ve sıklığında bölgesel bir farklılık saptanmamıştır. Köpeklerde meme tümörlerinin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, diğer tümörlerin gelişiminde olduğu gibi hormonal, nutrisyonel ve radyoaktif etkilerle viral faktörlerin yanı sıra kromozom anomalileri ve onkojenik genlerin aktifleşmesinin de tümör oluşumunda rol oynadığı bilinmektedir (Akiyoshi ve ark., 2004; Misdorp ve ark., 1999; Moulton, 1990 ve Tateyama ve ark., 2001).

1.4.1. Köpek Meme Tümörlerinde Irk Predispozisyonu

Köpek meme tümörlerinde ırk predispozisyonu olmamakla birlikte sıklıkla Puanter, İngiliz Setter, Retriever, Spaniel Cocker, Boston Terrier ve Daschund gibi av ve spor amaçlı yetiştirilen ırklarda meme tümörlerine rastlanılmıştır (Karayannoppoulo ve ark., 1989 ve Moulton, 1990). Türkiye’de bu konuda yapılan bir çalışmada en çok etkilenen ırkların Poodle, Terrier, Kurt köpeği ve Pinscher olduğu belirtilmiştir (Atalay Vural ve Aydın, 2001).

1.4.2. Köpek Meme Tümörlerinde Yaş Predispozisyonu

Yaş faktörü, tümörün oluşum sürecinde oldukça önemlidir. İki yaşından küçük olanlarda nadiren gözlenmesine rağmen yaşın ilerlemesiyle özellikle 6 ile 15 yaş arasında bu tümörün görülme sıklığı artmaktadır (Atalay Vural ve Aydın, 2001; Karayannopoulou ve ark., 1989 ve Moulton, 1990).

1.4.3. Köpek Meme Tümörlerinde Cinsiyet Faktörü

Dişilerde erkeklere göre daha sık meme tümörüyle karşılaşmaktadır. Ancak bu oranın özellikle kısırlaştırma yapılmamış dişi köpeklerde çok olduğu dikkat çekmektedir (Moulton, 1990). Erken dönemde kısırlaştırma yapılan dişi köpeklerde; kısırlaştırılmamış veya geç dönemde kısırlaştırılmış köpeklere oranla meme tümörleriyle karşılaşılma oranı düşüktür (Misdorp, 1988).

1.4.4. Meme Tümörlerinin Lokalizasyonları

Tümörlerin sağ veya sol meme loblarında şekillenmesinde önemli bir fark görülmemiştir. Ancak bir hayvanda aynı ya da farklı meme zincirlerinde iki veya daha fazla tümör tipinin birlikte görülebileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte hem iyi, hem kötü huylu tümörlerle aynı anda karşılaşıldığı ve lokalizasyonlarında anlamlı bir fark olmadığı kaydedilmiştir (Allen ve Mahaffey, 1989; Mitchell ve ark., 1974; Moulton ve ark., 1970 ve Taylor ve ark., 1976). Ancak meme tümörünün lokalizasyonu ile karakteri arasında bağlantı olduğu ileri sürülmüştür. Özellikle beşinci meme loblarında görülen tümörlerin, diğer lobdakilere göre daha fazla malign özellik taşıdığı saptanmıştır (Atalay Vural ve Aydın, 2001; Im ve ark., 2014 ve Sontas ve ark., 2009).

1.5. Meme Tümörlerinin Histolojik Tiplendirilmesi

Köpeklerde meme tümörlerinde tarih boyunca çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. İlk olarak *Dünya Sağlık Örgütü*, meme bezlerinin displazi ve tümörlerini de içeren ‘*International Histological Classification of Tumours of Domestic Animals*’ isimli kitap yayınlamıştır (Hampe ve Misdorp, 1974).

Zaman içerisinde tümörlerin tanısında yardımcı olduğu düşünülen belirteçlerden faydalanılarak 1974 sınıflandırılmasının geliştirilmesi gerektiği düşünüldü; 1999 yılında yeniden düzenlenmiştir (Goldschmidt ve ark., 2011). Epitel hücreleri için CK7, 8, 18, 19; bazal/miyoepitel hücreler için CK5, 6, 14, 17, *smooth muscle actin*, *calponin*, *vimentin*, *p63* belirteçleri kullanılarak meme tümörleri yeniden tiplendirilmiştir. Goldschmidt ve ark. (2011) ise 2010 yılında bu tiplendirmeye meme başını da içeren bazı değişiklikler ekleyerek sınıflandırmayı yeniden düzenlemişlerdir.

Bu düzenlemeye göre oluşturdukları alt başlıklarla benign ve malign lezyonlar için önerilen histolojik sınıflandırma (Goldschmidt ve ark., 2011) Çizelge 1.3 ve Çizelge 1.4’te belirtilmiştir.

Çizelge 1.3. Memede malign lezyonların sınıflandırılması.

Memenin Malign Lezyonları				
Malign Epitelial Tümörler			Malign Mezenşimal Tümörler	
Karsinomalar	Karsinomalar -Özel Tipler	Meme Başı Tümörleri	Sarkomalar	Karsinosarkoma - Malign Mikst Meme Tümörü
Karsinoma - in situ	Skumöz hücreli karsinoma	Karsinoma	Osteosarkoma	
Karsinoma - simple	Adenoskumöz Karsinoma	Karsinoma epidermal infiltrasyonlu (Paget-benzeri hastalık)	Kondrosarkoma	
✓ Tubular			Fibrosarkoma	
✓ Tubulopapillar			Hemangiosarkoma	
✓ Kistikpapillar			Diğer sarkomalar	
✓ Kribriform				
Karsinoma - mikropapillar invaziv	Musinöz Karsinoma			
Karsinoma - solid	Lipid-rich (sekretili) Karsinoma			
Komedokarsinoma	Spindle (İğ) hücreli Karsinoma			
Karsinoma – anaplastik				
Karsinoma - kompleks adenoma	✓ Malign miyoepiteliyoma			
Karsinoma - kompleks tip	✓ Skumöz hücreli Karsinoma - spindle hücreli variantlı			
Karsinoma ve malign miyoepiteliyoma	✓ Karsinoma - spindle hücreli varyantı			
Karsinoma - mikst tip	Yangısal Karsinoma			
Duktal Karsinoma				
Intraduktal papillar karsinoma				
Karsinoma - mikropapillar invaziv				
Karsinoma - solid				
Komedokarsinoma				
Karsinoma - anaplastik				
Karsinoma - kompleks adenoma				
Karsinoma - kompleks tip				
Karsinoma ve malign miyoepiteliyoma				
Karsinoma - mikst tip				
Duktal Karsinoma				
Intraduktal papillar karsinoma				
Karsinoma - mikropapillar invaziv				

Çizelge 1.4. Memede benign lezyonların sınıflandırılması.

Memenin Benign Lezyonları			
Benign Tümörleri	Hiperplazi/Displazi	Meme Başı Tümörleri	Meme Başının Hiperplazisi/Displazisi
Adenoma - simple	Duktal ektazi	Adenoma	Meme başı derisinin melanozisi
Intraduktal papillar adenoma (dukt papillom)	Lobular hiperplazi (adenozis)		
Duktal adenoma (bazaloid adenom)	Düzenli		
Skumöz differensiasyonlu (keratohiyalin granülleri)	Salgı aktiviteli (laktasyonel)		
Fibroadenom	Fibrosis - interlobular fibröz konnektif dokulu		
Miyoepteliyom	Atipili		
Kompleks adenoma (adenomiyoepteliyom)	Epiteliozis		
Benign mikst tümör	Papillomatozis		
Adenoma - simple	Fibroadenomatöz değişiklik		
Intraduktal papillar adenoma (dukt papillom)	Jinekoma		
Duktal adenoma (bazaloid adenom)	Duktal ektazi		
Skumöz differensiasyonlu (keratohiyalin granülleri)	Lobular hiperplazi (adenozis)		
	✓ Düzenli		
	✓ Salgı aktiviteli (laktasyonel)		
	✓ Fibrosis - interlobular fibröz konnektif dokulu		
	✓ Atipili		
Fibroadenom	Epiteliozis		
	Papillomatozis		
	Fibroadenomatöz değişiklik		
	Jinekoma		

Genel olarak köpeklerde rastlanan tümörlerin yaklaşık % 25-30'unu meme tümörleri oluşturmaktadır. Bunların da % 55-65'i mikst tümör, % 25-40'ı karsinoma, geriye kalanları ise hiperplazi, adenoma ve/veya miyoepteliyoma yapısındaki benign tümörler ile tümöral olmayan değişikliklerden ibarettir (Atalay Vural ve Aydın, 2001; Moulton, 1990 ve Sontas ve ark., 2009).

1.5.1. Memenin Mikst Tümörleri

Mikst tümörler kanal ve/veya bez epitellerinden köken alan bu tümörlere çok sayıda miyoepitel hücresi, kıkırdak ve/veya kemik/kemik iliği gibi mezenşimal dokuların eşlik etmesiyle karakterize kompleks yapılardır. Bu tümörlerde miyoepitel hücre proliferasyonu çok belirginse *kompleks tümörler*; miyoepitel hücrelerinin yanı sıra kıkırdak ve kemik dokusu belirgin ise *mikst tümörler* olarak isimlendirilirler (Genelhu ve ark., 2007 ve Hampe ve Misdorp, 1974).

Mikst tümörlerde özellikle miyoepitel hücrelerinin aktif olarak rol oynadığı belirtilmekle birlikte, bu hücelere insanların aksine köpek meme tümörlerinde sıklıkla rastlanmaktadır (Gama ve ark., 2003 ve Moulton, 1990). İnsanlarda ise bu hücreler daha sık olarak, tükürük ve ter bezi tümörlerinde görülmektedir (Genelhu ve ark., 2007; Misdorp, 2002 ve Raubenheimer, 1987).

Ayrıca kompleks ve mikst tümörlerde bulunan miyoepitel hücreleri de *suprabazal (resting ve proliferatif tip)*, *stellate* ve *spindle* tip hücreler olmak üzere gruplandırılmıştır (Sopel, 2010 ve Sorenmo ve ark., 2011). Bunlardan suprabazal hücreler kanal ve bez epitel hücrelerinin hemen dışarısında yer almaktadır. Proliferatif hücreler poligonal ve şişkin, resting tipi hücreler ise uzun, spindle şeklinde görülmektedir. İntersitisyel hücre olan stellate ve spindle hücreler, intertisyumda veya epitelyal elementlere karşı solid alanlarda dizilim göstermektedir (Beha ve ark., 2012; Sopel, 2010 ve Sorenmo ve ark., 2011). Stellate hücreler, genellikle kondroid ve hiyalin değişikliklerle eşlik eden bol musinöz stromaya sahipken, spindle hücreler belirgin eozinofilik veya berrak sitoplazmaya sahiptirler (Destexhe ve ark., 1993).

1.5.2. Mikst Meme Tümörlerinin Patogenezi

Köpeklerde meme tümörlerinin biyolojisi ve heterojenitesine ilgili pek çok bilgi olmasına rağmen mikst tümörlerin patogenezinde özellikle kemik ve kıkırdak gibi mezenşimal elementlerin histogenezisi çelişkilidir. Zaman içerisinde pek çok yorumlarda bulunulmuş ve çeşitli teoriler ileri sürülmüştür. Bugün için sıklıkla bahsedilen iki farklı görüş vardır. Bunlardan birinde mezenşimal dönüşüm, direkt çeşitli hücre tiplerinin metaplaziye uğraması üzerinedir ki buna yönelik üç hipotez ileri sürülmektedir. Bu hipotezlerde kıkırdak ve/veya kemik oluşumunda esas olan ya epitel hücrelerinin, ya stromal bağ dokusunun ya da bazal epitel hücrelerinin (miyoepitel hücreleri) metaplaziye uğramasıdır (Beha ve ark., 2012; Destexhe ve ark., 1993; Fowler ve ark., 1974; Griffey ve ark., 1993; Los Monteros ve ark., 2002; Moulton, 1970; Tateyama ve ark., 2001 ve Vos ve ark., 1993a).

Diğeri ise son yıllarda sıklıkla bahsedilen *Çarpışma (Collision) Teorisi*, *Kombinasyon (Combination) Teorisi* ve *Dönüşüm veya Metaplazi (Conversion or Metaplastic) Teorisi* adı altında incelenen görüştür (Hellmén, 2005 ve Lien ve ark., 2004). Bu teorilerin temeli birbirinden farklıdır. Miyoepitel (bazal) hücrelerinin fenotiplerinde oluşan değişiklikler; çarpışma teorisinde komşu ve birbirinden bağımsız tümörlere, kombinasyon teorisinde kök hücrelere, dönüşüm veya metaplazi teorisinde ise transdiferansiyasyon ya da metaplazi esasına dayandırılmıştır.

1.6. Meme Tümörlerinin Derecelendirmesi

Tümörlerde derecelendirme, çeşitli kriterler altında gerçekleştirilen, tümörün malignite, şiddeti ve yayılımı hakkında bilgi veren; aynı zamanda tedavinin seçiminde de etkili olan bir ölçüttür. Günümüzde başta meme, prostat gibi birçok organ ve dokuyu etkileyen tümörlerde çeşitli derecelendirme sistemleri kullanılmaktadır (Elston, 1987 ve Sorensen ve ark., 2011).

Rutin incelemelerde meme tümörlü hayvanlarda klinik ve patolojik derecelendirme yapılmaktadır (Sorenmö ve ark., 2011).

Günümüzde, meme tümörlerinin patolojik derecelendirmesinde *Nottingham Derecelendirme Sistemi* (*Nottingham Grading Sistem - NGS*) olarak da bilinen modifiye *Bloom-Richardson sistemi* kullanılmaktadır. Bu derecelendirme sisteminde tubul yapısı, nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite değerlendirilmektedir. Bu sisteme göre (Elston, 1987) tubullerin mikroskop altında ilk hallerine ne kadar benzeyip benzemediklerine ve nükleer pleomorfizme bakılmaktadır. Nükleer pleomorfizm içinse hücrelerin genel görünüşleri ve çekirdek yapıları incelenmektedir. Ayrıca genellikle mikroskobun markasına göre değişkenlik göstermekle birlikte x25'lik objektifle (0,59 mm çapında 0,274 mm²) 10 farklı alan sayılarak mitotik aktivite saptanmaktadır. Sayımdan elde edilen sonuçlar Çizelge 2.3'te detayları belirtilen puanlamalara uygun olarak hesaplanır ve çıkan sonuçlar toplanarak tümörler, Derece I, II ve III olarak derecelendirilir.

Ancak bir hayvanda birden fazla meme lobunda tümör şekillenmişse ve derecelendirmeleri farklı farklı çıkıyorsa, bunların içerisinde en yüksek derece kabul edilerek tedavi protokolü belirlenir (Sorenmö ve ark., 2011).

1.7. Meme Tümörlerinde Epitelyal Mezenşimal Geçiş

Epitelyal mezenşimal geçiş (*Epithelial Mesenchymal Transition / EMT*); bir epitel hücresinin polaritesi ve hücre-hücre bağlantıları gibi önemli epitelyal özelliklerini kaybettiği, hücre-hücre bağlantılarının yok olduğu, güçlendirilmiş göç potansiyeli, apoptoza karşı direnç artışında yükseliş ve invazivlik gibi mezenşimal özelliklerin kazanılması ile sonuçlanan morfogenetik biyolojik süreci ifade etmektedir (Kalluri ve Neilson, 2003). İlk olarak EMT 1970'lerin sonlarında farklı hücrelerin farklılaşma süreci olarak tanımlanmıştır. Sadece normal hücresel gelişimde ve doku tamiri sürecinde EMT'nin şekillenmediği, aynı zamanda çeşitli patolojik koşullarda da

görüldüğüne ise son yıllarda dikkat çekilmiştir. Tümör gelişimindeki EMT'nin rolünün sadece invazyon ve metastaz olmadığı keşfedilmiş; bunlarla beraber tedaviye dirençlilik ile kök hücre oluşumu gibi önemli süreçlerde de paylarının bulunduğu saptanmıştır. Bu süreci yöneten transkripsiyon faktörlerinin, kök hücrelere ait hücrelerin kendi kendini yenileme gibi karakteristik özelliklerin kanser hücrelerine kazandırılmasında eşlik ettiği belirtilmiştir (Scheela ve Weinberg, 2012). Günümüzde EMT'nin, kanser progresyonunda başlıca invazyon, metastaz, kemoterapik ilaçlara direnç ve en önemlisi de kanser kök hücrelerinin oluşumunda rol aldıkları keşfedilmiş ve bu mekanizmalarla ilgili çalışmaların sayısı, oldukça artmıştır (Berx ve ark., 2007; Hay, 1995; Morel ve ark., 2008 ve Xiao ve He, 2010).

Farklı işlevsel sonuçlara sahip üç farklı EMT tipi (Şekil 1.3) mevcuttur (Kalluri ve Weinberg, 2009).

1.7.1. Tip 1 Epitelyal Mezenşimal Geçiş

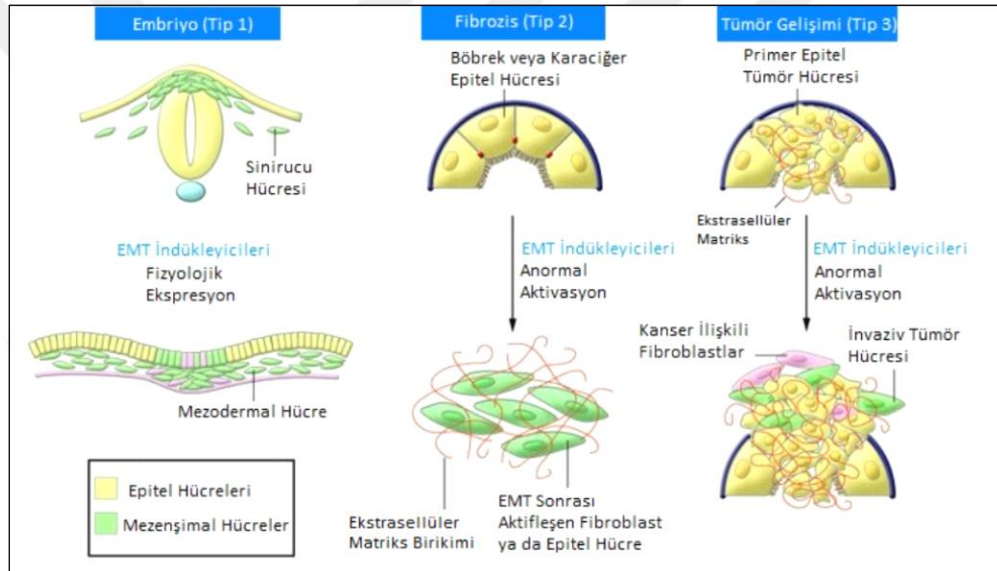
Embriyogenezisin erken dönemi, embriyo implantasyonu, plasantasyonun başlangıcında ve organ gelişiminde şekillenen fizyolojik EMT'dir (Kalluri ve Weinberg, 2009 ve Micalizzi ve ark., 2010).

1.7.2. Tip 2 Epitelyal Mezenşimal Geçiş

Travma ve yangısal yaralanmaları takiben dokuları yeniden yapılandırmak için yangı hücrelerinin artması, doku onarımı, yara iyileşmesi, doku rejenerasyonu ve organ fibrozisi ile ilişkilidir. Tip 1 EMT'den farklı olarak, yangı ile ilişkisi çok belirgindir ve yangı azaldığında veya kaybolduğunda Tip 2 EMT sona erer (Kalluri ve Weinberg, 2009).

1.7.3. Tip 3 Epitelyal Mezenşimal Geçiş

Tip 3 EMT, onkogenleri ve tümör baskılayıcı genleri etkileyen genetik ve epigenetik değişiklikler geçirmiş olan neoplazik hücrelerde görülür. Bu tip EMT'ye maruz kalan kanser hücreleri metastaz yapabilir; böylece durum kanser progresyonu lehine dönebilir (Kalluri ve Weinberg, 2009 ve Thiery, 2002). Bunun içinde bazı araştırmacılar tarafından son yıllarda özellikle meme (Micalizzi ve ark., 2010), prostat (Sethi ve ark., 2011), ovaryum (Vergara ve ark., 2010) veya kolon (Bates ve ark., 2007) kanserlerinde EMT'nin özellikleri araştırmışlardır.



Şekil 1.3. Şematik olarak Tip 1, 2 ve 3 EMT'nin gösterimi (<http://g-cd.com/category/emt/>)

1.7.4. Epitelyal Mezenşimal Geçişte Rol Alan Hücresel Belirteçler

Epitelyal mezenşimal geçiş sürecinde yapılan çalışmalarda çok sayıda epitelyal ve mezenşimal belirteçlerden faydalanılmıştır. Bunların sonucunda epitelyal belirteçlerin salınımının azaldığı; ancak mezenşimal belirteçlerin salınımının arttığı saptanmıştır (Christofori, 2006; Jechlinger, 2003; Soini, 2012 ve Xiao ve He, 2010). Bu dönüşümde özellikle büyüme faktörleri, sitokeratinler ve ekstrasellüler matriksler etki etmektedirler.

1.8. Meme Tümörlerinde Tanı Yöntemleri

Meme tümörlerinin tanısında esas olan yöntemler klinik ve patolojik yöntemlerdir. Bu yöntemlerden biri diğerinden bağımsız olarak değerlendirilemez. Üstelik günümüzde patolojik tanı ve buna özel immunohistokimyasal ve moleküler yöntem sonuçlarının klinisyenin tedavisine yön verdiği tartışılmaz bir gerçektir.

1.8.1. Meme Tümörlerinde Klinik Tanı Yöntemleri

Meme tümörlerinde tedavinin başarısı erken tanıya bağlıdır. Bugün erken tanı için genelde birbirini tamamlayan 3 yöntem mevcuttur;

1. Hayvan sahibinin özellikle 4-5 yaş sonrasında hayvanı severken meme loblarında kitle, sertlik, büyüme fark etmesi,
2. Uzman kişiler tarafından klinik meme muayenesinin yapılması,
3. Şüphelenilen olgularda görüntüleme yöntemleri ve kandan yapılan bazı testleri kullanarak meme tümörü tanısı konulması.

Klinik olarak özellikle palpasyonda memede değişen büyüklüklerde kitleler fark edilir. Bazı olgularda hayvanlarda bu kitlelere durgunluk, kilo kaybı, vücut ısısında düşme, kaslarda zayıflık, nöbetler, iştah kaybı, ishal, deride kepeklenme, tüylerde azalma, artritis gibi *paraneoplastik sendrom* adı verilen diğer klinik bulgular

da eşlik etmektedir. Tanı koymak için tümörün yeterince büyümesi yani palpe edilecek hale gelmesi beklenmez (Aydın ve ark., 2011 ve Erer ve Kıran, 2009). Şüphelenildiği an diğer alternatif teknikler kullanılır. Bunlardan biri *diyagnostik görüntülemedir*. Veteriner onkolojide kullanılan en genel görüntüleme aracı *X-ray*'dir. Radyografi, birçok durumda, tümör kitlesini ve değişikliklerini belirlemeye yeterlidir. Pozisyon, boyut, şekil, kemik yoğunluğu, doku yumuşaklığı gibi değişiklikler, organdaki tümörün büyüklüğünü ortaya koymayı sağlar. *Bilgisayarlı tomografi*, diğer dokuların arasında saklı kalmış bölgelerin görüntüleyerek olası değişikliklerin saptanmasını sağlar. *Manyetik Rezonans* da tomografiye benzer. Ancak özellikle yumuşak doku tümörlerinde, farklı yumuşak doku tipleri arasındaki kontrastı belirlemeye olanak tanır. Veteriner kliniklerinde düzenli olarak kullanılan *ultrason*, ince iğne aspirasyon biyopsisi için rehber amaçlı kullanılabilir. *Pozitron Yayma Tomografisi* ise köpeklerin muayenesinde son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır ve erken metastazı saptanmasında yararlıdır (Farrow, 2003).

1.8.2. Meme Tümörlerinin Tanısında Kullanılan Histopatolojik Yöntemler

Histopatolojik yöntemler, pek çok tümöral ve tümöral olmayan (travmatik, enfeksiyöz, enfeksiyöz olmayan) pek çok olgunun tanısında kullanılmaktadır. Günümüzde rutin histopatolojik tanı yöntemleri meme tümörlerinde de kullanılan yöntemlerdir. Özellikle hücre morfolojisine ve mitozla bakılarak yorumlamalar yapılmaktadır. Ancak bu tümörlerin görülme sıklığının artması, tümör tiplerinin çeşitlenmesi, tümörlere belirgin oranda miyoepitel hücrelerinin katılması zaman içinde tanıda sıkıntılar yaratmıştır. Bilhassa meme tümörlerinde neoplazik bez ve/veya kanal epitel hücrelerine miyoepitel hücrelerinin eşlik etmesi (epitel/miyoepitel oranı), tümörün in situ, infiltratif veya invaziv özelliğini belirlemede de yardımcı olmaktadır (Hall, 2017). Ancak hematoksilen eozin (HE) çoğu kez miyoepitel hücrelerinin varlığını belirgin bir şekilde göstermede yetersiz kalmaktadır. Bu amaçla hematoksilen eozin dışında fosfotungustik asit hematoksilen boyası, demir hematoksilen boyası,

levanol fast cyanine ve gümüş emdirme metodu gibi histokimyasal ve immunohistokimyasal yöntemlerden faydalanılmaktadır (Nazeer ve ark., 2014).

1.8.3. Meme Tümörlerinin Tanısında Kullanılan İmmunohistokimyasal Yöntemler

Günümüzde immunoperoksidaz yöntemler meme tümörlerinin teşhisinde sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Bu yöntemin çok çeşitli teknikleri bulunmakla birlikte *Avidin-Biotin-Peroksidaz Kompleks (Avidin Biotin Complex Peroxidase/ABP-C)* en yaygın kullanılanıdır. Uzun yıllar tek belirteç kullanılarak uygulanan bu teknikte, son yıllarda birden fazla belirteç ve kromojen kullanılarak ikili hatta üçlü boyamalar yapılmaya başlanmıştır. Aynı lezyonda farklı orijin veya hücre topluluklarının dağılımı ve hücre sınırlarının belirlenmesi için ikili ve üçlü boyama yöntemleri oldukça yararlıdır (Pereira ve ark., 2006).

1.8.3.1. Meme Tümörlerinde Kullanılan İmmunohistokimyasal Belirteçler

İmmunohistokimyasal yöntemlerde özellikle prognostik amaçlı belirteçlerin kullanılması, hastanın yaşam oranında spesifik role sahiptirler ve uygulanacak tedavinin belirlenmesinde önemlidirler. Bu nedenle belirteçlerin değerlendirilmesi, yenilerinin bulunması, kanser araştırmalarında önemli bir yer tutmaktadır (Queiroga ve ark., 2011). Kanda ve/veya biyopsi örneklerinde tümör belirteçlerinin varlığı (*Carcinoembryonic Antigen/CEA*), hormon reseptörleri (östrojen ve progesteron reseptörü), onkogenler (*HER2/neu*), tümör supresör genler (*p53*), proliferasyon belirleyicileri (*Ki67*) gibi belirteçlerin varlığı bilhassa meme tümörlerinin tanı ve tedavisinde oldukça önemlidirler (İlvan, 2006 ve Pena ve ark., 2003).

İmmunohistokimyasal yöntemler prognostik tanı uygulamaları dışında patogeneze çalışmalarında da özellikle epitelyal ve/veya mezenşimal hücrelerin

demonstrasyonu için de yapılmaktadır. Epitel hücreleri için *E-cadherin*, *Cytokeratin* (CK) 8, 18, 19 belirteçleri; miyoepitel hücreler için pozitiflik gösteren *p63*, CK 5/6, 14, *aktin*, *vimentin*, *calponin*, *maspin* belirteçleri; kemik ve kıkırdak hücreleri içinse kemik morfogenetik proteini (*Bone morphogenetic protein /BMP*) kullanılmaktadır. Bunların dışında östrojen, progesteron, Her2 gibi hormonlardan, bazal membran hücrelerinin gelişmesiyle salınan *Laminin-1* gibi proteinlerden de sıkça yararlanılır. (Destexhe ve ark., 1993; Gama ve ark., 2003; Genelhu ve ark., 2007; Ramalho ve ark., 2006; Sopel, 2010; Sorenmo ve ark., 2011 ve Wensman ve ark., 2009).

Normal meme dokusunda luminal hücreler CK8, 18 ve 19'u salgılar. Çoğu malign meme tümörü de meme epitel hücrelerinden köken aldığından; çeşitli araştırmalarda, primer ve metastatik meme kanseri hücrelerini tanımlamak için bu özel belirteçler kullanılır (Cimpean ve ark., 2008). Bunlardan:

CK8 (Keratin-8/KRT8): Memenin duktal karsinomundan memenin lobüler karsinomunu ayırt etmek için kullanılabilen, insanlarda KRT8 geni ile kodlanan bir keratin proteinidir (Moriya ve ark., 2006). Genellikle keratin 18 ile eşleştirilmiştir ve birlikte temel epitelde yapısal bir role sahiptirler. Ayrıca, CK8 ve CK18, protein sentezini, G1 / S faz geçişini ve stres adaptasyonunu modüle eden sinyallemede rol oynarlar (Lacroix ve ark., 2004).

CK19 (Keratin-19/KRT19): Meme epitel hücrelerinin '*altın belirteç*'i olarak da bilinen CK19, insanlarda KRT19 gen tarafından kodlanan 40 kDa proteini ve tip 1 keratinidir (Schweizer ve ark., 2006). Yüksek hassasiyetinden dolayı; meme kanserli bir hastanın kemik iliği, lenf düğümleri ve periferik kanında yayılmış tümör hücrelerinin RT-PCR aracılığıyla tespiti için en çok kullanılan bir belirteçtir (Lacroix ve ark., 2004).

Miyoepitel hücrelerini göstermek içinse son yıllarda özellikle p63, aktin, vimentin ve CK14'den sıkça faydalanılmaktadır. Bu belirteçler sağlıklı miyoepitel

hücrelerinde de bulunur. Ancak boyanma şiddeti normalden fazla artış gösteriyorsa meme tümöründen şüphelenmek gerekir (Hall, 2017).

p63: Yüksek duyarlılığa sahip ve miyoepitel hücrelerinin spesifik bir belirteci olan p63 (Sánchez-céspedes ve ark., 2016) aynı zamanda rezerv ve kök hücrelerin belirteci olarak da düşünülür. Yapısal ve işlevsel olarak p53'e çok benzer bir proteindir ve 3q27 kromozom bölgesinde yerleşik bir gen tarafından kodlanır (Gama ve ark., 2003; Ramalho ve ark., 2006 ve Westfall ve Pietenpol, 2004). Prostat, ürogenital kanal, serviks uteri ve deriyi içeren farklı organların bazal hücrelerden salgılanır (Yang ve ark., 1998). Meme bezi gibi bazı dokuların gelişimi için gereklidir. Ayrıca p63; miyofibroblastları ve damarları boyamadığı için spesifik bir miyoepitel belirteci olarak kabul edilir (Nazeer ve ark., 2014)

Aktin: Meme miyoepitel hücrelerinde de bulunan aktin, temel olarak hücre iskeletinin yapısında rol alan bir mikrofilamenttir ve kas hücrelerinde kontraksiyon biriminin bir parçasıdır. Aktin hücreye mekanik destek sağlar, hücrenin şeklini belirler, hücrenin hareketinde ve bölünmesi sırasında rol alır. Ayrıca hücre içerisinde uyarı iletimi ve hücrelerin birbirlerine bağlantı ve şekillerinin oluşturulmasında etkilidir. Son yıllarda aktin, epitelial mezenşimal geçişte en çok araştırılan proteinlerdendir (Kalluri ve Neilson, 2003 ve Kalluri ve Weinberg, 2009).

Vimentin: Mezenşimal hücrelerce salınan, hücreye güçlülük ve sağlamlık vermesine yardımcı olan ara filaman ailesinin bir üyesi olan vimentin, sıklıkla memede miyoepitel hücrelerinde bulunurlar. Mezenşimal hücrelerde hücre iskeletini oluşturan bileşenlerdir (Hall, 2017). Bu yüzden, mezenşimal hücrelerden türeyen veya epitel-mezenşimal geçişinde bulunan hücrelerin tespitinde sıklıkla tercih edilen bir belirteçtir (Kalluri, 2009).

CK14 (Keratin-14/KRT14): Meme miyoepitel hücrelerinin sitoplazmasında bulunan CK14, ara filaman proteinlerinden tip 1 keratin ailesinin bir üyesidir. Tespit

edilen ilk tip I keratin sekansıdır ve insanlarda KRT14 geni tarafından kodlanır. CK14, genellikle CK5 ile birlikte bulunur ve epitel hücrelerinin, hücre iskeletini oluşturur. Neoplazik hücreler için CK14, memede miyoepitel hücrelerinin ve prostattaki bazal hücre epitelinin tanımlanmasında yararlı bir belirteçtir (Man ve ark., 2006 ve Vos ve ark., 1993c).

Bunların dışında son zamanlarda TGF- β ailesinden olan kemik morfogenetik proteini (*Bone Morphogenetic Protein/BMP*) de mikst tümörlerde kullanılmaya başlanmıştır. Kemik morfogenetik proteinleri, birçok hücresel süreçte önemli olan ekstrasellüler faktörlerin bir grubunu oluşturur. Fizyolojik kemik oluşumu boyunca önemli fonksiyona sahip olmalarının yanı sıra, kemik tümörleri oluşumunda da rol oynarlar. İnsan meme tümörlerinde sıklıkla kemikte metastazlara rastlandığı için bu belirtecin varlığı önemlidir. Köpeklerde bu durum yaygın değildir; ancak kemik oluşumunu da içeren mikst meme tümörleri oldukça yaygındır (Wensman ve ark., 2009).

BMP6: Kemik ve kıkırdağın büyümesini indükleyebilen BMP6, mezenşimal kök hücrelerdeki tüm osteojenik belirteçleri uyarma özelliğinin yanı sıra kemik oluşumu ve yara iyileşmesinde önemli bir role sahiptir. Aynı zamanda çok çeşitli tümörlerde saptanmış bir belirteçtir (Wensman ve ark., 2009).

1.8.4. Meme Tümörlerinin Tanısında Kullanılan Moleküler Yöntemler

Köpeklerde karşılaşılan meme tümörlerinin histolojik morfolojisi, tümör genetiği, tümörün biyolojik davranışı (sistemik ve bölgesel lenf düğümü metastazları) ve tedavilere verdiği yanıt insan meme tümörleri ile çoğu kez benzerdir. Lindblad-Toh ve ark. (2005) tarafından köpek genomunun aydınlatılmasıyla, köpek genomu ile insan genomunun büyük oranda benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Bu yüzden köpeklerde meme tümörleri, insan karsinogenezisinde önemli bir model olarak değerlendirilmektedir (Pinho ve ark., 2012). Köpek meme tümörlerinde kullanılan moleküler yöntemler bu yüzden hızlıca artmıştır ve günümüzde de halen araştırmalara bu konuda devam etmektedir.

Günümüzde meme tümörlerinin moleküler teşhisi için en sık kullanılan yöntemler arasında *Fluorescence In Situ Hybridisation (FISH)* (Switonski ve ark., 2004), *Silver In Situ Hybridization (SISH)*, *Chromogenic In Situ Hybridization (CISH)* (Martin de las Mulas ve ark., 2003), *quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction (qRT-PCR)* (Klopfleisch ve ark., 2011) yer almaktadır. Bu yöntemlerde BRCA1, BRCA2, RAD51 gibi genlerden faydalanılmaktadır (Klopfleisch ve ark., 2011).

Bu çalışmada; patomorfolojik ve immunohistokimyasal olarak meme tümörlerini oluşturan epitelyal ve mezenşimal hücrelerin yanı sıra farklı tümör tiplerinde, miyoepitel hücrelerinin morfolojik özellikleri ve epitelyal-mezenşimal dönüşüm üzerindeki rollerini araştırmak amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Örneklenen Hayvanlar

Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı tarafından gönderilen, değişik ırk ve yaşlara (Çizelge 2.1) ait meme tümörü tanısı konulan 64 adet dişi köpek meme dokusundan faydalanıldı. Bunların 3 adeti nekropsi, geri kalanı operasyon materyaliydi. Ancak bir hayvanda farklı loplarda birden fazla meme tümörünün şekillenmesi nedeniyle 165 adet meme tümörü toplanmıştır. Bu tümörlerin büyük bir kısmı aynı tip tümör olması nedeniyle tümör çeşitliliğini arttırmak için 67 adet meme tümörü seçildi ve immunohistokimyasal değerlendirilmeye alındı.

Çalışma, Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 27.08.2014 gün ve 2014-16-100 sayılı kararı kapsamında gerçekleştirildi (Ek-1).

Çizelge 2.1. Meme tümörlü köpeklerin yaş ve ırklarına göre dağılımı.

IRKLAR		YAŞ					IRK TOPLAMI	
		1-4	5-8	9-12	13-18	Bilinmeyen	Adet	%
Terrier		2	4	16	9	1	32	50,00
Cocker			-	2	-	1	3	4,69
Pekingese		-	-	1	-	-	1	1,56
Bokser		-	-	2	1	-	3	4,69
Rottweiler		-	1	-	-	-	1	1,56
Rus finosu		-	1	-	-	-	1	1,56
Labrador		-	-	-	1	-	1	1,56
Kangal		-	2	-	-	1	3	4,69
Alman çoban		-	1	2	-	-	3	4,69
Poodle		-	-	-	1	-	1	1,56
Golden retriever		-	2	-	-	-	2	3,13
Melez		1	1	5	-	1	8	12,50
Bilinmeyen		-	2	1	2	-	5	7,81
YAŞ	Adet	3	14	29	14	4	64	100
TOPLAMI	%	4,6875	21,875	45,3125	21,875	6,25	100	-

2.1.2. Çalışmada Kullanılan Kitler

İmmünohistokimyasal incelemeler için; tekli ve ikili belirteç kullanılarak boyama yapıldığı için farklı iki adet kitten faydalanıldı. İkili boyamada EnVision GI2 Doublestain System rabbit/Mouse (DAB+/Permanent Red, DAKO Kit, Denmark, REF:K5361), tekli boyamada ise Super Sensitive Polymer-HRP Detection System (BioGenex, Fremont, CA, REF: QP300-XAK) kitleri kullanıldı.

2.1.3. Çalışmada Kullanılan Belirteçler

İmmünohistokimyasal incelemelerde belirteç olarak p63, aktin, vimentin, Sitokeratin (Cytokeratin/CK)19, CK8, CK14 ve Kemik Morfogenetik Proteini 6 (*Bone Morphogenetic Protein 6/BMP6*)’dan yararlanıldı (Çizelge 2.2). Boyamalar için bu belirteçlerin tekli BMP6 ve ikili kombinasyonları p63/aktin, p63/vimentin, p63/CK19, p63/CK8, p63/CK14 şeklinde ayarlandı.

Çizelge 2.2. Çalışmada kullanılan belirteçler.

Belirteç	Tür	Klon	Dilüsyon	Marka
p63	Fare	DAK-p63	Kullanıma hazır	Dako
Vimentin	Fare	SRL33	Kullanıma hazır	Leica
Aktin	Fare	1A4	Kullanıma hazır	Dako
CK8	Fare	TS1	1:50	Novocastra
CK14	Fare	LL002	1:250	Novocastra
CK19	Fare	RCK108	Kullanıma hazır	Dako
BMP6	Fare	Morph-6.1	1:200	Abcam

2.2. Yöntem

2.2.1. Makroskopik İncelemeler

Gönderilen materyallerdeki tümörlerin öncelikle lokalizasyonları kaydedildi. Tümörlü doku ağırlık, büyüklük, kıvam, renk ve kesit yüzleri açısından detaylı olarak incelendi ve fotoğraflandı. İnceleme için alınan kesitler, hem meme başından, hem de meme derisinden ve/veya kitlelerden geçecek şekilde gerçekleştirildi. Ayrıca meme dokusuyla beraber gönderilen inguinal lenf yumruları da büyüklük, kıvam, şekil, renk ve kesit yüzleri yönünden incelendi. Doku örnekleri fiksasyon amacıyla %10'luk tamponlu formalin solüsyonuna (pH 7.2-7.4) konuldu.

2.2.2. Histopatolojik İncelemeler

Tespit olan dokular rutin doku takip cihazına (Leica TP1020) alınarak, parafinde bloklandı (ThermoElectron Corp. Shandon Histocentre 3). Her bir bloktan 5 µm kalınlığında mikrotomla (Leica RM2255) hazırlanan kesitler; otomatik boyama makinesinde (Leica Autostainer XL) deparafinizasyon ve dehidrasyon aşamalarından sonra Harris'in Hematoksilen-Eozin (HE) yöntemiyle boyanarak; otomatik kapatma makinesinde (Leica CV5030) lamel ile kapatıldı. Gerek görülen örneklerle Periodic Acid Schiff (PAS) boyamaları yapıldı (Luna, 1968). Derecelendirme, simple karsinomalara Elston'nın modifiye Bloom-Richardson sistemine (Elston, 1987) göre yapıldı (Çizelge 2.3). Tüm bulgular ışık mikroskobu altında (Leica DM 4000) değerlendirilerek tanıları konuldu, derecelendirildi ve gerekli görülen alanlar fotoğraflandı (Leica DFC-280).

Çizelge 2.3. Elston'nın modifiye Bloom-Richardson sisteme göre histolojik derecelendirme.

<i>Tümörü oluşturan hücrelerinin tubul oluşturma yüzdesi</i>	<i>Puan</i>
%75 ten daha fazla	1
%10 - %75 arasında	2
%10 dan daha az	3
<i>Tubullerde bulunan hücrelerin ve çekirdeklerin genel görünümü</i>	<i>Puan</i>
Küçük Düzgün Hücreler	1
Normal hücrelerden boy ve yapıda orta ölçekli farklılaşma	2
Belirgin farklılaşma	3
<i>Mitoz Sayısı</i>	<i>Puan</i>
0- 9 arası	1
10 -19 arası	2
20 veya daha fazla	3

Çıkan sonuçlar;

Toplam 3-5 arasında ise **Derece I**

Toplam 6-7 arasında ise **Derece II**

Toplam 8-9 arasında ise **Derece III** olarak değerlendirildi.

2.2.3. İmmunohistokimyasal İncelemeler

Kullanılan belirteçlerin dağılımı ve yoğunluğunu tespit etmek amacıyla tekli boyamada Avidin Biotin Peroksidaz Kompleks (*Avidin Biotin Complex Peroxidase/ABC-P*) tekniği kullanıldı. Bu amaçla histopatolojik incelemeler için hazırlanmış olan aynı parafin bloklardan adhezivli [3 *aminopropyltriethoxysilane* (APES)] lamlara alınan doku kesitlerine tek ve/veya ikili immunoperoksidaz yöntemi uygulandı. Kesitler ksilollerde deparafinize (3x10 dakika), dereceli alkol serilerinde de dehidre (2x7 dakika) edildikten sonra *Phosphate Buffered Saline* (PBS, pH 7,2)'de (2x5 dakika) bekletildi. Devamında % 0,1'lik tripsin solüsyonuna konularak 37°C'lik etüvde (10 dakika) bekletildi ve PBS'te (2x5 dakika) yıkandı. Oda sıcaklığında %3'lük hidrojen peroksit-metanol karışımında (20 dakika) tutularak yine PBS'te (2x5

dakika) yıkandı. Mikrodalga fırında 750Watt'ta p63 ve aktin belirteçleri için 10'ar dakika; vimentin ve CK14 belirteçleri için 15'er dakika; CK19, CK8 ve BMP6 belirteçleri için ise 30'ar dakika 0.01M'lik *sitrat buffer* (pH 6) uygulaması yapıldı. Mikrodalgadan sonra, 10-15 dakika oda ısısına gelinceye kadar bekletildi. PBS ile (2x5 dakika) yıkandı.

2.2.3.1. Tekli Boyamalar

Endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak amacı ile protein blokaj serumundan (30 dakika) faydalanıldı. Yıkama işlemi yapılmadan nemli kamaraya alınan tüm kesitlerin üzerlerine birer damla BMP6 damlatılarak 37°C'lik etüvde (60 dakika) bekletildi. Bunu takiben PBS'te (2x5 dakika) yıkandıktan sonra biyotinize antikor (45 dakika) damlatıldı. PBS'ten (2x5 dakika) geçirilen dokulara Streptavidin-peroksidaz damlatılıp aynı derece ve dakikada etüvde bekletildi. Tekrar PBS'ten (2x5 dakika) geçirilen dokulara son olarak 3,3'-*Diaminobenzidine* (DAB) kromojen solüsyonu kontrollü olarak (1-2 dakika) damlatıldı. Distile su ve devamında PBS'te yıkandıktan (2x5 dakika) sonra Mayer'in hematoksisileninde (1 dakika) bekletildi. Çeşme suyunda yıkanarak, PBS'e alınan bu kesitler sırasıyla %70, %96 ve absolu alkol ve ksilol serilerinden (2x3 dakika) geçirilip son olarak entellanla kapatıldı.

BMP6 belirtecinde hem pozitif, hem negatif kontrol için sağlıklı sıçan beyin dokusu kullanıldı. Negatif kontrol için bu doku kesitlerine primer belirtecin yerine PBS damlatıldı.

2.2.3.2. İkili Boyamalar

Boyamalar EnVision GI2 Doublestain System Rabbit/Mouse (DAB+/Permanent Red, DAKO Kit, Denmark, REF:K5361) kit üretici firmanın önerdiği protokole küçük modifiyeler yapılarak uygulandı. Bunun için ilk olarak *Dual Endogenous Enzyme Block* (5 dakika) kullanıldı. Kesitlere primer belirteç olarak *p63* (30 dakika) damlatılarak 37°C'lik etüvde (30 dakika) bekletildi. Daha sonra *Polimer/Horse Radish Peroksidase (HRP)* ile (15 dakika) inkube edildi. Devamında *DAB solüsyonu* kontrollü olarak (10 dakika) damlatıldı. Sonrasında sırasıyla *Doublestain blocking* (10 dakika) ve sekonder belirteç olarak *vimentin* (45 dakika), *aktin* (30 dakika), *CK8* (60 dakika), *CK19* (60 dakika) ve *CK14* (45 dakika) ile inkube edildi. Bunu takiben sırayla *Rabbit/Mouse (LINK)* ve *Polymer/Alkaline Fosfatase (AP)* ve sonrasında *Permanent Red Chromogenle* (15'er dakika) inkubasyon sonrası distile su ve devamında PBS'te yıkandıktan (2x5 dakika) sonra Mayer'in hematoksisleninde (1 dakika) bekletildi. Çeşme suyunda yıkanarak, PBS'e alınan bu kesitler, son olarak gliser jel ile kapatılarak incelemeye hazır hale getirildi. Her işlem sonrasında dokular PBS'te (2x5 dakika) yıkandı.

Kontrol için hem normal meme dokusu (pozitif kontrol), hem de meme tümörlü dokular (negatif kontrol) kullanıldı. Ancak tümörlü doku kesitlerine primer belirteçlerin yerine PBS damlatıldı.

İmmunohistokimyasal incelemelerde saptanan pozitiflikler, yaygınlık ve şiddetine göre semikantitatif olarak x40'lık büyütmede farklı on mikroskop sahasında aşağıda belirtilen kriterlere göre derecelendirildi. Buna göre;

- (-) *İmmunopozitifliğin saptanmaması,*
- (+) *%10'dan az immunopozitifliğin saptanması,*
- (++) *%10-50 arasında immunopozitifliğin saptanması,*
- (+++) *%50'den fazla güçlü immunopozitifliğin saptanması şeklinde preparatlar değerlendirildi (Gama ve ark., 2003).*

2.3. İstatistiksel Analizler

Meme tümörlerinde, miyoepitel hücrelerin yerleşimlerinde ve miyoepitel hücre tiplerinde belirteçlerin dağılımının değerlendirilmesinde Ki-kare testi uygulandı ve SPSS 14.01 paket programından yararlanıldı.



3. BULGULAR

3.1. Makroskobik Bulgular

Gönderilen meme materyalleri 64 hayvana aitti ve çoğunlukla zincir halinde alınmış mastektomi materyallerinden veya nekropsilerden oluşmuştu. Hayvanlarda bu tümörlerin bir (n:31) veya birden fazla meme loblarına dağılmış (n:33) halde bulunması nedeniyle toplamda 165 adet tümör saptandı Bunlardan 23 hayvanda bu tümörler hem sağ, hem de sol meme lobuna dağılmıştı (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Meme lobların göre benign / malign tümörlerin lokalizasyonları ve görülme sıklığı.

Meme Lobları	Toplam		Benign / Malign			
	Adet	%	Adet		%	
Kraniyal ve kaudal torasik (1. ve 2.)	8	12,50	2	6	25,00	10,71
Kraniyal ve kaudal abdominal (3.ve 4.)	18	28,13	5	13	62,50	23,21
İnguinal (5.)	15	23,44	1	14	12,50	25,00
Çeşitli*	23	35,94	0	23	0,00	41,07
Toplam	64		8	56	12,50	87,50

*Hem sağ, hem de sol meme loblarında eş zamanlı birden fazla farklı tümörle karşılaşıldığı durumlar.

Sol meme zincirinde (n:89) sağ meme zincirine (n:76) göre daha fazla tümörle karşılaşıldı. Tespit edilen meme tümörlerinin çoğunluğu 5. meme loblarında (solda n:23, sağda n:25) bulunuyordu (Çizelge 3.2). Bazı olgularda ise kitleler (solda n:21, sağda n:19) meme loplarının arasındaydı.

En çok tümörle karşılaşılan sol (n:42) ve sağ (n:44) 4. ve 5. meme loblarında tümör sayılarında önemli bir fark bulunmazken (Çizelge 3.2), benign tümörlerin özel bir lokalizasyonun olmadığı dikkati çekti. Ancak malign tümörlerin daha çok 3., 4. ve 5. meme zincirlerinde şekillendiği göze çarptı (Çizelge 3.1). Ayrıca meme zincirlerinde 1’den fazla tümörle karşılaşıldığında bu tümörlerin malign özellikte olduğu ve % 35,94 oranında bulunduğu dikkati çekti.

Çizelge 3.2. Meme loblarına göre tümör tiplerinin lokalizasyonları ve görülme sıklığı.

TUMÖR TİPLERİ	SOL MEME ZİNCİRİ										SAĞ MEME ZİNCİRİ										
	1	1-2	2	2-3.	3	3-4.	4	4-5.	5	1	1-2.	2	2-3.	3	3-4.	4	4-5.	5	Toplam		
BENİGN																					
Lipom	1				1				1		1			1					5		
Benign Mikst Tümör			1		2		1		1			1				1			7		
MALİGN																					
KARSİNOM																					
In situ Karsinoma			1		4		1					2	1						9		
Simple Karsinoma			1	1	1	1	2	1	3			1		2		1		8	22		
Yassı Hücreli Kanser					1									2		1			4		
Adenoid Tipte Bazal			1																1		
Komedokarsinoma																		1	1		
Müsinöz Karsinoma					1														1		
SARKOM																					
Fibrosarkom				1															1		
Karsinosarkom	4	4	6	5	6	4	10	4	18	2	3	3	3	4	6	11	5	16	114		
Toplam	5	4	10	7	16	5	14	5	23	2	4	7	4	9	6	14	5	25	165		

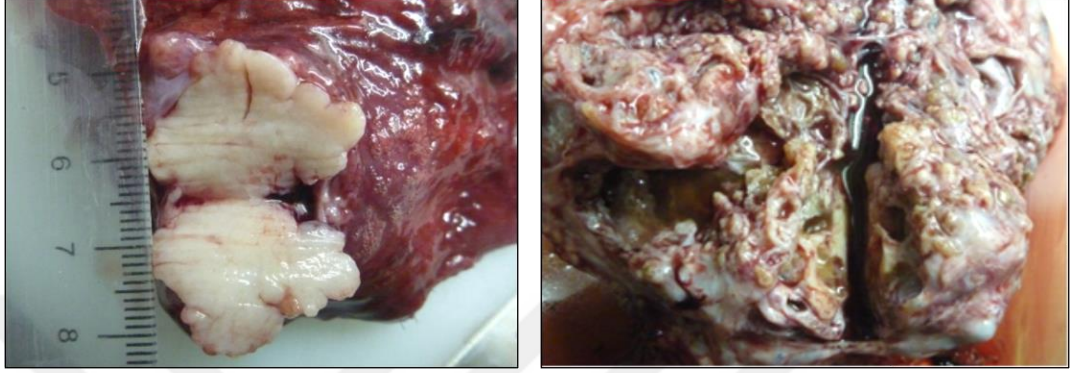
Karşılaşılan tümörlerin en küçüğü toplu iğne başı büyüklüğünde, en büyüğü ise 27x9x17 cm (Şekil 3.1.A) boyutlarındaydı. Olguların 3'ünde deride; 3 olguda yaklaşık 2x1x2 cm boyutlarında, kenarları kalkık ve düzensiz, yer yer kanamalı, yüzeyden taşkın, siyahımsı-kırmızı renkli ülseratif alanlarla karşılaşıldı (Şekil 3.1.B).



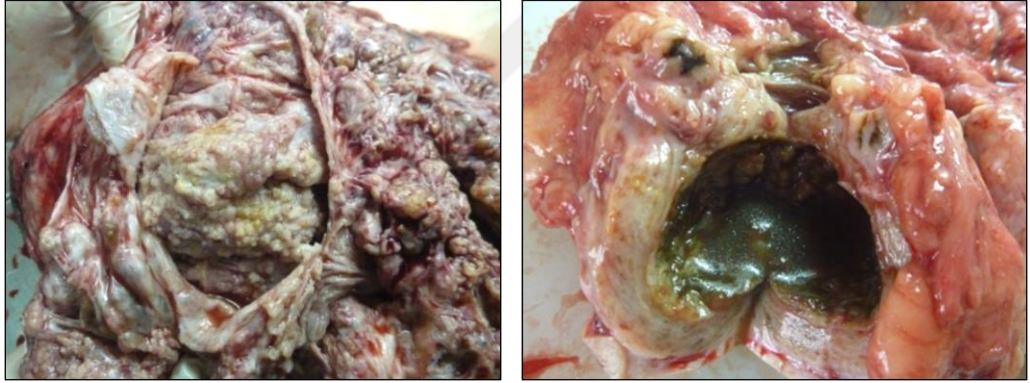
Şekil 3.1. A I B Sağ 4.-5. meme lobları arasında karşılaşılan karsinosarkoma (A). Deride ülseratif değişiklikler, karsinosarkoma (B).

Karşılaşılan tümörler genellikle yüzeyden taşkın, elastik kıvamlıydı. Tümörlerin kesit yüzleri homojen veya lobüler görünümde boz beyaz renkteydi (Şekil 3.2.A). Bazıları ise sert kıvamlıydı, zor kesiliyordu ve çıtırtı sesi duyuluyordu. Bunların kesit yüzlerinde boz beyaz renkli kemik benzeri alanlar mevcuttu. Bir kısım meme loblarının kesit yüzleri kistikti (Şekil 3.2.B) ve kist duvarından lümene doğru papillamatöz/karnabahar şeklinde üremeler yaptığı (Şekil 3.3.A), bazılarının ise kesit

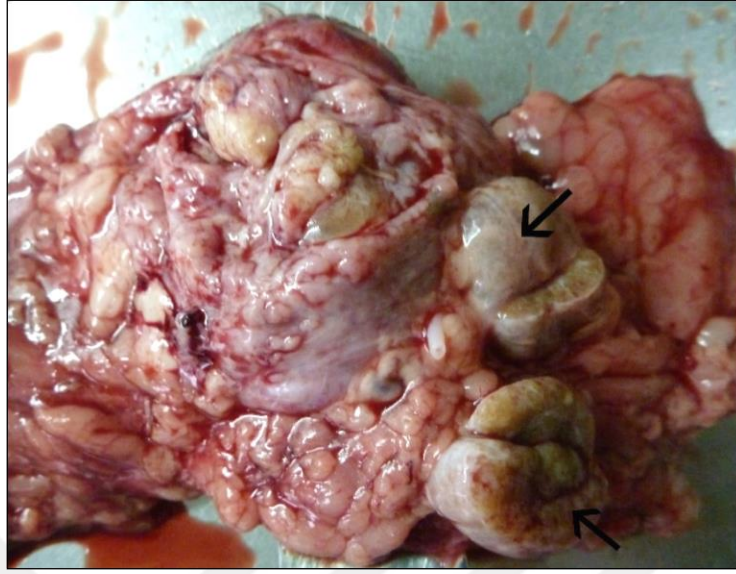
yüzünde sarımsı veya yeşilimsi kahverenkli eksudat (Şekil 3.3.B) dikkati çekti. İnguinal lenf yumruları çoğunlukla oldukça büyümüştü (Şekil 3.4); kesit yüzleri nemli, boz-beyaz veya kırmızı renktelerdi.



Şekil 3.2 A I B Kitlenin kesit yüzünün görünümü. Benign mikst tümör (A). Lobüler görünümlü kitlenin kesit yüzünde kistik alanlar. Karsinosarkoma (B).



Şekil 3.3 A I B Yüzeyden taşkın papillomatöz üremelerin hakim olduğu meme tümörü. Karsinosarkoma (A). Enfektif meme tümörünün kesit yüzü. Karsinosarkoma (B).



Şekil 3.4. Hacimce oldukça büyümüş, kesit yüzleri nemli inguinal lenf yumruları (oklar). Karsinosarkoma.

Köpek ırklarına göre karşılaşılan meme tümörlerine sıklıkla Terrier ırkı köpeklerde (n:101) karşılaşıldığı ve bunların çoğunluğu malign özellik (n:95) gösterirken; tümör tipi olarak karsinosarkomaların (n:69) ve simple karsinomaların (n:16) çok sayıda olduğu saptandı. Bunu Bokser (n:15), melez (n:9), Alman çoban (n:7), Cocker (n:6), Poodle (n:5), Kangal (n:4), Rottweiler ile Golden Retriever (n:2'şer) ve Pekingese, Rus finosu ve Labrador (n:1'er) ırkları izliyordu. Irkları bilinmeyen köpeklerde ise 11 adet meme tümörüyle karşılaşıldı (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3. Meme tümörü tiplerinin köpek ırklarına göre dağılımı.

IRK	BENIGN		MALIGN								TOPLAM
	Lipom	Benign Mikst Tümör	KARSINOM						SARKOM		
			İn situ Karsinoma	Simple Karsinoma	Komedokarsinoma	Yassı Hücreli Kanser	Adenoid Tipte Bazal Hücreli Kanser	Müsinöz Karsinoma	Fibrosarkom	Karsinosarkom	
Terrier	2	4	8	16	-	-	1	1	-	69	101
Cocker	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	6
Pekingese	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Bokser	2	-	1	2	-	-	-	-	-	10	15
Rottweiler	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	2
Rus finosu	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
Labrador	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Kangal	-	-	-	1	-	-	-	-	-	3	4
Alman çoban	-	1	-	-	-	-	-	-	-	6	7
Poodle	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	5
Golden retriever	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	2
Melez	1	-	-	1	1	-	-	-	1	5	9
Bilinmeyen	-	-	-	1	-	3	-	-	-	7	11
Toplam	5	7	9	22	1	4	1	1	1	114	165
%	3,0	4,2	5,5	13,3	0,6	2,4	0,6	0,6	0,6	69,1	100,0

İncelenen tüm olgularda ülser (6), nüks (n:1), yangı (n:16), lenf düğümü metastazı (n:5) ve ölüm (n:3) ile karşılaşıldı. Özellikle tek/çift meme zincirlerinde birden fazla sayıda aynı veya farklı tanılara sahip dokular ‘birden fazla tipte tümör’ grubunda değerlendirildi (Çizelge 3.4). Ölümü şekillenen köpeklerde daha çok sağ/sol zincirlerde birden fazla tümörün eşlik ettiği dikkati çekti. Ayrıca karsinosarkomalarda yangı, ülser ve lenf düğümü metastazları diğer tümör tiplerine göre sayıca fazlaydı.

Çizelge 3.4. Meme tümörünün yanı sıra karşılaşılan diğer bulgular.

Tümör Tipleri	Yangı	Ülser	Lenf Düğümü Metastazı	Nüks	Ölüm
<i>Benign mikst tümör</i>	1	-	-	1	-
<i>Simple karsinoma</i>	1	-	-	-	-
<i>Karsinosarkoma</i>	7	2	3	-	-
<i>Komedokarsinoma</i>	-	-	-	-	-
<i>Yassı hücreli kanser</i>	1	1	-	-	-
<i>Lipom</i>	-	-	-	-	-
<i>Fibrosarkoma</i>	-	-	-	-	-
<i>Birden fazla tipte tümör</i>	6	3	2	-	3

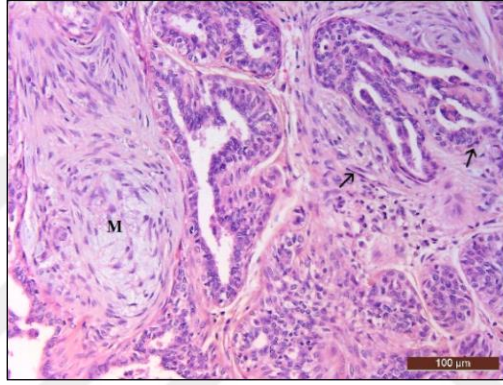
3.2. Mikroskopik Bulgular

Çalışmada toplanan 165 adet meme tümörünün histopatolojik incelemesinde; benign mikst tümör (n:7), in situ karsinoma (n:9), simple karsinoma (n:22), komedokarsinoma (n:1), müsinöz karsinoma (n:1), karsinosarkoma (n:114), yassı hücreli kanser (n:4), adenoid tipte bazal hücreli kanser (n:1), lipom (n:5), fibrosarkoma (n:1) tanıları konuldu (Çizelge 3.3). Bu tanıları koyarken Goldschmidt ve ark., (2011)’nın kriterleri ve sınıflandırması esas alınmıştır.

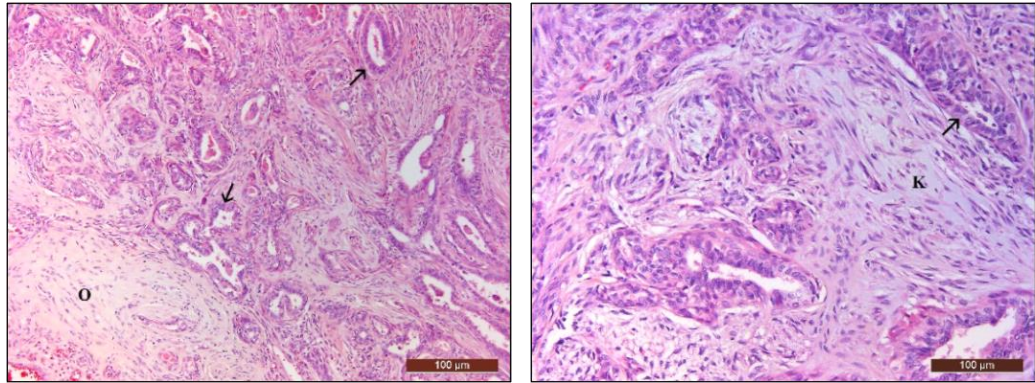
Tüm bu tümörlerden çeşitliliği sağlamak adına *benign mikst tümör* (n:7), *simple karsinoma* (n:15) ve *karsinosarkoma* (n:45) olmak üzere rastgele 67 olgu seçilerek detaylı olarak immunohistokimyasal incelemeleri yapıldı.

Histopatolojik Bulgular;

Benign mikst tümörlerin genellikle oval ya da yuvarlak hipokromatik çekirdekli, belirgin sitoplazmalı, çoğunluğu uniform yapıdaki neoplazik epitel hücreleri dikkati çekti (Şekil 3.5). Bu hücreler yer yer lümene doğru papiller tarzda üremeler şekillendiriyordu. Ayrıca bu hücrelere yer yer kistik bezlerle embriyonal bağ doku, kıkırdak ve/veya kemik dokusu eşlik ediyordu (Şekil 3.6.A-B). Olguların birinde kolesterol kleftleri ile karşılaşıldı.



Şekil 3.5. Uniform yapıdaki meme bez epitel hücrelerine eşlik eden miyoepitel hücreleri (oklar) ile metaplazik alanlar (M), HE.



Şekil 3.6. A I B Uniform görünümdeki meme bezlerine (oklar) eşlik eden osteoid/kemik (O) (A) ve kıkırdak (K) dokusu (B), HE.

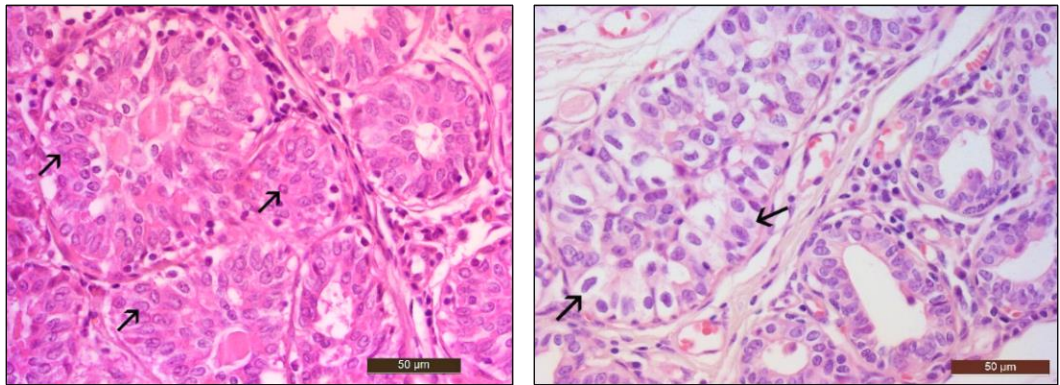
Simple karsinomalarda Elston'nın modifiye Bloom-Richardson sistemine (Çizelge 2.3) göre tümör hücreleri incelendi ve mikroskopik olarak tümörlerin hem derecelendirilmesi, hem de tiplendirilmesi yapıldı (Çizelge 3.5). Buna göre simple

karsinomaların; tubuler tip (n:2), tubulopapiller tip (n:1), papiller tip (n:8) ve kistik papiller tip (n:4) şeklinde alt tiplendirilmeleri gerçekleştirildi.

Çizelge 3.5. Simple karsinomaların tipleri ve dereceleri.

No	Tür	Derece
1	Tubuler	2
2	Papiller	2
3	Kistik papiller	3
4	Papiller	3
5	Tubuler	1
6	Papiller	3
7	Papiller	1
8	Tubulopapiller	1
9	Kistik papiller	2
10	Papiller	3
11	Kistik papiller	1
12	Papiller	1
13	Papiller	2
14	Papiller	2
15	Kistik papiller	1

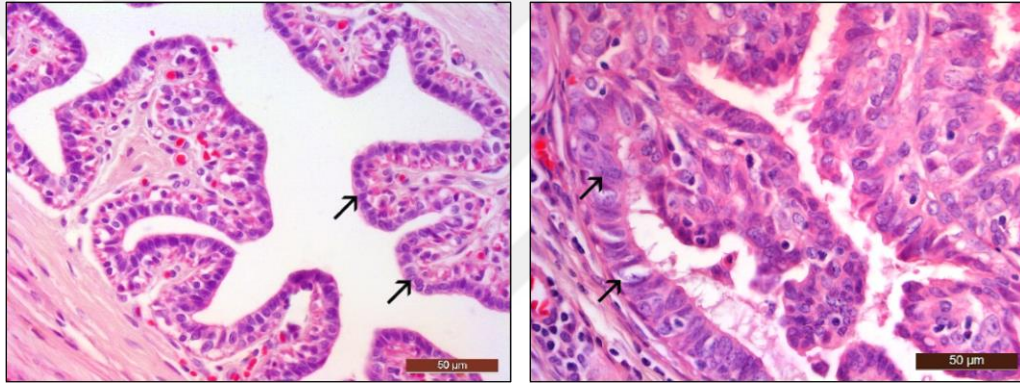
Tubuler tip simple karsinomalarda, çoğunlukla tubuler yapıda dizilim gösteren, belirgin sitoplazmalı, genellikle oval, hipokromatik çekirdekli, değişik büyüklüklerde neoplazik epitel hücreleri dikkati çekti (Şekil 3.7.A-B). Yer yer mitotik aktivite görüldü.



Şekil 3.7. A I B Tubuler tip simple karsinomalarda meme bezlerinde hücresel ve nükleer pleomorfizm (oklar) Derece 1 (A) ve Derece 2 (B), HE.

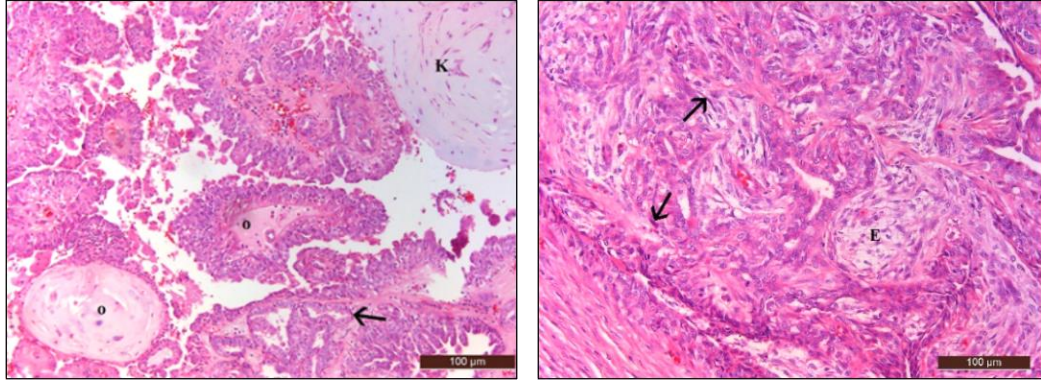
Tubulopapiller tip simple karsinomada ise neoplazik hücreler hem papiller, hem de tubuler yapılar oluşturmuştu Az miktarda mitoz dikkati çekti.

Papiller tip simple karsinomalarda; genellikle veziküler şekilli, oval ya da yuvarlak hipo ve/veya hiperkromatik çekirdekli farklı büyüklüklerde lumene doğru papiller üremeler yapan epitel hücreleri ile karşılaşılırken (Şekil 3.8.A-B); kistik papiller tip karsinomalarda bunlara ek olarak kistik genişlemeler gösteren, içleri yer yer sekretle dolu meme bezlerine rastlandı. Mitotik aktiviteler ise değişen şiddette neoplazik yapıya eşlik ediyordu.

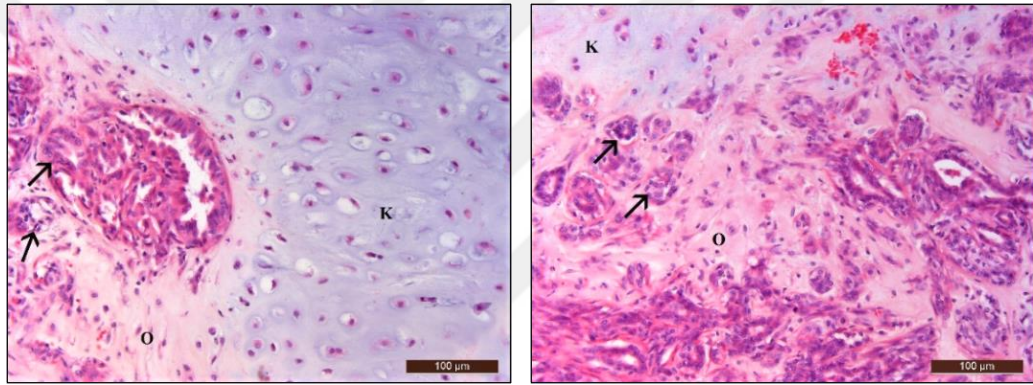


Şekil 3.8. A I B Papiller tip simple karsinomada meme bezlerinde hüresel ve nükleer pleomorfizm (oklar), Derece 1 (A) ve (B) Derece 3, HE.

Karsinosarkomalar; genellikle yuvarlak, iri, veziküler çekirdekli, sınırları belirgin olmayan eozinofilik sitoplazmalı, farklı şekil ve büyüklüklerde neoplazik epitel hücrelerinden oluşuyorlardı (Şekil 3.9.A-B). Bu hücelere hemen her kesitte değişkenlik göstermek üzere kireçlenme, hiyalinize bağ dokusu, mikzamatöz alanlar (embriyonal bağ doku), kıkırdak ve/veya osteoid/kemik doku alanları eşlik ediyordu (Şekil 3.10.A-B). Bazı olgularda ise içleri pembe sekretle dolu oldukça genişlemiş epitelleri yassılaştırmış dilate bezler bulunuyordu. Ayrıca bazı epitel hücreleri hiperplazikti ve lumene doğru papiller uzantılar yapmıştı. Bazı bezlerin ve kanalların ise lümenlerinde yer yer dökülmüş epitel hücreleri ile karşılaşıldı.

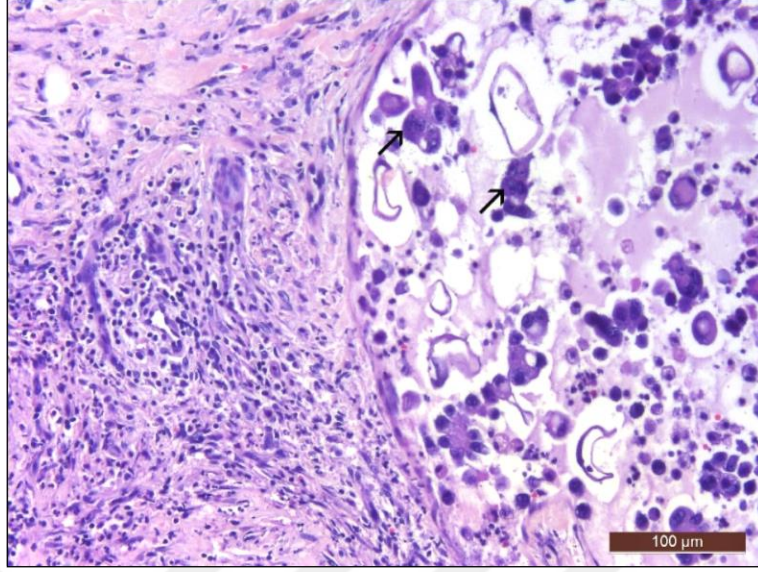


Şekil 3.9. A I B Lümeneye doğru papiller üremeler gösteren anaplastik hücrelere eşlik eden osteoid doku (O), kırıkta (K) doku (A); embriyonel bağ doku (E) (B) ve mioepitel hücreleri (A-B), (oklar), HE.



Şekil 3.10. A I B Neoplastik meme bezlerine (oklar) eşlik eden kırıkta (K) (A), ve osteoid/kemik (O) alanları (B), HE.

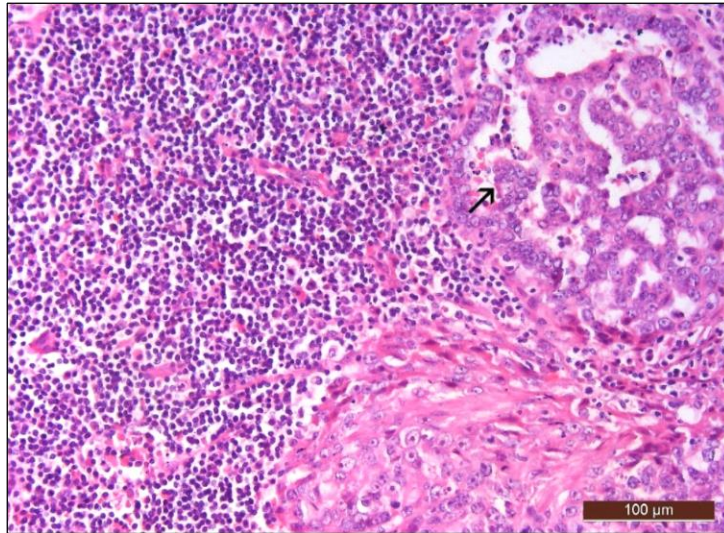
Ayrıca karsinosarkoma tanısı konulan meme dokusunun kan ve lenf damarlarında da tümör hücresi embolisine rastlandı (Şekil 3.11).



Şekil 3.11. Karsinosarkomada lenf damarında tümör hücresi embolisi (oklar), HE.

Benign ve malign tümörlerde bazı olgularda değişen şiddette hiperemi, nekrotik değişiklikler ve yangısal hücre infiltrasyonu eşlik ediyordu.

İncelenen 38 adet inguinal lenf düğümlerinde hemorajik lenfadenitis (n:18), lenfadenitis simpleks (n:8) ve sinüs katar (n:3) tanıları konuldu ve metastaza (n:5) rastlandı (Şekil 3.12). Kalan 4 lenf düğümünde ise kanama ve/veya hemosiderozis gözlemlendi.



Şekil 3.12. İnguinal lenf düğümünde metastatik odak (ok), HE.

3.3. İmmunohistokimyasal Bulgular

İmmunohistokimyasal incelemeler için benign mikst tümörlerin, simple karsinomaların ve karsinosarkomaların ikili boyama için uygun belirteç eşleştirilmeleri yapıldı. Buna göre p63/aktin, p63/vimentin, p63/CK14, p63/CK19 ve p63/CK8 ile ikili boyamaları, diğer taraftan BMP6'nın da tekli boyamaları gerçekleştirildi. Tümör tiplerine göre belirteçlerin hangi dokularda ve ne oranda pozitif/negatif olduğu, miyoepitel hücrelerinin hangi dokular etrafında ve ne oranda yerleştiği ve tümör tiplerine göre hangi tip miyoepitel hücrelerinin bulunduğu incelendi. Yapılan ikili boyamalar sonrasında elde edilen sonuçlara göre EMT dönüşümü detaylı olarak araştırıldı.

3.3.1. Benign Mikst Tümör

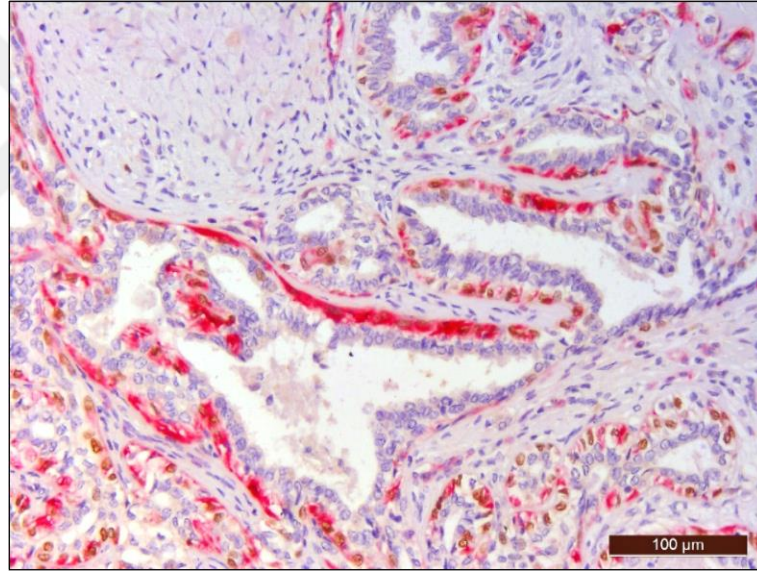
3.3.1.1. p63 / Aktin

Olguların hepsinde miyoepitel hücrelerinin hemen hemen hepsinin çekirdeklerinde p63 ile sitoplazmalarında ise aktinle pozitif reaksiyonlar saptandı (Şekil 3.13). Metaplazik alanlarda boyamalar azalmıştı (Şekil 3.14). Embriyonal bağ dokuda aynı anda p63 ve aktin pozitifliği 3 olguda görülürken; tüm olgularda yer yer değişen şiddetlerde kıkırdak dokusunda ise sadece bir olguda sitoplazmada hafif dereceli aktin pozitifliği dikkati çekti. Kıkırdak dokularında p63, epitel hücreleri ve osteoid-kemik dokusunda hem p63, hem de aktin ile pozitif reaksiyon görülmedi. Olgulara göre değişen şiddette p63/Aktin varlığı Çizelge 3.6'da sunulmuştur.

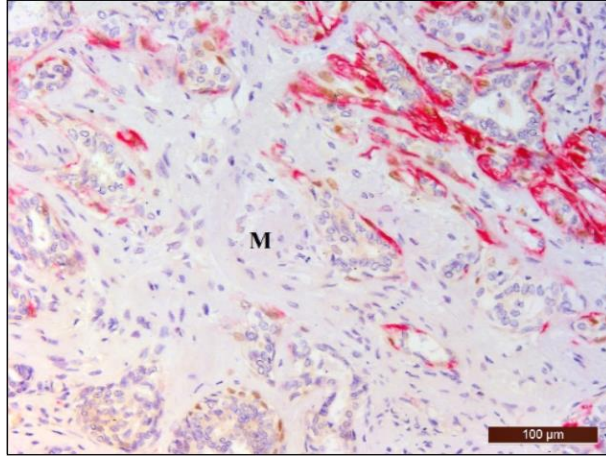
Çizelge 3.6. Benign mikst tümörlerde hücre tipine göre p63 / Aktin belirteçlerinin varlığı ve şiddeti.

BENİGN MİKST TÜMÖR Belirteç		P63 / AKTİN									
Olgu No	Hücre Tipi	<i>Epitel hücreleri</i>		<i>Miyoeypitel hücreleri</i>		<i>Embriyonal bağ doku</i>		<i>Kıkırdak doku</i>		<i>Osteoid-kemik Doku</i>	
1.		-	-	++	+++	-	+	*	*	-	-
2.		-	-	+++	+++	-	+	-	-	-	-
3.		-	-	+++	+++	+	+	-	-	-	-
4.		-	-	+++	+++	+	+	-	+	*	*
5.		-	-	+++	+++	++	++	*	*	-	-
6.		-	-	++	++	-	+	-	-	-	-
7.		-	-	++	++	-	+	-	-	*	*

*Olguda ilgili dokuya rastlanılmadı.



Şekil 3.13. p63 (kahverengi) / aktin (kırmızı) belirteçleriyle eş zamanlı ve/veya ayrı şiddetli boyanan suprabazal miyoeypitel hücreleri, ABC-P.



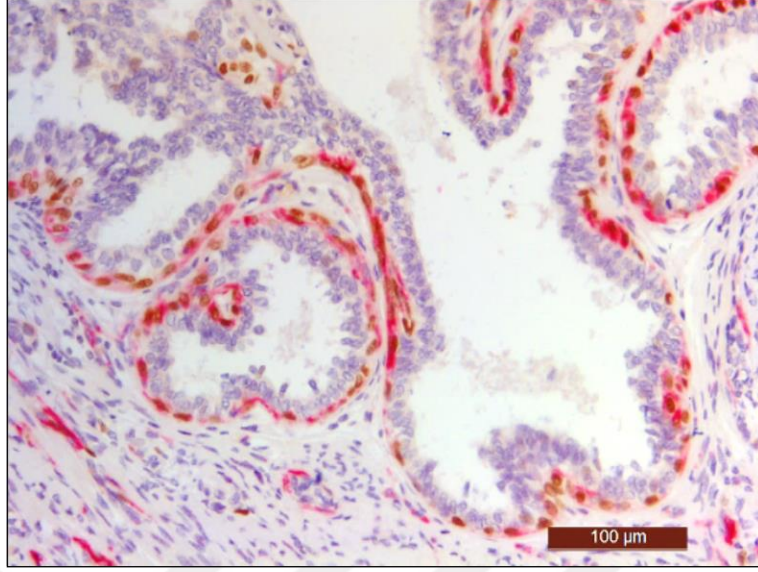
Şekil 3.14. Metaplazik alan (M) çevresinde gittikçe azalan p63 (kahverengi) ve aktin (kırmızı) pozitifliği, ABC-P.

Aynı belirteçlerle yapılan boyamalarda suprabazal miyoepitel hücrelerinin her iki belirteçle şiddetli boyanmalar verdiği dikkati çekti (Şekil 3.15). Embriyonal bağ dokusu çevresinde görülen miyoepitel benzeri hücrelerde daha az yoğunlukta boyanmalarla karşılaşıldı. Kıkırdak ve osteoid-kemik dokusu etrafında ise boyanma oldukça azalmıştı (Şekil 3.16). Epitel hücreleri etrafında yerleşim gösteren tüm miyoepitel hücrelerinin her iki belirteçle de eş zamanlı ve şiddetli boyandığı göze çarparken, embriyonal bağ doku etrafındaki miyoepitel hücrelerinde 6 olguda eş zamanlı boyanma dikkati çekti. Kıkırdak ve osteoid-kemik doku çevresindeki miyoepitel hücrelerinde sadece 1 olguda eş zamanlı pozitiflik görüldü (Çizelge 3.7).

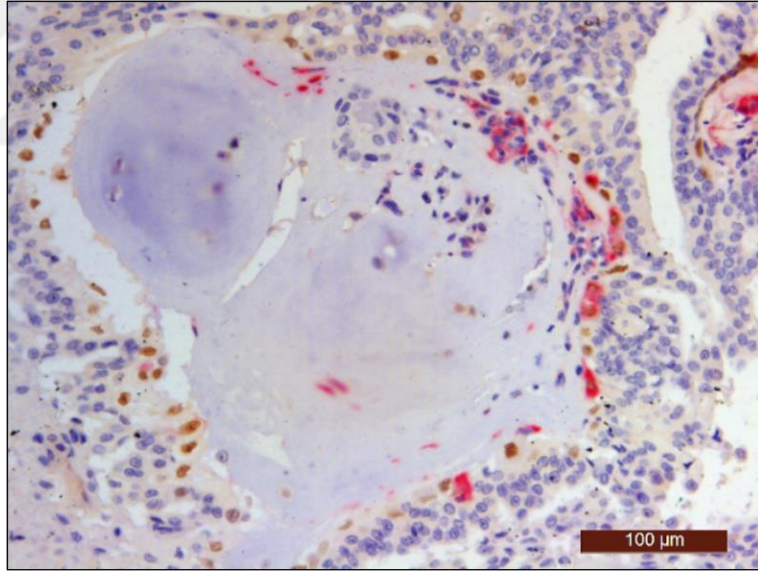
Çizelge 3.7. Benign mikst tümörlerde miyoepitel hücre tiplerinin yerleşimine göre p63 / Aktin belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.

BENİGN MİKST TÜMÖR Belirteç		P63 / AKTİN							
Olgu No	Miyoepitel Hücre Yerleşimi	<i>Epitel hücreleri çevresi</i>		<i>Embriyonal bağ doku çevresi</i>		<i>Kıkırdak doku çevresi</i>		<i>Osteoid-kemik doku çevresi</i>	
		++	+++	+	+	*	*	-	-
1.		++	+++	+	+	*	*	-	-
2.		+++	+++	++	++	-	+	-	-
3.		++	++	+	++	-	-	-	-
4.		+++	+++	+	+	+	++	*	*
5.		++	+++	+	++	*	*	+	+
6.		++	++	-	+	-	-	-	-
7.		++	++	+	++	-	+	*	*

*Olguda ilgili dokuya rastlanılmadı.



Şekil 3.15. Eş zamanlı p63 (kahverengi) / aktin (kırmızı) ile şiddetli boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri, ABC-P.



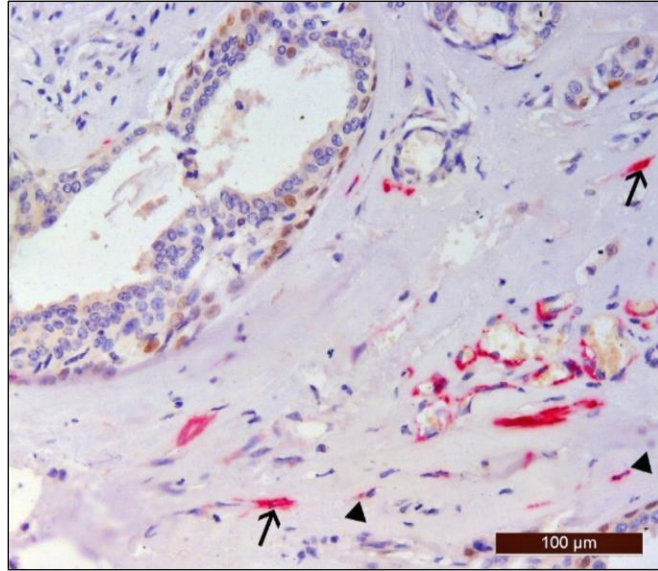
Şekil 3.16. Eş zamanlı ve/veya ayrı ayrı p63 (kahverengi) / aktin (kırmızı) ile boyanan kıkırdağın çevresinde yer alan miyoepitel hücreleri, ABC-P.

Benign mikst tümörlerde resting, proliferatif ve spindle tiplerde değişen derecelerde her iki belirtecinde yer yer boyandığı görülürken, stellate tiplerde tüm olgularda p63'ün boyanmadığı dikkati çekti (Çizelge 3.8).

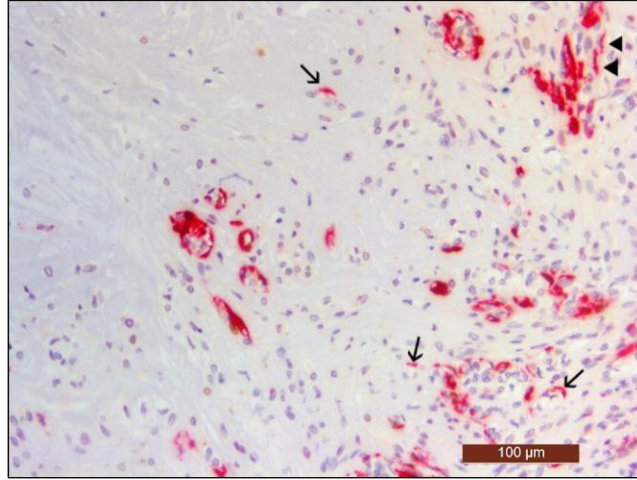
Tüm olgularda resting ve proliferatif miyoepitel hücrelerinde her iki belirteçle aynı anda boyanma mevcutken, spindle tipte 3 olguda bu durum şekillenmişti (Şekil 3.17). Stellate tip miyoepitel hücrelerde sitoplazmada hafif şiddette aktin pozitifliği dikkati çekti (Şekil 3.18).

Çizelge 3.8. Benign mikst tümörlerde miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / Aktin belirteçlerinin pozitifliği.

BENİGN MİKST TÜMÖR Belirteç		P63 / AKTİN							
Olgu No	Miyoepitel Hücre Tipleri	<i>Resting Tip</i>		<i>Proliferatif Tip</i>		<i>Stellate Tip</i>		<i>Spindle Tip</i>	
1.		+	++	++	++	-	-	-	-
2.		+	++	++	+++	-	+	+	+
3.		++	++	++	+++	-	-	-	-
4.		+	+	++	+++	-	+	+	+
5.		+	+	+++	+++	-	+	+	++
6.		+	++	+++	+++	-	-	-	-
7.		+	+	+++	+++	-	-	-	-



Şekil 3.17. Aktinle boyanan spindle (oklar) ve stellate miyoepitel hücreleri (ok başları), ABC-P.



Şekil 3.18. Aktinle boyanan stellate (oklar) ve spindle (ok başları) miyoepitel hücreleri ABC-P.

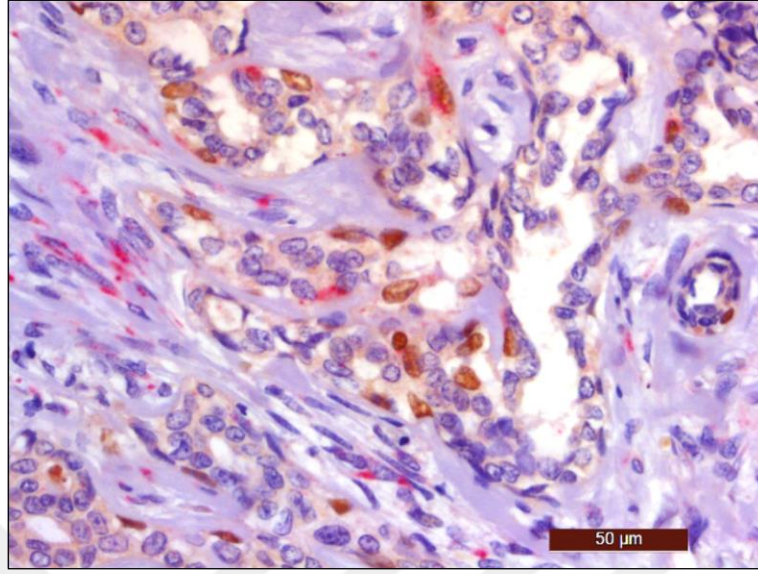
3.3.1.2. p63 / Vimentin

Tüm olgularda miyoepitel hücrelerinde her iki belirteçle eş zamanlı çekirdek ve sitoplazmalarında pozitif reaksiyonlar hakimdi (Şekil 3.19). Epitel hücrelerinin sadece 1 olguda sitoplazmaları vimentin pozitif boyanması oldukça dikkat çekiciydi. Embriyonal bağ doku yer yer değişen şiddetlerde tüm olgular vimentin ile pozitif boyanırken, eş zamanlı olarak sadece 3 olgu p63 pozitif boyanmıştı. Kıkırdak ve kemik dokusunda ise tüm olgularda değişen şiddetlerde vimentin pozitifliği dikkati çekti (Şekil 3.20). Kıkırdak ve kemik dokuda tüm olgularda p63 negatifti. Çizelge 3.9’da p63/Vimentin varlığı detaylı olarak gösterilmiştir.

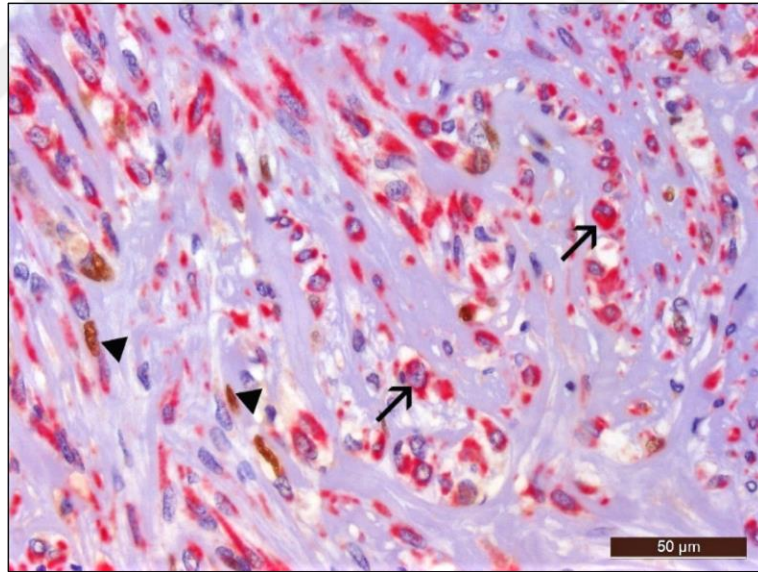
Çizelge 3.9. Benign mikst tümörlerde hücre tipine göre p63 / Vimentin belirteçlerinin varlığı ve şiddeti.

BENİGN MİKST TÜMÖR		P63 / VİMENTİN									
Olgu No	Hücre Tipi	Epitel hücreleri		Miyoepitel hücreleri		Embriyonal bağ doku		Kıkırdak doku		Osteoid-kemik doku	
1.		-	+	++	++	-	++	*	*	-	++
2.		-	-	+++	+++	-	+++	-	++	-	+++
3.		-	-	+++	+++	+	++	-	++	-	++
4.		-	-	+++	+++	+	+++	-	+++	*	*
5.		-	-	+++	+++	++	+++	*	*	-	+
6.		-	-	++	++	-	+	-	++	-	++
7.		-	-	++	++	-	+	-	++	*	*

*Olguda ilgili dokuya rastlanılmadı.



Şekil 3.19. p63 (kahverengi) / vimentin (kırmızı) ile boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri, ABC-P.



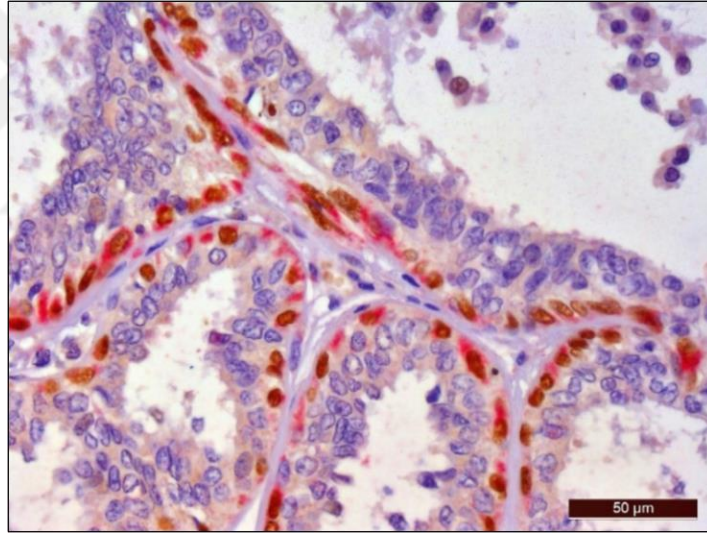
Şekil 3.20. Vimentin (kırmızı) belirteciyle boyanan kıkırdak hücrelerine (oklar) eşlik eden p63 (kahverengi)'le pozitif miyoepitel hücreleri (ok başları), ABC-P.

Suprabazal miyoepitel hücrelerinin her iki belirteç ile eş zamanlı değişen şiddetlerde yoğun boyanmalarla karşılaşıldı (Şekil 3.21). Miyoepitel hücrelerinde embriyonal bağ dokusu, kıkırdak ve osteoid-kemik dokusu çevresinde boyanma şiddeti giderek azalmıştı (Çizelge 3.10).

Çizelge 3.10. Benign mikst tümörlerde miyoepitel hücre tiplerinin yerleşimine göre p63 / Vimentin belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.

BENİGN MİKST TÜMÖR Belirteç	P63 / VİMENTİN							
	Miyoepitel Hücre Yerleşimi	Epitel hücreleri Çevresi		Embriyonal bağ doku çevresi		Kıkırdak doku Çevresi		Osteoid- kemik doku çevresi
Olgu No								
1.		++	++	+	-	*		- -
2.		+++	++	++	++	-	+	- -
3.		++	++	+	++	-	-	- -
4.		+++	+++	+	+++	+	++	*
5.		+++	+++	+	+	*		+ +
6.		++	++	-	+	-	-	- -
7.		++	++	+	++	-	+	*

*Olguda ilgili dokuya rastlanılmadı.

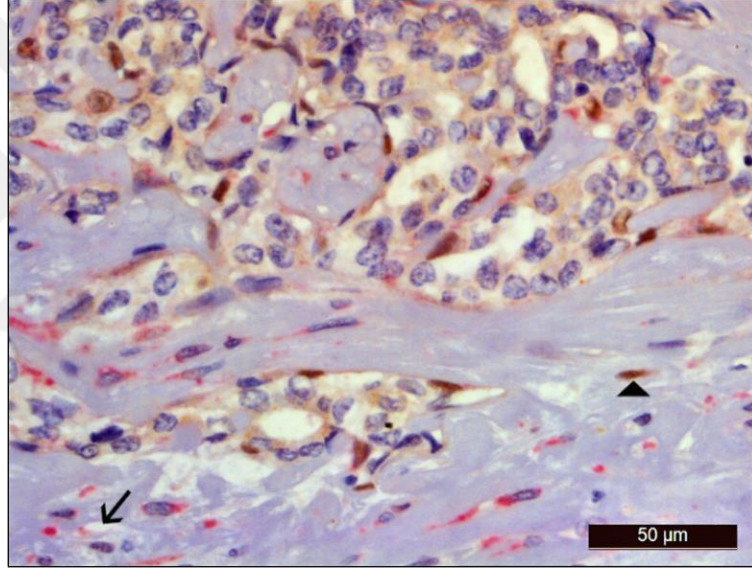


Şekil 3.21. p63 (kahverengi) / vimentin (kırmızı) pozitif suprabazal miyoepitel hücreleri, ABC-P.

Benign mikst tümörlerde p63 ve vimentin belirteçlerinin boyanmalarına göre miyoepitel hücrelerinin tipleri belirlendiğinde resting, proliferatif ve spindle tiplerde değişen derecelerde her iki belirteçinde boyandığı saptanırken, stellate tiplerde p63'ün boyanmadığı gözlemlendi (Çizelge 3.11). Ancak vimentin ile bu hücre tipinde pozitif boyanmalarla karşılaşıldı (Şekil 3.22). Spindle tip miyoepitel hücrelerinin 3 olguda eş zamanlı her iki belirteç ile pozitif olduğu dikkati çekti.

Çizelge 3.11. Benign mikst tümörlerde miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / Vimentin pozitifliği.

BENİGN MİKST TÜMÖR Belirteç		P63 / VİMENTİN							
Olgu No	Miyoeptel Hücre Tipleri	<i>Resting Tip</i>		<i>Proliferatif Tip</i>		<i>Stellate Tip</i>		<i>Spindle Tip</i>	
1.		++	++	++	++	-	+	-	+
2.		+	+	++	++	-	++	+	++
3.		+	-	++	+	-	+	-	+
4.		++	+	+++	++	-	+	+	+
5.		+	+	+++	+++	-	+	+	++
6.		+	+	++	++	-	+	-	-
7.		+	+	++	++	-	+	-	-



Şekil 3.22. p63 (kahverengi) pozitif spindle (ok başı) ve vimentin (kırmızı) pozitif stellate (ok) miyoepitel hücreleri, ABC-P.

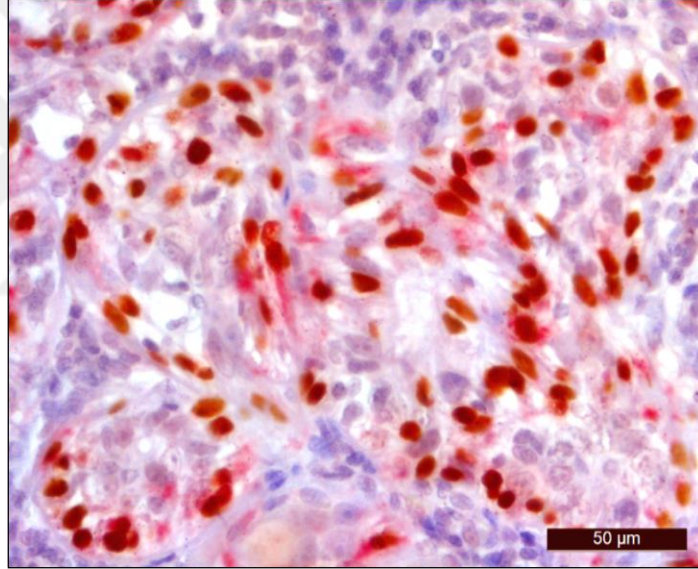
3.3.1.3. p63 / CK14

Hem p63 belirteci, hem de CK14 belirteci ile tüm miyoepitel hücrelerinde çekirdek ve/veya sitoplazmalarında şiddetli pozitif reaksiyonlar saptandı (Şekil 3.23). Embriyonal bağ doku sadece 1 olguda iki belirteçle eş zamanlı pozitifliği. Kıkırdak ve kemik dokusunda tüm olgular p63 ve CK14 negatif olduğu görüldü (Çizelge 3.12).

Çizelge 3.12. Benign mikst tümörlerde hücre tipine göre p63 / CK14 belirteçlerinin varlığı ve şiddeti.

BENİGN MİKST TÜMÖR Belirteç		P63 / CK14									
Olgu No	Hücre Tipi	<i>Epitel hücreleri</i>		<i>Miyoeypitel hücreleri</i>		<i>Embriyonal bağ doku</i>		<i>Kıkırdak doku</i>		<i>Osteoid-kemik doku</i>	
1.		-	-	++	++	-	-	*	*	-	-
2.		-	-	+++	+++	-	-	-	-	-	-
3.		-	-	+++	+++	+	-	-	-	-	-
4.		-	-	+++	+++	+	-	-	-	*	*
5.		-	-	+++	+++	+	++	*	*	-	-
6.		-	-	++	++	-	-	-	-	-	-
7.		-	-	++	++	-	-	-	-	*	*

*Olguda ilgili dokuya rastlanılmadı.



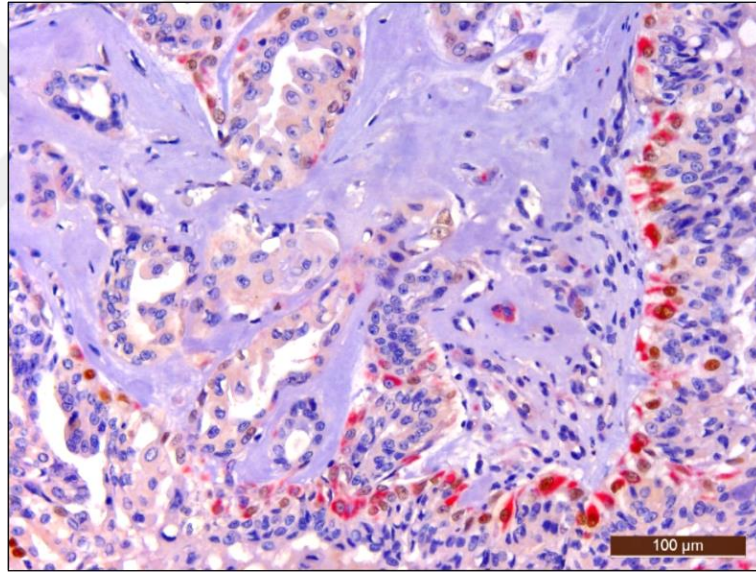
Şekil 3.23. Eş zamanlı veya ayrı ayrı p63 (kahverengi) / CK14 (kırmızı) ile şiddetli boyanan suprabazal miyoeypitel hücreleri, ABC-P.

Suprabazal miyoeypitel hücrelerinin çekirdeklerinde ve sitoplazmalarında her iki belirteçle aynı anda şiddetli boyanmalar tespit edildi (Şekil 3.24). Ancak embriyonal bağ dokusu çevresinde miyoeypitel benzeri hücrelerde boyanmalar daha hafifti (Çizelge 3.13). p63 ve CK14 belirteciyle kıkırdak ve kemik dokularının etrafındaki hücrelerde ise boyanma görülmedi.

Çizelge 3.13. Benign mikst tümörlerde miyoepitel hücre tiplerinin yerleşimine göre p63 / CK14 belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.

BENİGN MİKST TÜMÖR Belirteç		P63 / CK14							
Olgu No	Miyoepitel Hücre Yerleşimi	<i>Epitel hücreleri çevresi</i>		<i>Embriyonal bağ doku çevresi</i>		<i>Kıkırdak doku çevresi</i>		<i>Osteoid- kemik doku çevresi</i>	
1.		++	++	+	-	*	*	-	-
2.		+++	+++	++	+	-	-	-	-
3.		++	+++	+	+	-	-	-	-
4.		+++	+++	+	-	-	-	*	*
5.		+++	+++	+	+	*	*	-	-
6.		++	++	-	+	-	-	-	-
7.		++	++	+	+	-	-	*	*

*Olguda ilgili dokuya rastlanılmadı.

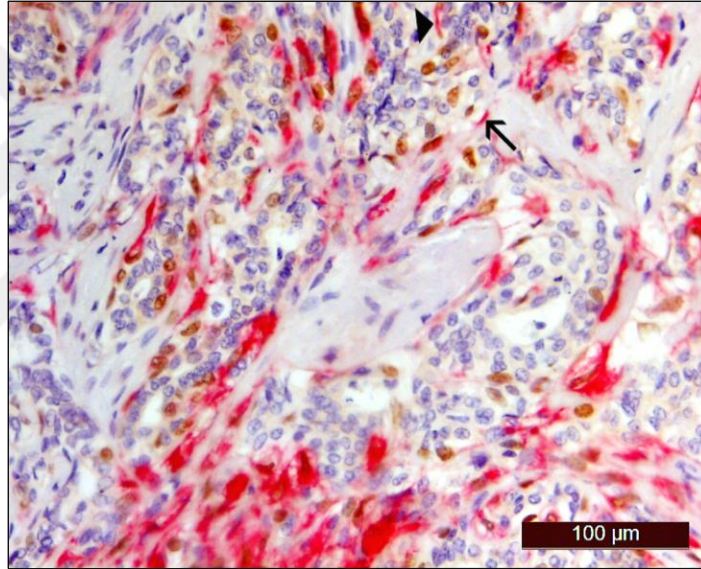


Şekil 3.24. Meme bezleri ve metaplazik alanların çevrelerinde eş zamanlı p63 (kahverengi) / CK14 (kırmızı) ile boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri, ABC-P.

Olguların hepsinde suprabazal miyoepitel hücrelerinin çekirdeklerinde p63 ile sitoplazmalarında ise CK14'le eş zamanlı her iki belirteçle değişen şiddetlerde pozitiflikler dikkati çekti. Diğer taraftan spindle ve stellate tip miyoepitel hücrelerinin çekirdeklerinin p63 ile boyanmadığı, sitoplazmalarının ise CK14 ile genellikle hafif/orta şiddette boyandığı saptandı (Şekil 3.25) (Çizelge 3.14).

Çizelge 3.14. Benign mikst tümörlerde miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / CK14 pozitifliği.

BENİGN MİKST TÜMÖR Belirteç		P63 / CK14							
Olgu No	Miyoeptel Hücre Tipleri	<i>Resting Tip</i>		<i>Proliferatif Tip</i>		<i>Stellate Tip</i>		<i>Spindle Tip</i>	
1.		++	+	++	+	-	-	-	-
2.		++	++	+++	+++	-	+	-	++
3.		+	++	+++	+++	-	-	-	++
4.		++	++	+++	+++	-	-	-	+
5.		+	++	+++	+++	-	-	-	-
6.		+	+	++	++	-	+	-	-
7.		+	+	++	++	-	+	-	+



Şekil 3.25. CK14'le kırmızı boyanan spindle (ok başı) ve stellate (ok) miyoepitel hücreleri, ABC-P.

3.3.1.4. p63 / CK8

Genel olarak epitel hücrelerinin sitoplazmalarının CK8 ile miyoepitel hücrelerinin çekirdeklerinin ise p63 belirteciyle şiddetli pozitif reaksiyonlar verdiği gözlemlendi (Şekil 3.26.A-B). Embriyonal bağ doku hafif şiddette p63 veya CK8 ile pozitif boyanmıştı. Kıkırdak ve kemik dokusunda tüm olgular p63 ve CK8 negatifti. Çizelge 3.15'te p63/CK8 varlığı detaylı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 3.15. Benign mikst tümörlerde hücre tipine göre p63 / CK8 belirteçlerinin varlığı ve şiddeti.

BENİGN MİKST TÜMÖR Belirteç		P63 / CK8									
Olgu No	Hücre Tipi	<i>Epitel hücreleri</i>		<i>Miyoeptel hücreleri</i>		<i>Embriyonal bağ doku</i>		<i>Kıkırdak doku</i>		<i>Osteoid-kemik doku</i>	
		-	+++	++	-	-	+	*	*	-	-
1.		-	+++	++	-	-	+	*	*	-	-
2.		-	+++	+++	-	-	+	-	-	-	-
3.		-	+++	+++	-	+	-	-	-	-	-
4.		-	++	+++	-	+	-	-	-	*	*
5.		-	++	+++	-	+	-	*	*	-	-
6.		-	+++	++	-	-	+	-	-	-	-
7.		-	++	++	-	-	+	-	-	*	*

*Olguda ilgili dokuya rastlanılmadı.

Tüm suprabazal miyoeptel hücrelerinin ve embriyonal bağ dokusu çevresindeki bazı miyoeptel hücrelerinin p63 ile değişen şiddetlerde boyanmalar mevcuttu. Ayrıca epitel hücrelerinin, embriyonal bağ dokusunun, kıkırdak ve osteoid-kemik dokusunun etrafındaki miyoeptel hücrelerinde CK8 ile negatifti (Çizelge 3.16).

Çizelge 3.16. Benign mikst tümörlerde miyoeptel hücre tiplerinin yerleşimine göre p63 / CK8 belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.

BENİGN MİKST TÜMÖR Belirteç		P63 / CK8							
Olgu No	Miyoeptel Hücre Yerleşimi	<i>Epitel hücreleri çevresi</i>		<i>Embriyonal bağ doku çevresi</i>		<i>Kıkırdak doku çevresi</i>		<i>Osteoid-kemik doku çevresi</i>	
		++	-	+	-	*	*	-	-
1.		++	-	+	-	*	*	-	-
2.		+++	-	+	-	-	-	-	-
3.		++	-	-	-	-	-	-	-
4.		+++	-	+	-	-	-	*	*
5.		++	-	+	-	*	*	-	-
6.		++	-	-	-	-	-	-	-
7.		++	-	+	-	-	-	*	*

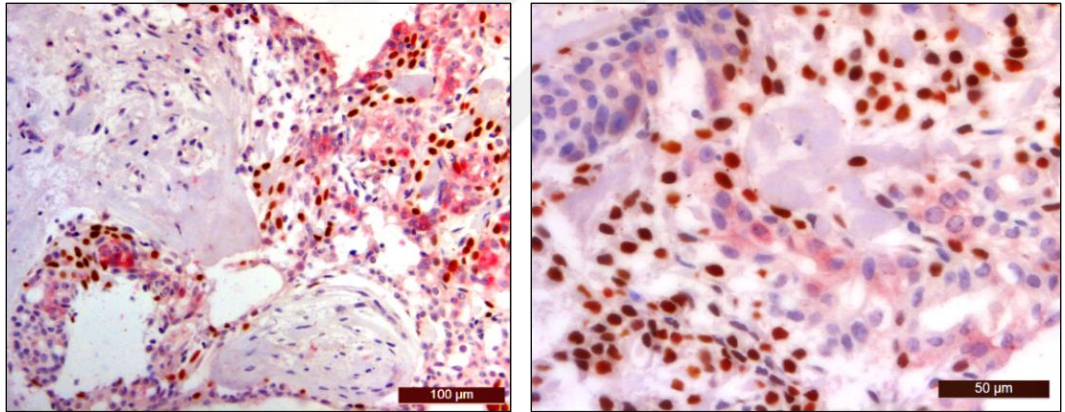
*Olguda ilgili dokuya rastlanılmadı.

Benign mikst tümörlerde p63 ve CK8 belirteçlerinin boyanmalarına göre tüm olgularda suprabazal miyoeptel hücrelerinin çekirdeklerinin p63 belirteciyle değişen derecelerde boyandı. Tüm miyoeptel hücrelerinin CK8 ile negatifti (Çizelge 3.17).

Stellate ve spindle tip miyoepitel hücrelerinde hem p63 belirteci, hem de CK8 belirteci negatifti.

Çizelge 3.17. Benign mikst tümörlerde miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / CK8 pozitifliği.

BENİGN MİKST TÜMÖR Belirteç		P63 / CK8							
Olgu No	Miyoepitel Hücre Tipleri	<i>Resting Tip</i>		<i>Proliferatif Tip</i>		<i>Stellate Tip</i>		<i>Spindle Tip</i>	
1.		++	-	++	-	-	-	-	-
2.		++	-	+++	-	-	-	-	-
3.		+	-	+++	-	-	-	-	-
4.		++	-	+++	-	-	-	-	-
5.		+	-	++	-	-	-	-	-
6.		+	-	++	-	-	-	-	-
7.		+	-	++	-	-	-	-	-



Şekil 3.26. A I B Suprabazal miyoepitel hücrelerinde p63 (kahverengi), meme bezi epitel hücrelerinde ise CK8 (kırmızı) pozitifliği, ABC-P.

3.3.1.5. p63 / CK19

Olguların hepsinde epitel hücrelerinin sitoplazmalarının CK19 ile miyoepitel hücrelerinin çekirdeklerinin p63 ile değişen şiddetlerde pozitif reaksiyonlar verdi. Embriyonal bağ doku birkaç olguda hafif şiddette p63 ile pozitif (Çizelge 3.18). Kıkırdak ve kemik dokusunda tüm olgular p63 ve CK19 ile negatifti.

Çizelge 3.18. Benign mikst tümörlerde hücre tipine göre p63 / CK19 belirteçlerinin varlığı ve şiddeti.

BENİGN MİKST TÜMÖR Belirteç		P63 / CK19									
Olgu No	Hücre Tipi	<i>Epitel hücreleri</i>		<i>Miyoepitel hücreleri</i>		<i>Embriyonal bağ doku</i>		<i>Kıkırdak doku</i>		<i>Osteoid-kemik doku</i>	
		-	++	++	-	-	-	*	*	-	-
1.		-	+++	+++	-	-	-	-	-	-	-
2.		-	+++	+++	-	-	-	-	-	-	-
3.		-	++	+++	-	+	-	-	-	-	-
4.		-	++	+++	-	+	-	-	-	*	*
5.		-	+++	+++	-	+	-	*	*	-	-
6.		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
7.		-	++	++	-	-	-	-	-	*	*

*Olguda ilgili dokuya rastlanılmadı.

Tüm olgularda suprabazal miyoepitel hücrelerinin ve çoğu olguda embriyonal bağ dokusu çevresindeki miyoepitel hücrelerinin çekirdeklerinde p63 ile değişen şiddetlerde boyandığı görüldü. Epitel hücrelerinin ve embriyonal bağ dokusunun etrafındaki miyoepitel hücrelerinde CK19 ile boyanma görülmedi (Çizelge 3.19). Ayrıca hem p63, hem de CK19 belirteciyle kıkırdak ve kemik dokularının etrafındaki miyoepitel hücrelerinde boyanma saptanmadı.

Çizelge 3.19. Benign mikst tümörlerde miyoepitel hücre tiplerinin yerleşimine göre p63 / CK19 belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.

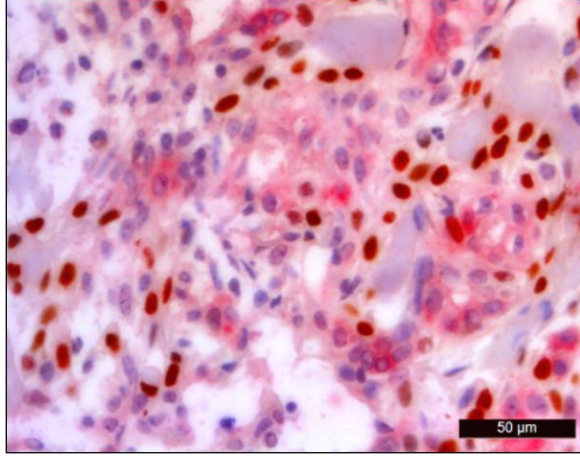
BENİGN MİKST TÜMÖR Belirteç		P63 / CK19							
Olgu No	Miyoepitel Hücre Yerleşimi	<i>Epitel hücreleri çevresi</i>		<i>Embriyonal bağ doku çevresi</i>		<i>Kıkırdak doku çevresi</i>		<i>Osteoid-kemik doku çevresi</i>	
1.		++	-	+	-	*	*	-	-
2.		+++	-	++	-	-	-	-	-
3.		++	-	+	-	-	-	-	-
4.		++	-	+	-	-	-	*	*
5.		++	-	+	-	*	*	-	-
6.		++	-	-	-	-	-	-	-
7.		+++	-	-	-	-	-	*	*

*Olguda ilgili dokuya rastlanılmadı.

Suprabazal miyoepitel hücrelerinin çekirdeklerinin tüm olgularda p63 belirteciyle değişen derecelerde boyandığı dikkati çekti (Şekil 3.27). Tüm suprabazal miyoepitel hücreleri CK19 ile negatifti (Çizelge 3.20). Stellate ve spindle tip miyoepitel hücrelerinde hem p63 belirteci, hem de CK19 belirteci ile boyanmadı.

Çizelge 3.20. Benign mikst tümörlerde miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / CK19 pozitifliği.

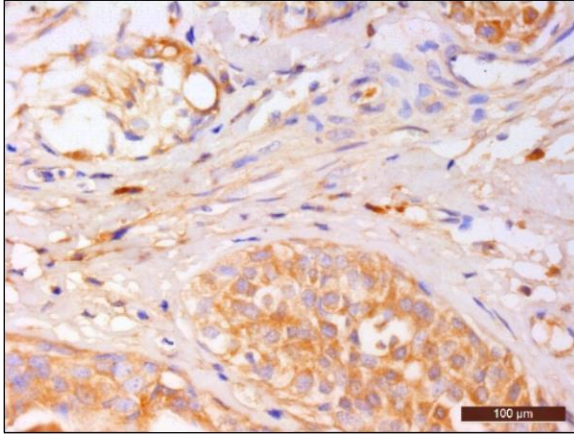
BENİGN MİKST TÜMÖR Belirteç		P63 / CK19							
Olgu No	Miyoepitel Hücre Tipleri	<i>Resting Tip</i>		<i>Proliferatif Tip</i>		<i>Stellate Tip</i>		<i>Spindle Tip</i>	
1.		++	-	++	-	-	-	-	-
2.		+	-	++	-	-	-	-	-
3.		+	-	++	-	-	-	-	-
4.		+	-	++	-	-	-	-	-
5.		+	-	+++	-	-	-	-	-
6.		+	-	++	-	-	-	-	-
7.		+	-	++	-	-	-	-	-



Şekil 3.27. Suprabazal miyoepitel hücrelerinde p63 (kahverengi), meme bezi epitel hücrelerinde ise CK19 (kırmızı) pozitifliği, ABC-P.

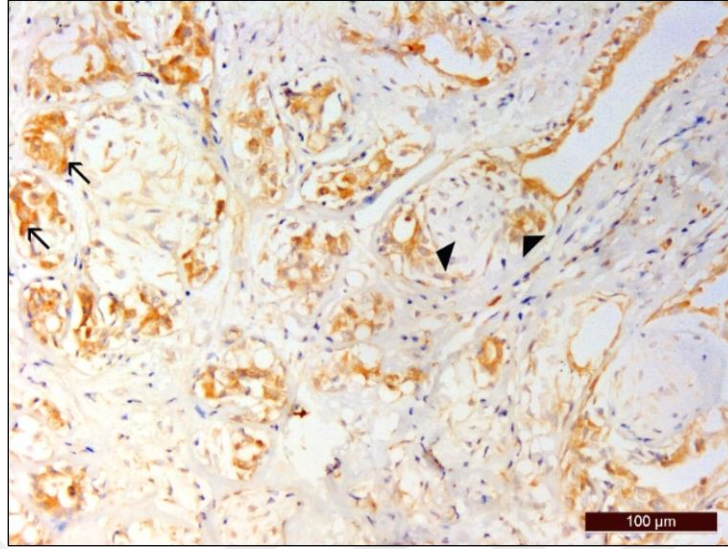
3.3.1.6. BMP6

Benign mikst tümörlerde; bez/kanal epitel hücrelerinde bir olgu hariç değişen şiddette pozitifliklerle karşılaşıldı (Şekil 3.28). Pozitif boyanmalar özellikle metaplazik alanların çevresinde belirgin olarak (5 olgu) artmaktaydı (Çizelge 3.21).



Şekil 3.28. Bez epitel hücreleri ve metaplazik alanlarda BMP6 pozitifliği, ABC-P.

İncelenen metaplazik alanlarda özellikle embriyonal bağ doku, kondroblast ve osteoblastlarda, kondrosit ve osteositlerin aksine belirgin pozitiflik dikkati çekti (Şekil 3.29).



Şekil 3.29. BMP6 ile değişen şiddette boyanan epitel (oklar) ve mezenşimal hücreler (ok başları), ABC-P.

Çizelge 3.21. Benign mikst tümörlerde hücre tiplerine göre BMP6 belirtecinin değerlendirilmesi.

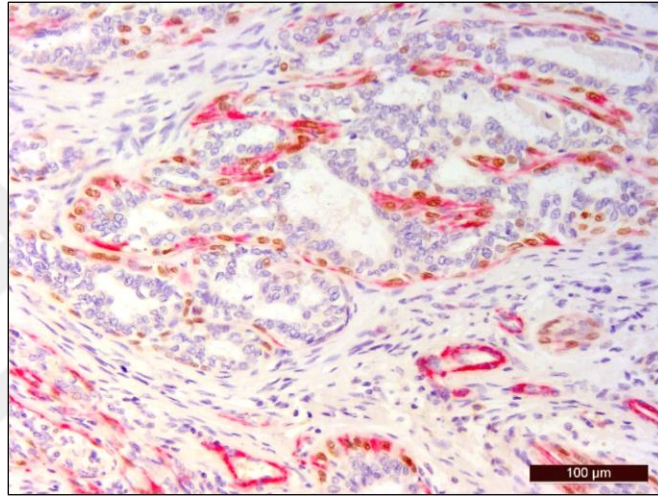
BENİGN TÜMÖR	MİKST	BMP6	
	Belirteç		
Olgu no	Hücre tipi	Epitel hücreleri	Metaplazik Alanlar
1.		+	+++
2.		+	++
3.		++	++
4.		++	-
5.		+	+
6.		++	-
7.		-	++

3.3.2. Karsinosarkoma

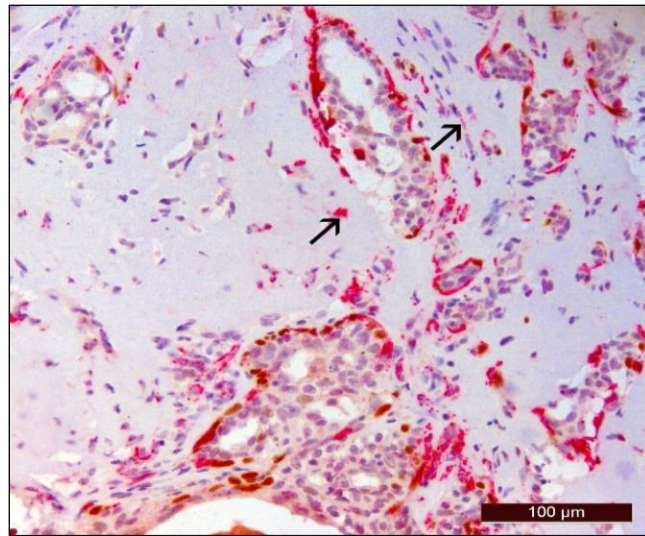
3.3.2.1. p63 / Aktin

Miyoepitel hücrelerinin (1 olgu hariç) tümünde çekirdek ve/veya sitoplazmalarında değişen derecelerde pozitif reaksiyonlar görüldü (Şekil 3.30). Olguların 37'si; hem p63, hem aktin belirteçleriyle aynı dokuda pozitif. Embriyonal

bağ dokuda miyoepitel hücrelerine nazaran daha az şiddetli pozitif boyanmalar dikkati çekti. Sadece 4 olguda eş zamanlı her iki belirtecin de boyandığı gözlemlendi. Boyanmaların şiddeti metaplazik alanlara doğru gittikçe azalmaktaydı (Şekil 3.31). Kıkırdak ve osteoid-kemik dokusunda sadece bir olguda eş zamanlı hem p63, hem sitoplazmada aktin pozitifliği dikkati çekti. Epitel hücrelerinin p63/aktin boyamalarında her iki belirteç tüm olgularda negatifti. Olgulara göre değişen şiddette p63/aktin varlığı Çizelge 3.22’de sunulmuştur.



Şekil 3.30. Eş zamanlı ve/veya ayrı ayrı boyanan p63 (kahverengi) / aktin (kırmızı) pozitif miyoepitel hücreleri, ABC-P.

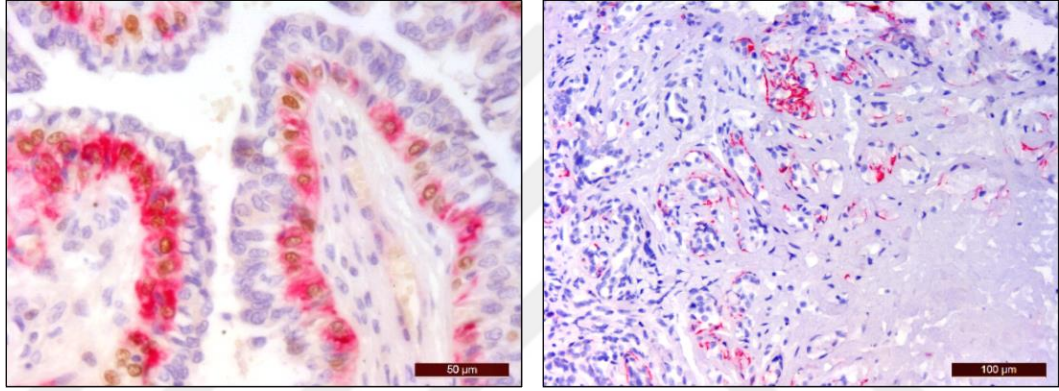


Şekil 3.31. Kıkırdak dokusunda aktin varlığı (oklar), ABC-P.

Çizelge 3.22. Karsinosarkomalarda hücre tiplerine göre p63 / Aktin belirteçlerinin varlığı ve şiddeti.

KARSİSARKOMA Belirteç		P63 / AKTİN									
Olgu no	Hücre tipi	<i>Epitel hücreleri</i>		<i>Miyoeptel hücreleri</i>		<i>Embriyonal bağ doku</i>		<i>Kıkırdak doku</i>		<i>Osteoid-kemik doku</i>	
1.		-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
2.		-	-	++	++	+	+	-	+	-	-
3.		-	-	+	++	-	+	-	-	-	-
4.		-	-	+	++	-	+	-	-	-	+
5.		-	-	-	+	-	+	-	-	-	+
6.		-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
7.		-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
8.		-	-	+	+++	-	+	-	+	-	+
9.		-	-	+	+++	-	++	-	+	-	-
10.		-	-	++	++	-	+	-	-	-	-
11.		-	-	+	+++	-	++	-	+	-	-
12.		-	-	++	+	+	-	-	-	-	-
13.		-	-	++	+	-	-	-	+	-	-
14.		-	-	++	++	-	-	-	-	-	-
15.		-	-	++	++	+	-	-	-	-	-
16.		-	-	+	++	-	-	-	-	-	-
17.		-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
18.		-	-	+++	+	+	-	-	-	+	+
19.		-	-	++	++	-	-	+	+	-	+
20.		-	-	++	++	-	+	-	+	-	+
21.		-	-	++	+++	+	+	-	++	-	-
22.		-	-	+	++	-	+	-	-	-	+
23.		-	-	+++	+	+	-	-	-	-	-
24.		-	-	++	+++	-	+	-	-	-	-
25.		-	-	+++	+++	-	+	-	-	-	+
26.		-	-	++	++	+	++	-	-	-	+
27.		-	-	++	++	-	+	-	-	-	+
28.		-	-	++	++	-	+	-	-	-	+
29.		-	-	++	++	+	+	-	-	-	-
30.		-	-	+++	++	-	+	-	-	-	+
31.		-	-	++	+	-	+	-	-	-	-
32.		-	-	++	+	-	-	-	-	-	-
33.		-	-	+++	+	-	+	-	-	-	+
34.		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35.		-	-	++	+	-	-	-	-	-	-
36.		-	-	+++	++	-	+	-	-	-	-
37.		-	-	++	+	-	+	-	-	-	-
38.		-	-	++	-	-	-	-	-	-	-
39.		-	-	+++	+	-	+	-	-	-	-
40.		-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-
41.		-	-	++	++	-	-	-	-	-	-
42.		-	-	++	++	-	+	-	-	-	+
43.		-	-	+++	+	-	+	-	-	-	+
44.		-	-	++	+	-	+	-	-	-	+
45.		-	-	++	+	-	-	-	-	-	-

Suprabazal miyoepitel hücrelerinin her iki belirteçle değişen şiddetlerde pozitif boyanmalar (1 olgu hariç) verdi (Şekil 3.32.A). Embriyonal bağ dokusu çevresinde giderek azalan daha az yoğunlukta pozitif boyanmalarla karşılaşıldı (Çizelge 3.23). Kıkırdak ve osteoid-kemik dokusu etrafında ise miktar oldukça azaldığı fark edildi (Şekil 3.32.B). Kıkırdak dokusu etrafında yer alan miyoepitel hücrelerinde tüm olgularda p63 belirteci negatifti. Ancak aktin belirteci 4 olguda hafif şiddette pozitif. Osteoid-kemik doku çevresindeki miyoepitel hücreleri ise 1 olguda hafif şiddette p63 belirteci, 4 olguda ise hafif şiddette aktin belirteciyle boyanmıştı.



Şekil 3.32. A I B p63 (kahverengi) / Aktin (kırmızı) ile eş zamanlı boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri (A) ve metaplazik alanlar çevresinde yoğunluğu gittikçe azalan aktinle pozitif miyoepitel hücreleri (B), ABC-P.

Çizelge 3.23. Karsinsarkomalarda miyoepitel hücre tiplerinin yerleşimine göre p63 / Aktin belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.

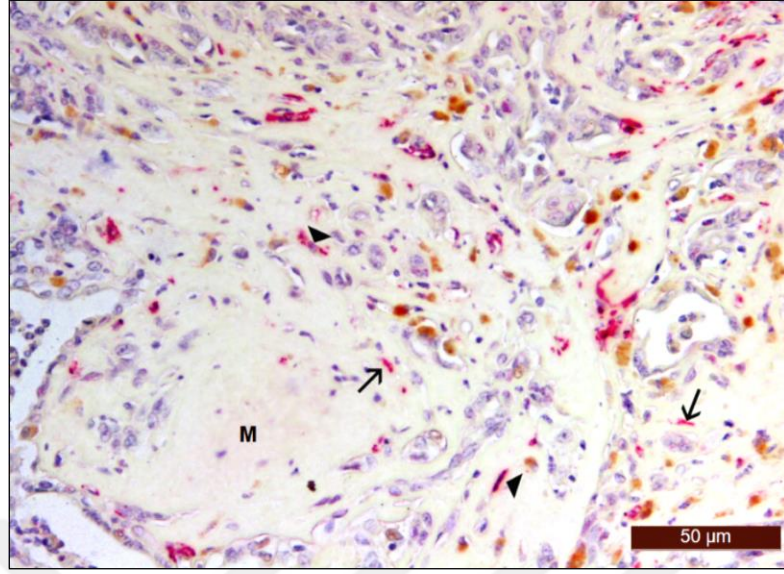
KARSİNOSARKOMA Belirteç		P63 / AKTİN							
Olgu No	Miyoepitel Hücre Yerleşimi	<i>Epitel hücreleri çevresi</i>		<i>Embriyonal bağ doku çevresi</i>		<i>Kıkırdak doku çevresi</i>		<i>Osteoid-kemik doku çevresi</i>	
1.		-	+	-	-	-	-	-	-
2.		++	++	+	+	-	-	-	-
3.		+	++	-	+	-	-	-	-
4.		+	+	-	+	-	-	-	+
5.		-	+	-	+	-	-	-	+
6.		-	+	-	-	-	-	-	-
7.		-	+	-	-	-	-	-	-
8.		+	++	-	+	-	-	-	-
9.		+	++	-	++	-	-	-	-
10.		++	++	+	+	-	-	-	-
11.		+	+++	-	++	-	+	-	-
12.		++	+	-	-	-	-	-	-
13.		++	+	-	-	-	-	-	-
14.		++	+	-	-	-	-	-	-
15.		++	++	+	-	-	-	-	-
16.		+	+	-	++	-	-	-	-
17.		-	+	-	+	-	-	-	-
18.		+++	+	+	-	-	-	+	+
19.		++	++	-	-	-	+	-	-
20.		++	++	-	-	-	+	-	-
21.		++	+++	+	+	-	+	-	-
22.		-	++	-	-	-	-	-	-
23.		+++	+	+	-	-	-	-	-
24.		++	+++	-	+	-	-	-	-
25.		+++	+++	-	+	-	-	-	-
26.		++	++	-	+	-	-	-	-
27.		++	++	-	+	-	-	-	-
28.		++	++	-	-	-	-	-	-
29.		++	++	+	+	-	-	-	-
30.		+++	++	-	+	-	-	-	-
31.		++	+	-	-	-	-	-	-
32.		++	+	-	-	-	-	-	-
33.		+++	+	-	-	-	-	-	-
34.		-	-	-	-	-	-	-	-
35.		++	+	-	-	-	-	-	-
36.		+++	++	-	+	-	-	-	-
37.		++	+	-	+	-	-	-	-
38.		++	-	-	-	-	-	-	-
39.		+++	+	-	+	-	-	-	-
40.		+++	-	-	-	-	-	-	-
41.		++	++	-	-	-	-	-	-
42.		++	++	-	+	-	-	-	-
43.		+++	+	-	+	-	-	-	+
44.		++	+	-	-	-	-	-	-
45.		++	+	-	-	-	-	-	-

Karsinosarkomalarda tüm miyoepitel hücre tiplerinde p63 ve aktin belirteçleriyle bir olgu hariç tüm olgularda değişen şiddetlerde boyanmalara rastlandı (Çizelge 3.24). Suprabazal tipteki miyoepitel hücrelerindeki boyanma şiddeti ve miktarı; spindle ve stellate tipteki (Şekil 3.33) miyoepitel hücrelerine göre daha fazlaydı. Ayrıca metaplazik alanların içerisinde proliferatif tipte miyoepitel hücreleri yer yer saptandı.

Resting tip miyoepitel hücrelerinin de olguların 29'unda; proliferatif tip miyoepitel hücrelerinde olguların 33'ünde hem p63, hem de aktin belirteciyle eş zamanlı pozitif boyanmalar tespit edildi. Spindle tip miyoepitel hücrelerinde sadece 1 olgu her iki belirteçle de pozitiflikler gözlendi.

Çizelge 3.24. Karsinosarkomalarda miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / Aktin varlığı.

KARSİNOSARKOMA Belirteç		P63 / AKTİN							
Olgu No	Miyoepitel Hücre Tipleri	<i>Resting Tip</i>		<i>Proliferatif Tip</i>		<i>Stellate Tip</i>		<i>Spindle Tip</i>	
1.		-	+	-	-	-	-	-	-
2.		+	+	++	++	-	-	-	-
3.		+	++	-	-	-	-	-	-
4.		+	+	-	-	-	-	-	+
5.		-	+	-	-	-	-	-	-
6.		-	-	-	+	-	-	-	-
7.		-	+	-	-	-	-	-	-
8.		-	+	+	+	-	+	-	++
9.		+	+	+	++	-	+	-	++
10.		+	-	++	++	-	+	-	+
11.		+	+	+	+++	-	-	-	+
12.		+	-	++	+	-	-	+	-
13.		+	+	++	+	-	+	-	+
14.		+	+	++	+	-	-	-	-
15.		+	+	+	+	+	-	+	-
16.		-	+	-	+	-	-	-	-
17.		-	+	-	-	-	-	-	-
18.		+	+	+++	+	-	-	-	-
19.		+	+	++	++	-	-	-	-
20.		+	+	++	++	-	-	-	-
21.		+	++	++	++	-	+	+	++
22.		-	+	-	++	-	-	-	+
23.		+	-	+++	+	-	-	-	-
24.		+	++	++	+++	-	-	-	-
25.		+	+	+++	+++	-	-	-	+
26.		+	-	++	++	-	++	-	+
27.		+	+	++	+	-	+	-	++
28.		+	+	++	++	-	-	-	-
29.		+	+	++	++	-	-	-	-
30.		++	++	+++	++	-	-	-	+
31.		+	+	++	+	-	-	-	-
32.		+	+	++	+	-	-	-	-
33.		+	+	+++	+	-	-	-	-
34.		-	-	-	-	-	-	-	-
35.		+	+	++	+	-	-	-	-
36.		++	+	+++	++	-	-	-	+
37.		+	-	++	+	-	-	-	+
38.		+	-	++	-	-	-	-	-
39.		++	+	+++	+	-	-	-	+
40.		++	-	+++	-	-	-	-	-
41.		++	+	++	++	-	+	-	+
42.		+	+	++	++	-	-	-	+
43.		++	+	+++	++	-	-	-	+
44.		+	+	++	+	-	-	-	+
45.		+	+	++	+	-	-	-	-



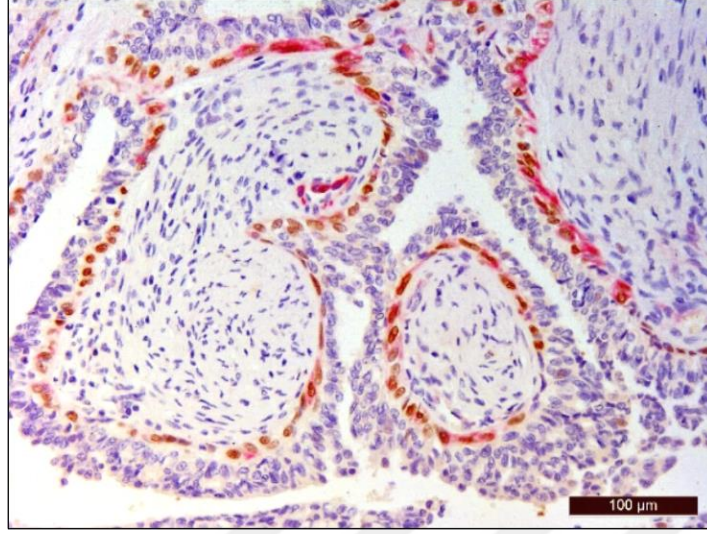
Şekil 3.33. Metaplazik alanlar (M) çevresinde aktinle ile pozitif boyanan spindle (ok başları) ve stellate (oklar) miyoepitel hücreleri, ABC-P.

3.3.2.2. p63 / Vimentin

Miyoepitel hücrelerinde her iki belirteçle 3 olgu hariç tümünde çekirdek ve/veya sitoplazmalarında değişen şiddetlerde pozitif reaksiyonlar mevcuttu (Şekil 3.34). Olguların 30'u; eş zamanlı olarak hem p63, hem vimentin belirteçleriyle pozitif boyanmıştı. Embriyonal bağ dokuda, miyoepitel hücrelerine göre daha az şiddetli pozitif boyanmalar görülürken, sadece 6 olgu her iki belirteçle eş zamanlı boyandı. Kıkırdak dokularında 1 olguda eş zamanlı, 2 olguda hafif dereceli p63 pozitif reaksiyonu dikkati çekti, vimentinle değişen şiddetlerde boyanmalar tespit edildi. Osteoid-kemik dokuları ise p63 belirteciyle tüm olgularda negatifti, yalnızca 4 olguda sitoplazmada vimentin pozitifliği fark edildi (Çizelge 3.25). Yapılan p63/vimentin boyamalarında epitel hücreleri, her iki belirteçle olguların tamamında negatifti.

Çizelge 3.25. Karsinosarkomalarda hücre tiplerine göre p63 / Vimentin belirteçlerinin varlığı ve şiddeti.

KARSİNOSARKOMA		P63 / VİMENTİN									
Olgu no	Belirteç Hücre tipi	Epitel hücreleri		Miyoeptel hücreleri		Embriyonal bağ doku		Kıkırdak doku		Osteoid- kemik doku	
1.		-	-	+++	-	+	-	+	-	-	-
2.		-	-	+	+	+	-	-	-	-	-
3.		-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
4.		-	-	++	++	+	++	-	-	-	+
5.		-	-	-	+	-	-	-	+	-	-
6.		-	-	-	++	-	++	-	+++	-	-
7.		-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
8.		-	-	+	+	-	+	-	+	-	-
9.		-	-	+++	+++	++	++	-	+++	-	-
10.		-	-	+++	++	-	+	-	+	-	-
11.		-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
12.		-	-	++	++	+	++	-	+	-	+
13.		-	-	++	++	-	+	-	+	-	-
14.		-	-	++	+	-	+	-	-	-	-
15.		-	-	+++	+	-	+	-	-	-	-
16.		-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
17.		-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
18.		-	-	+++	++	+	+	+	+	-	+
19.		-	-	++	+	-	+	-	-	-	-
20.		-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
21.		-	-	++	++	+	+	-	+	-	-
22.		-	-	++	++	-	+	-	+	-	-
23.		-	-	++	+	-	-	-	-	-	-
24.		-	-	+++	+	-	-	-	-	-	-
25.		-	-	++	++	-	+	-	+	-	-
26.		-	-	++	-	-	-	-	+	-	-
27.		-	-	+	++	-	++	-	+	-	-
28.		-	-	++	+	+	+	-	-	-	-
29.		-	-	+++	++	-	+	-	-	-	+
30.		-	-	-	++	-	+	-	+++	-	-
31.		-	-	+	+++	-	++	-	+++	-	-
32.		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33.		-	-	++	+++	-	++	-	+	-	-
34.		-	-	+++	++	-	+	-	++	-	-
35.		-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
36.		-	-	++	+++	-	-	-	-	-	-
37.		-	-	+++	+	-	+	-	-	-	-
38.		-	-	+	-	-	-	-	+	-	-
39.		-	-	+	++	-	++	-	+	-	-
40.		-	-	+	-	-	+	-	-	-	-
41.		-	-	++	++	-	+	-	-	-	-
42.		-	-	++	-	-	++	-	-	-	-
43.		-	-	++	++	-	++	-	+	-	-
44.		-	-	+	-	-	+	-	-	-	-
45.		-	-	++	+	-	-	-	+	-	-

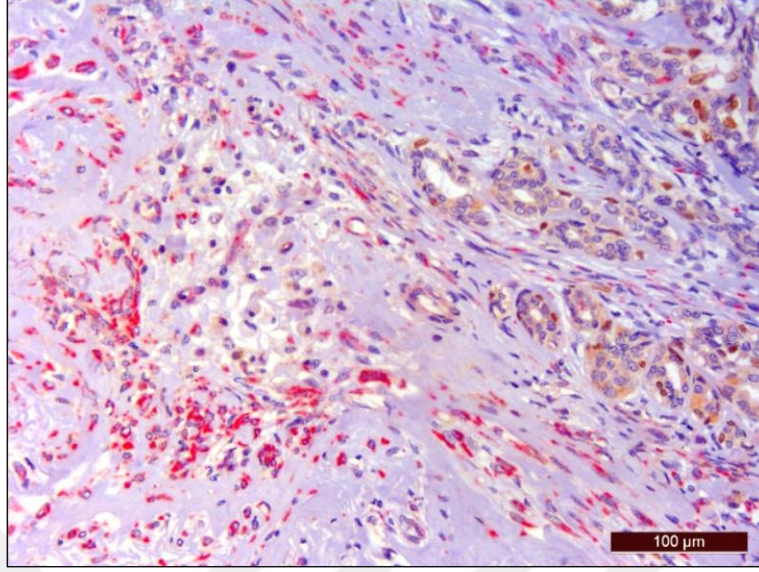


Şekil 3.34. p63 (kahverengi) / vimentin (kırmızı) ile eş zamanlı boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri, ABC-P.

Suprabazal miyoepitel hücrelerinin her iki belirteçle değişen şiddetlerde pozitif boyanmalar verdiği (3 olgu hariç) dikkati çekti. Embriyonal bağ dokusu çevresinde giderek azalan daha az yoğunluktaki pozitif boyanmalarla karşılaşıldı (Çizelge 3.26). Kıkırdak ve osteoid-kemik dokusu etrafında ise miktar oldukça azalmıştı (Şekil 3.35). Kıkırdak dokularının etrafındaki miyoepitel hücrelerinde p63 ile 1 olguda orta şiddette boyanma ile karşılaşılrken, vimentin belirteci 2 olguda hafif şiddetteydi. Osteoid-kemik doku çevresindeki miyoepitel hücrelerinde p63 belirteciyle boyanma gözlenmezken, 1 olguda ise hafif şiddette vimentin belirteciyle boyandı.

Çizelge 3.26. Karsinosarkomalarda miyoepitel hücre tiplerinin yerleşimine göre p63 / Vimentin belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.

KARSİNOSARKOMA Belirteç		P63 / VİMENTİN							
Olgu No	Miyoepitel Hücre Yerleşimi	<i>Epitel hücreleri çevresi</i>		<i>Embriyonal bağ doku çevresi</i>		<i>Kıkırdak doku çevresi</i>		<i>Osteoid- kemik doku çevresi</i>	
1.		+++	-	++	-	++	-	-	-
2.		+	+	+	-	-	-	-	-
3.		+	+	-	-	-	-	-	-
4.		++	++	+	++	-	-	-	+
5.		-	+	-	-	-	-	-	-
6.		-	++	-	+	-	-	-	-
7.		-	+	-	-	-	-	-	-
8.		+	+	-	-	-	-	-	-
9.		+++	+++	++	++	-	+	-	-
10.		+++	++	-	-	-	-	-	-
11.		-	-	-	-	-	-	-	-
12.		++	++	-	+	-	-	-	-
13.		++	++	-	-	-	-	-	-
14.		++	+	-	-	-	-	-	-
15.		+++	+	-	-	-	-	-	-
16.		+	+	-	-	-	-	-	-
17.		-	-	-	-	-	-	-	-
18.		+++	++	+	+	-	+	-	-
19.		++	+	-	-	-	-	-	-
20.		+	-	-	-	-	-	-	-
21.		++	++	+	+	-	-	-	-
22.		++	++	-	+	-	-	-	-
23.		++	+	-	-	-	-	-	-
24.		+++	+	-	-	-	-	-	-
25.		++	++	-	-	-	-	-	-
26.		++	-	-	-	-	-	-	-
27.		+	++	-	-	-	-	-	-
28.		++	+	-	-	-	-	-	-
29.		+++	++	-	+	-	-	-	-
30.		-	++	-	-	-	-	-	-
31.		+	++	-	+	-	-	-	-
32.		-	-	-	-	-	-	-	-
33.		++	+++	-	-	-	-	-	-
34.		+++	++	-	+	-	-	-	-
35.		-	+	-	-	-	-	-	-
36.		++	+++	-	-	-	-	-	-
37.		+++	+	-	+	-	-	-	-
38.		+	-	-	-	-	-	-	-
39.		+	++	-	+	-	-	-	-
40.		+	-	-	-	-	-	-	-
41.		++	++	-	+	-	-	-	-
42.		++	-	-	-	-	-	-	-
43.		++	++	-	-	-	-	-	-
44.		+	-	-	-	-	-	-	-
45.		++	+	-	-	-	-	-	-



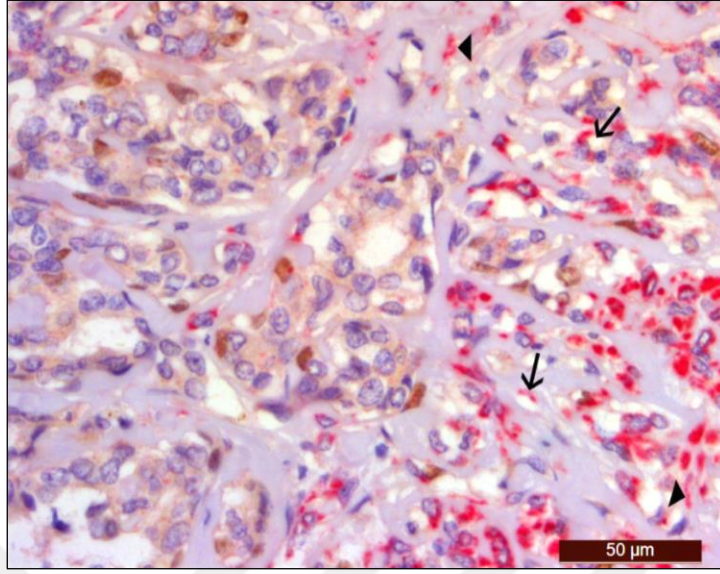
Şekil 3.35. Vimentinle hafif şiddette boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri ile şiddetli boyanan kondroid alanlar, ABC-P.

Proliferatif tipteki miyoepitel hücrelerindeki boyanma şiddeti ve miktarı; resting, spindle ve stellate tipteki miyoepitel hücrelerine göre daha fazla olduğu görüldü (Şekil 3.36). Ayrıca 3 olguda tüm miyoepitel hücre tiplerinde, p63 ve vimentin belirteçleri negatifti (Çizelge 3.27).

Resting tip miyoepitel hücrelerinde olguların 16'sında ve proliferatif tip miyoepitel hücrelerinde olguların 30'unda hem p63, hem de vimentin belirteciyle eş zamanlı boyanmalar saptandı. Stellate ve spindle tip miyoepitel hücrelerinde ise olguların hiçbirinde eş zamanlı pozitiflik görülmedi.

Çizelge 3.27. Karsinosarkomalarda miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / Vimentin pozitifliği.

KARSİNOSARKOMA Belirteç		P63 / VİMENTİN							
Olgu No	Miyoepitel Hücre Tipleri	Resting Tip		Proliferatif Tip		Stellate Tip		Spindle Tip	
1.		+	-	+++	-	+	-	-	-
2.		+	-	+	+	-	-	-	-
3.		+	-	+	+	-	-	-	-
4.		+	+	++	++	-	++	-	+
5.		-	+	-	-	-	-	-	-
6.		-	+	-	++	-	+	-	+
7.		-	-	-	+	-	-	-	-
8.		-	-	+	+	-	-	-	-
9.		+	++	+++	+++	-	++	-	++
10.		+	-	+++	++	-	+	-	+
11.		-	-	-	-	-	-	-	-
12.		+	+	+	++	-	+	-	+
13.		+	+	++	++	-	-	-	-
14.		+	+	++	+	-	-	-	-
15.		++	+	+++	+	-	-	-	+
16.		-	-	+	+	-	-	-	+
17.		-	-	-	-	-	-	-	-
18.		++	+	+++	++	-	+	-	++
19.		+	+	++	+	-	-	-	-
20.		-	-	+	-	-	-	-	-
21.		+	++	++	++	-	++	-	+
22.		+	+	++	++	-	+	-	+
23.		+	-	++	+	-	-	-	-
24.		+	-	+++	+	-	-	-	-
25.		+	-	++	++	-	-	-	+
26.		+	-	++	-	-	-	-	-
27.		+	-	++	++	-	+	-	++
28.		+	+	++	+	-	-	-	-
29.		++	+	+++	++	-	+	-	++
30.		-	-	-	+	-	-	-	+
31.		-	+	+	+++	-	+	-	+
32.		-	-	-	-	-	-	-	-
33.		+	-	++	+++	-	++	-	+
34.		++	+	+++	++	-	+	-	+
35.		-	-	-	+	-	-	-	-
36.		+	+	++	++	-	+	-	++
37.		++	+	+++	+	-	-	-	+
38.		-	-	+	-	-	-	-	-
39.		-	-	+	+	-	+	-	+
40.		-	-	+	-	-	-	-	-
41.		+	-	++	++	-	-	-	+
42.		+	-	++	-	-	-	-	-
43.		++	+	+++	++	-	-	-	+
44.		-	-	+	-	-	-	-	-
45.		+	-	++	+	-	-	-	+



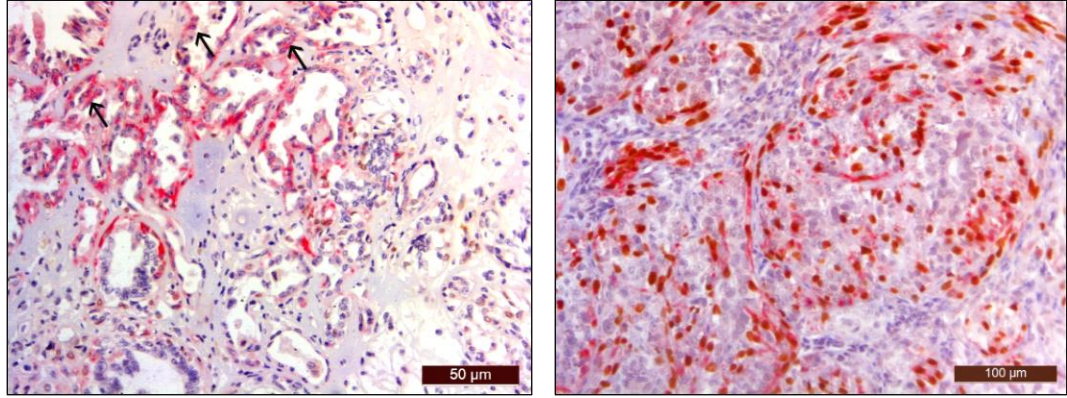
Şekil 3.36. Vimentin (kırmızı) ile boyanan stellate (oklar) ve spindle (ok başları) miyoepitel hücreleri, ABC-P.

3.3.2.3. p63 / CK14

Epitel hücreleri ve embriyonal bağ doku hücrelerinde ise p63 belirteci tüm olgularda negatifti. Buna karşın miyoepitel hücreleri (2 olgu hariç) çekirdek ve/veya sitoplazmalarında değişen derecelerde pozitif. Daha az olarak epitel hücrelerinde (Şekil 3.37.A) ve sadece 2 olguda embriyonal bağ doku hücrelerinde CK14 boyanmaları dikkati çekti. Miyoepitel hücrelerinde olguların 32'si; hem p63, hem CK14 belirteçleriyle pozitif (Şekil 3.37.B) boyandı (Çizelge 3.28). Kıkırdak ve osteoid-kemik dokularında her iki belirteçle olguların tamamında herhangi bir boyanma görülmedi.

Çizelge 3.28. Karsinosarkomalarda hücre tiplerine göre p63 / CK14 belirteçlerinin varlığı ve şiddeti.

KARSİNOSARKOMA		P63 / CK14									
Olgu no	Belirteç Hücre tipi	Epitel hücreleri		Miyoepitel hücreleri		Embriyonal bağ doku		Kıkırdak doku		Osteoid- kemik doku	
1.		-	++	++	++	-	-	-	-	-	-
2.		-	-	+	++	-	+	-	-	-	-
3.		-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
4.		-	++	+	+	-	-	-	-	-	-
5.		-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
6.		-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
7.		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8.		-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
9.		-	+	-	++	-	-	-	-	-	-
10.		-	++	++	++	-	-	-	-	-	-
11.		-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-
12.		-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
13.		-	+	+++	++	-	-	-	-	-	-
14.		-	-	++	+	-	+	-	-	-	-
15.		-	++	+++	+	-	-	-	-	-	-
16.		-	-	+	++	-	-	-	-	-	-
17.		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18.		-	++	+	++	-	-	-	-	-	-
19.		-	-	++	+	-	-	-	-	-	-
20.		-	-	+	++	-	-	-	-	-	-
21.		-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
22.		-	-	++	-	-	-	-	-	-	-
23.		-	-	+++	+	-	-	-	-	-	-
24.		-	-	+++	++	-	-	-	-	-	-
25.		-	-	+++	+	-	-	-	-	-	-
26.		-	-	++	++	-	-	-	-	-	-
27.		-	-	++	+	-	-	-	-	-	-
28.		-	-	++	++	-	-	-	-	-	-
29.		-	-	++	+	-	-	-	-	-	-
30.		-	-	+++	+	-	-	-	-	-	-
31.		-	-	+++	++	-	-	-	-	-	-
32.		-	-	+	++	-	-	-	-	-	-
33.		-	-	+	++	-	-	-	-	-	-
34.		-	-	++	+	-	-	-	-	-	-
35.		-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
36.		-	-	++	-	-	-	-	-	-	-
37.		-	-	+++	+++	-	-	-	-	-	-
38.		-	-	++	+	-	-	-	-	-	-
39.		-	-	++	-	-	-	-	-	-	-
40.		-	-	+++	+	-	-	-	-	-	-
41.		-	-	++	-	-	-	-	-	-	-
42.		-	-	++	+	-	-	-	-	-	-
43.		-	-	+++	+	-	-	-	-	-	-
44.		-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-
45.		-	-	++	+	-	-	-	-	-	-

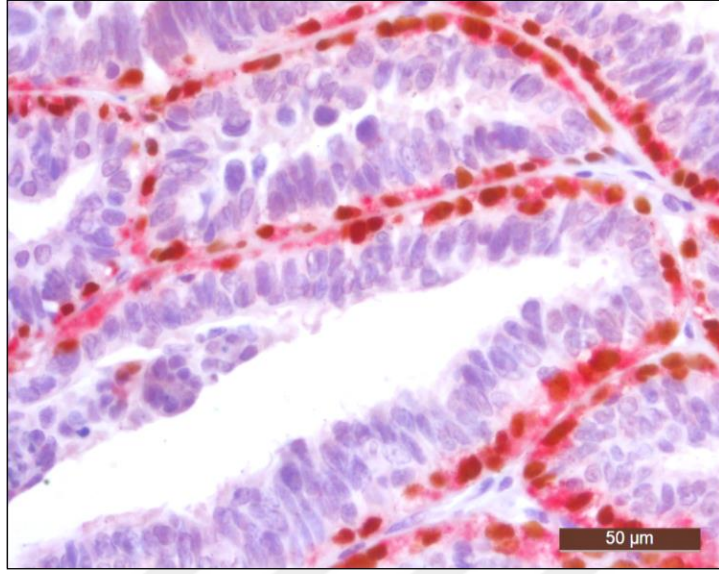


Şekil 3.37. A I B CK14 (kırmızı) ile şiddetli boyanan epitel hücreleri (A) ve suprabazal miyoepitel hücrelerinde p63 (kahverengi) / CK14 (kırmızı) pozitifliği (B), ABC-P.

Suprabazal miyoepitel hücrelerinin her iki belirteçle değişen şiddetlerde pozitif boyanmalar verdiği (2 olgu hariç) dikkati çekti (Şekil 3.38). Her iki belirteçle bu olguların 31'inde eş zamanlı boyanmalar görüldü. Embriyonal bağ dokusu çevresinde giderek azalan daha az şiddetle pozitif boyanmalarla karşılaşıldı (Çizelge 3.29). Embriyonal bağ doku çevresindeki miyoepitel hücrelerinin çekirdekleri p63 belirteciyle 2 olguda hafif şiddetli boyanma mevcutken; sitoplazmalarda ise CK14 belirteciyle 3 olguda hafif şiddetli pozitif boyanmalar görüldü. Kıkırdak ve osteoid-kemik dokusu etrafında tüm olgularda yer alan miyoepitel hücrelerinde hem p63, hem de CK14 belirteci negatifti.

Çizelge 3.29. Karsinosarkomalarda miyoepitel hücre tiplerinin yerleşimine göre p63 / CK14 belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.

KARSİNOSARKOMA Belirteç		P63 / CK14							
Olgu No	Miyoepitel Hücre Yerleşimi	<i>Epitel hücreleri çevresi</i>		<i>Embriyonal bağ doku çevresi</i>		<i>Kıkırdak doku çevresi</i>		<i>Osteoid-kemik doku çevresi</i>	
1.		++	++	-	+	-	-	-	-
2.		+	++	-	-	-	-	-	-
3.		+	+	-	-	-	-	-	-
4.		+	+	-	-	-	-	-	-
5.		-	+	-	-	-	-	-	-
6.		-	+	-	-	-	-	-	-
7.		-	-	-	-	-	-	-	-
8.		-	+	-	-	-	-	-	-
9.		-	+	-	-	-	-	-	-
10.		++	++	-	-	-	-	-	-
11.		-	+++	-	-	-	-	-	-
12.		+	+	-	-	-	-	-	-
13.		+++	++	-	-	-	-	-	-
14.		++	+	-	-	-	-	-	-
15.		+++	+	-	-	-	-	-	-
16.		+	++	-	+	-	-	-	-
17.		-	-	-	-	-	-	-	-
18.		+	++	-	+	-	-	-	-
19.		++	+	-	-	-	-	-	-
20.		+	++	-	-	-	-	-	-
21.		++	-	-	-	-	-	-	-
22.		++	-	-	-	-	-	-	-
23.		+++	+	-	-	-	-	-	-
24.		+++	++	-	-	-	-	-	-
25.		+++	+	-	-	-	-	-	-
26.		++	++	-	-	-	-	-	-
27.		++	+	-	-	-	-	-	-
28.		++	++	-	-	-	-	-	-
29.		++	+	-	-	-	-	-	-
30.		+++	+	-	-	-	-	-	-
31.		+++	++	-	-	-	-	-	-
32.		+	++	-	-	-	-	-	-
33.		+	++	-	-	-	-	-	-
34.		++	+	-	-	-	-	-	-
35.		-	+	-	-	-	-	-	-
36.		++	-	-	-	-	-	-	-
37.		+++	+++	-	-	-	-	-	-
38.		++	+	+	-	-	-	-	-
39.		++	-	-	-	-	-	-	-
40.		+++	+	+	-	-	-	-	-
41.		++	-	-	-	-	-	-	-
42.		++	+	-	-	-	-	-	-
43.		+++	+	-	-	-	-	-	-
44.		+++	-	-	-	-	-	-	-
45.		++	+	-	-	-	-	-	-



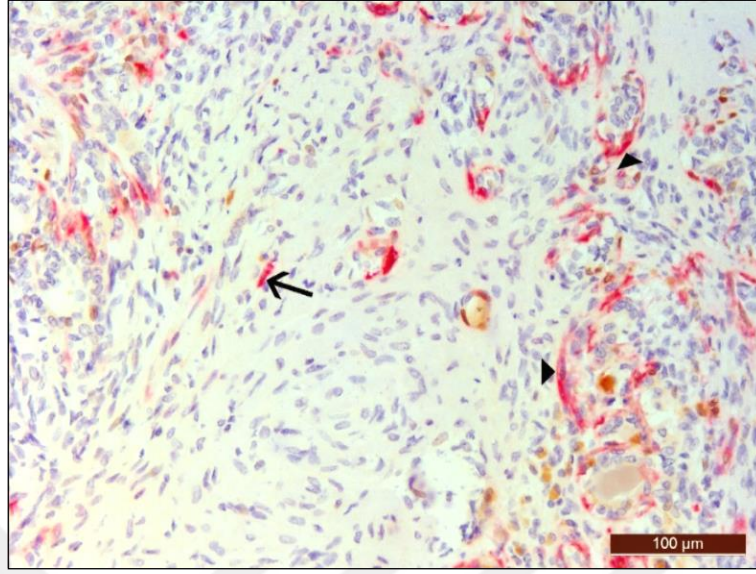
Şekil 3.38. p63 (kahverengi) / CK14 (kırmızı) ile boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri ABC-P.

Karsinosarkomalarda tüm miyoepitel hücre tiplerinde, p63 ve CK14 belirteçleriyle sadece 2 olguda boyanma görülmedi (Çizelge 3.30). Proliferatif tipteki miyoepitel hücrelerindeki boyanma şiddeti ve miktarı; resting tipteki miyoepitel hücrelerine göre daha fazlaydı (Şekil 3.39). Spindle ve stellate tipteki miyoepitel hücrelerinde ise giderek azalma görüldü.

Resting tip miyoepitel hücrelerinde olguların 16'sında ve proliferatif tip miyoepitel hücrelerinin olguların 32'sinde hem p63, hem de CK14 belirteciyle eş zamanlı pozitifliği. Stellate tip miyoepitel hücrelerinin çekirdeklerinde p63 belirteci 1 olgu hariç (hafif şiddetli) tüm olgularda negatifken, CK14 belirteci ile değişen şiddette sitoplazmalarında pozitif boyanmalar dikkati çekti. Olguların sadece 1'inde eş zamanlı her iki belirteçle boyanma mevcuttu. Spindle tip miyoepitel hücrelerinin çekirdeklerinde p63 belirteci olguların tümünde negatifti. CK14 belirteci olgularda değişen derecelerde boyanmalara sahipti. Olguların tümünde aynı anda her iki belirteçle reaksiyon saptanmadı.

Çizelge 3.30. Karsinosarkomalarda miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / CK14 pozitifliği.

KARSİNOSARKOMA Belirteç		P63 / CK14							
Olgu No	Miyoepitel Hücre Tipleri	Resting Tip		Proliferatif Tip		Stellate Tip		Spindle Tip	
1.		+	-	++	+	-	++	-	+
2.		++	-	+	+	-	-	-	+
3.		+	-	+	+	-	-	-	-
4.		-	-	+	+	-	+	-	-
5.		-	+	-	-	-	+	-	-
6.		-	-	-	+	-	-	-	-
7.		-	-	-	-	-	-	-	-
8.		-	-	-	+	-	+	-	+
9.		+	++	+++	+++	-	++	-	++
10.		+	-	++	++	-	++	-	+
11.		-	++	-	++	-	-	-	+
12.		+	+	-	+	-	-	-	-
13.		++	++	+++	++	-	+	-	+
14.		+	+	++	+	-	-	-	-
15.		++	+	+++	+	-	+	-	+
16.		-	+	+	+	-	+	-	+
17.		-	-	-	-	-	-	-	-
18.		+	+	+	++	-	-	-	+
19.		+	+	++	+	-	-	-	-
20.		-	+	+	++	-	-	-	-
21.		+	+	+	+	-	-	-	-
22.		+	-	++	-	-	-	-	-
23.		++	-	+++	+	-	-	-	-
24.		++	+	+++	++	-	-	-	-
25.		+	-	+++	+	-	-	-	+
26.		+	+	++	+	-	+	-	+
27.		+	-	++	++	-	++	-	-
28.		+	+	++	++	-	+	-	-
29.		+	+	++	+	-	-	-	-
30.		+	+	+	++	-	+	-	+
31.		+	++	++	+++	-	+	-	-
32.		-	+	+	+	-	+	-	-
33.		-	+	+	++	-	-	-	-
34.		-	+	+	++	-	+	-	-
35.		-	-	-	+	-	-	-	-
36.		+	-	++	-	-	-	-	-
37.		++	++	+++	+++	-	-	-	-
38.		+	-	++	+	-	+	-	-
39.		+	-	++	-	-	-	-	-
40.		+	-	+++	+	+	+	-	-
41.		+	-	++	-	-	-	-	-
42.		+	-	++	+	-	-	-	-
43.		++	+	+++	+	-	-	-	-
44.		++	-	+++	-	-	-	-	-
45.		+	-	++	+	-	-	-	-



Şekil 3.39. CK14 (kırmızı)'le pozitif proliferatif (ok başları) ve spindle (ok) miyoepitel hücreleri, ABC-P.

3.3.2.4. p63 / CK8

Epitel hücrelerinin tamamının sitoplazmaları değişen şiddetlerde CK8 belirteciyle pozitif; kıkırdak dokusunda ise sadece 3 olguda pozitiflik saptandı. Buna karşın miyoepitel hücrelerinin (7 olgu hariç) çekirdeklerinde değişen derecelerde p63 ile pozitif reaksiyonlar mevcuttu. Olguların hepsinde epitel hücreleri ve kıkırdak dokusu p63 ile negatifken, miyoepitel hücreleri de CK8 ile negatifti. Tüm olgularda embriyonal bağ dokularında ve osteoid-kemik dokularında her iki belirteçle boyanma tespit edilmedi. Ayrıca her iki belirteçle hiçbir hücre ve dokuda eş zamanlı boyanmaya rastlanmadı (Çizelge 3.31).

Tüm miyoepitel hücrelerinin CK8 ile negatif olduğu dikkati çekti. Suprabazal miyoepitel hücrelerinin p63 ile değişen yoğunluklarda pozitif boyanmalar verdiği (6 olgu hariç) görüldü. Embriyonal bağ dokusu çevresinde ise 8 olguda pozitif boyanmalarla karşılaşıldı (Çizelge 3.32). Kıkırdak ve osteoid-kemik doku dokularının etrafındaki miyoepitel hücreleri her iki belirteç ile negatif olduğu fark edildi.

Çizelge 3.31. Karsinosarkomalarda hücre tiplerine göre p63 / CK8 belirteçlerinin varlığı ve şiddeti.

KARSİNOSARKOMA		P63 / CK8									
Olgu no	Belirteç Hücre tipi	Epitel hücreleri		Miyoeptel hücreleri		Embriyonal bağ doku		Kıkırdak doku		Osteoid- kemik doku	
		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
1.		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
2.		-	+++	++	-	-	-	-	-	-	-
3.		-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
4.		-	++	+++	-	-	-	-	+	-	-
5.		-	++	+	-	-	-	-	-	-	-
6.		-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
7.		-	++	-	-	-	-	-	-	-	-
8.		-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
9.		-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
10.		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
11.		-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
12.		-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
13.		-	+	++	-	-	-	-	-	-	-
14.		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
15.		-	++	+++	-	-	-	-	-	-	-
16.		-	++	+	-	-	-	-	-	-	-
17.		-	+++	-	-	-	-	-	+	-	-
18.		-	+	++	-	-	-	-	-	-	-
19.		-	+	++	-	-	-	-	-	-	-
20.		-	++	+	-	-	-	-	-	-	-
21.		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
22.		-	++	++	-	-	-	-	+	-	-
23.		-	+	+++	-	-	-	-	-	-	-
24.		-	++	+++	-	-	-	-	-	-	-
25.		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
26.		-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
27.		-	+	++	-	-	-	-	-	-	-
28.		-	+	++	-	-	-	-	-	-	-
29.		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
30.		-	++	+++	-	-	-	-	-	-	-
31.		-	++	+++	-	-	-	-	-	-	-
32.		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
33.		-	+++	++	-	-	-	-	-	-	-
34.		-	+	++	-	-	-	-	-	-	-
35.		-	++	-	-	-	-	-	-	-	-
36.		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
37.		-	+++	+++	-	-	-	-	-	-	-
38.		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
39.		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
40.		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
41.		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
42.		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
43.		-	+++	++	-	-	-	-	-	-	-
44.		-	++	+++	-	-	-	-	-	-	-
45.		-	++	+++	-	-	-	-	-	-	-

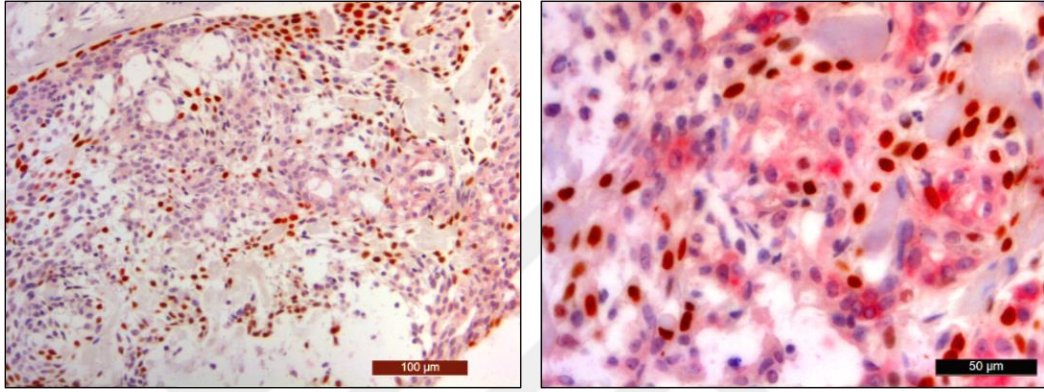
Çizelge 3.32. Karsinosarkomalarda miyoepitel hücre tiplerinin yerleşimine göre p63 / CK8 belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.

KARSİNOSARKOMA Belirteç		P63 / CK8							
Olgu No	Miyoepitel Hücre Yerleşimi	<i>Epitel hücreleri çevresi</i>		<i>Embriyonal bağ doku çevresi</i>		<i>Kıkırdak doku çevresi</i>		<i>Osteoid-kemik doku çevresi</i>	
1.		++	-	-	-	-	-	-	-
2.		++	-	+	-	-	-	-	-
3.		+	-	-	-	-	-	-	-
4.		++	-	+	-	-	-	-	-
5.		+	-	-	-	-	-	-	-
6.		+	-	-	-	-	-	-	-
7.		-	-	-	-	-	-	-	-
8.		-	-	-	-	-	-	-	-
9.		-	-	-	-	-	-	-	-
10.		++	-	-	-	-	-	-	-
11.		-	-	-	-	-	-	-	-
12.		+	-	-	-	-	-	-	-
13.		++	-	-	-	-	-	-	-
14.		++	-	-	-	-	-	-	-
15.		+++	-	-	-	-	-	-	-
16.		+	-	-	-	-	-	-	-
17.		-	-	-	-	-	-	-	-
18.		++	-	-	-	-	-	-	-
19.		++	-	-	-	-	-	-	-
20.		+	-	-	-	-	-	-	-
21.		++	-	+	-	-	-	-	-
22.		++	-	-	-	-	-	-	-
23.		+++	-	-	-	-	-	-	-
24.		+++	-	-	-	-	-	-	-
25.		++	-	-	-	-	-	-	-
26.		+	-	-	-	-	-	-	-
27.		++	-	-	-	-	-	-	-
28.		++	-	-	-	-	-	-	-
29.		++	-	+	-	-	-	-	-
30.		+++	-	-	-	-	-	-	-
31.		+++	-	-	-	-	-	-	-
32.		++	-	-	-	-	-	-	-
33.		++	-	-	-	-	-	-	-
34.		++	-	-	-	-	-	-	-
35.		-	-	-	-	-	-	-	-
36.		++	-	-	-	-	-	-	-
37.		+++	-	+	-	-	-	-	-
38.		++	-	+	-	-	-	-	-
39.		++	-	-	-	-	-	-	-
40.		++	-	+	-	-	-	-	-
41.		++	-	-	-	-	-	-	-
42.		++	-	+	-	-	-	-	-
43.		+++	-	-	-	-	-	-	-
44.		+++	-	-	-	-	-	-	-
45.		+++	-	-	-	-	-	-	-

Çizelge 3.33. Karsinosarkomalarda miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / CK8 pozitifliği.

KARSİNOSARKOMA Belirteç		P63 / CK8							
Olgu No	Miyoepitel Hücre Tipleri	<i>Resting Tip</i>		<i>Proliferatif Tip</i>		<i>Stellate Tip</i>		<i>Spindle Tip</i>	
		+	-	++	-	-	-	-	-
1.		+	-	++	-	-	-	-	-
2.		+	-	++	-	-	-	-	-
3.		+	-	+	-	-	-	-	-
4.		+	-	+++	-	-	-	-	-
5.		-	-	+	-	-	-	-	-
6.		-	-	+	-	-	-	-	-
7.		-	-	-	-	-	-	-	-
8.		-	-	-	-	-	-	-	-
9.		-	-	-	-	-	-	-	-
10.		+	-	++	-	-	-	-	-
11.		-	-	-	-	-	-	-	-
12.		+	-	-	-	-	-	-	-
13.		+	-	++	-	-	-	-	-
14.		+	-	++	-	-	-	-	-
15.		++	-	+++	-	-	-	-	-
16.		-	-	+	-	-	-	-	-
17.		-	-	-	-	-	-	-	-
18.		+	-	++	-	-	-	-	-
19.		+	-	++	-	-	-	-	-
20.		-	-	+	-	-	-	-	-
21.		+	-	++	-	-	-	-	-
22.		+	-	++	-	-	-	-	-
23.		+	-	+++	-	-	-	-	-
24.		+	-	+++	-	-	-	-	-
25.		+	-	++	-	-	-	-	-
26.		-	-	+	-	-	-	-	-
27.		+	-	++	-	-	-	-	-
28.		+	-	++	-	-	-	-	-
29.		+	-	++	-	-	-	-	-
30.		++	-	+++	-	-	-	-	-
31.		++	-	+++	-	-	-	-	-
32.		+	-	++	-	-	-	-	-
33.		+	-	++	-	-	-	-	-
34.		-	-	++	-	-	-	-	-
35.		-	-	-	-	-	-	-	-
36.		+	-	++	-	-	-	-	-
37.		++	-	+++	-	-	-	-	-
38.		+	-	++	-	-	-	-	-
39.		+	-	++	-	-	-	-	-
40.		+	-	++	-	-	-	-	-
41.		+	-	++	-	-	-	-	-
42.		+	-	++	-	-	-	-	-
43.		+	-	+++	-	-	-	-	-
44.		++	-	+++	-	-	-	-	-
45.		++	-	+++	-	-	-	-	-

Proliferatif tipteki miyoepitel hücrelerindeki boyanma şiddeti ve miktarı; resting tipteki miyoepitel hücrelerine göre daha şiddetli olduğu dikkati çekti (Şekil 3.40.A-B). Stellate ve spindle tip miyoepitel hücrelerinin çekirdek ve/veya sitoplazmalarında p63 ve CK8 ile negatifti (Çizelge 3.33). Tüm miyoepitel hücre tiplerinde olguların hepsinde CK8 belirteciyle pozitif boyanma ile karşılaşılmadı.



Şekil 3.40. A I B Suprabazal miyoepitel hücrelerinde p63 (kahverengi) ve meme epitel hücrelerinde CK8 (kırmızı) pozitifliği (A) ve (B), ABC-P.

3.3.2.5. p63 / CK19

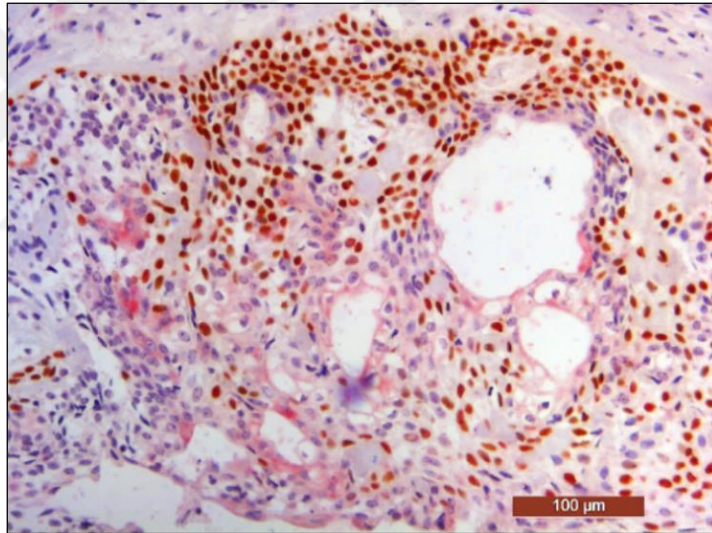
Epitel hücrelerinin tamamının sitoplazmaları değişen şiddetlerde CK19 belirteciyle pozitif. Miyoepitel hücrelerinin çekirdeklerinde p63 ile değişen derecelerde pozitif reaksiyonlar (7 olgu hariç) saptandı. Embriyonal bağ dokuları, kıkırdak ve osteoid-kemik dokularında p63/CK19 boyamalarında her iki belirteçle olguların tamamının negatifti. Tüm olgularda epitel hücreleri p63 belirteciyle negatifken, miyoepitel hücreleri ise CK19 belirteciyle negatifti. Her iki belirteçle hiç bir hücre ve dokuda eş zamanlı boyanmaya görülmedi (Çizelge 3.34).

Çizelge 3.34. Karsinosarkomalarda p63 / CK19 belirteçlerinin hücre tiplerine göre varlığı ve şiddeti.

KARSİNOSARKOMA		P63 / CK19									
Olgu no	Belirteç Hücre tipi	Epitel hücreleri		Miyoeptel hücreleri		Embriyonal bağ doku		Kıkırdak doku		Osteoid- kemik doku	
		-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
1.		-	+	++	-	-	-	-	-	-	-
2.		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
3.		-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
4.		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
5.		-	++	+	-	-	-	-	-	-	-
6.		-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
7.		-	++	-	-	-	-	-	-	-	-
8.		-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
9.		-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
10.		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
11.		-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
12.		-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
13.		-	+	++	-	-	-	-	-	-	-
14.		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
15.		-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
16.		-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
17.		-	++	-	-	-	-	-	-	-	-
18.		-	++	+++	-	-	-	-	-	-	-
19.		-	+	++	-	-	-	-	-	-	-
20.		-	++	+	-	-	-	-	-	-	-
21.		-	+	++	-	-	-	-	-	-	-
22.		-	+	++	-	-	-	-	-	-	-
23.		-	+	+++	-	-	-	-	-	-	-
24.		-	++	+++	-	-	-	-	-	-	-
25.		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
26.		-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
27.		-	+	++	-	-	-	-	-	-	-
28.		-	+	++	-	-	-	-	-	-	-
29.		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
30.		-	+	+++	-	-	-	-	-	-	-
31.		-	+	+++	-	-	-	-	-	-	-
32.		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
33.		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
34.		-	+	++	-	-	-	-	-	-	-
35.		-	++	-	-	-	-	-	-	-	-
36.		-	+	++	-	-	-	-	-	-	-
37.		-	+	++	-	-	-	-	-	-	-
38.		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
39.		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
40.		-	+	++	-	-	-	-	-	-	-
41.		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
42.		-	++	++	-	-	-	-	-	-	-
43.		-	+	++	-	-	-	-	-	-	-
44.		-	+	+++	-	-	-	-	-	-	-
45.		-	++	+++	-	-	-	-	-	-	-

Suprabazal miyoepitel hücrelerinin p63 ile değişen yoğunluklarda pozitif boyanmalar verdi (6 olgu hariç). Embriyonal bağ dokusu çevresinde ise az sayıda olguda pozitifliği (Çizelge 3.35). Tüm miyoepitel hücrelerinin CK19 ile negatif olduğu dikkati çekerken; kıkırdak ve osteoid-kemik doku etrafında miyoepitel hücreleri p63 ile boyanmadı.

Proliferatif tipteki miyoepitel hücrelerindeki boyanma şiddeti ve miktarı; resting tipteki miyoepitel hücrelerine göre daha fazlaydı (Şekil 3.41). Stellate ve spindle tip miyoepitel hücrelerinin çekirdek ve/veya sitoplazmalarında p63 ve CK19 belirteçleriyle boyanmadı (Çizelge 3.36). CK19 belirteciyle tüm olgularda negatifliği.



Şekil 3.41. Suprabazal miyoepitel hücrelerinde p63 (kahverengi) ve meme epitel hücrelerinde CK19 (kırmızı) pozitifliği (A) ve (B), ABC-P.

Çizelge 3.35. Karsinosarkomalarda miyoepitel hücre tiplerinin yerleşimine göre p63 / CK19 belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.

KARSİNOSARKOMA Belirteç		P63 / CK19							
Olgu No	Miyoepitel Hücre Yerleşimi	<i>Epitel hücreleri çevresi</i>		<i>Embriyonal bağ doku çevresi</i>		<i>Kıkırdak doku çevresi</i>		<i>Osteoid- kemik doku çevresi</i>	
1.	++	-	-	-	-	-	-	-	-
2.	++	-	+	-	-	-	-	-	-
3.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
4.	++	-	+	-	-	-	-	-	-
5.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
6.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
7.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10.	++	-	-	-	-	-	-	-	-
11.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
13.	++	-	-	-	-	-	-	-	-
14.	++	-	-	-	-	-	-	-	-
15.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
16.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
17.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18.	+++	-	-	-	-	-	-	-	-
19.	++	-	-	-	-	-	-	-	-
20.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
21.	++	-	+	-	-	-	-	-	-
22.	++	-	-	-	-	-	-	-	-
23.	+++	-	-	-	-	-	-	-	-
24.	+++	-	-	-	-	-	-	-	-
25.	++	-	-	-	-	-	-	-	-
26.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
27.	++	-	-	-	-	-	-	-	-
28.	++	-	-	-	-	-	-	-	-
29.	++	-	+	-	-	-	-	-	-
30.	+++	-	-	-	-	-	-	-	-
31.	+++	-	-	-	-	-	-	-	-
32.	++	-	-	-	-	-	-	-	-
33.	++	-	-	-	-	-	-	-	-
34.	++	-	-	-	-	-	-	-	-
35.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
36.	++	-	-	-	-	-	-	-	-
37.	++	-	+	-	-	-	-	-	-
38.	++	-	+	-	-	-	-	-	-
39.	++	-	-	-	-	-	-	-	-
40.	++	-	+	-	-	-	-	-	-
41.	++	-	-	-	-	-	-	-	-
42.	++	-	+	-	-	-	-	-	-
43.	+++	-	-	-	-	-	-	-	-
44.	+++	-	-	-	-	-	-	-	-
45.	+++	-	-	-	-	-	-	-	-

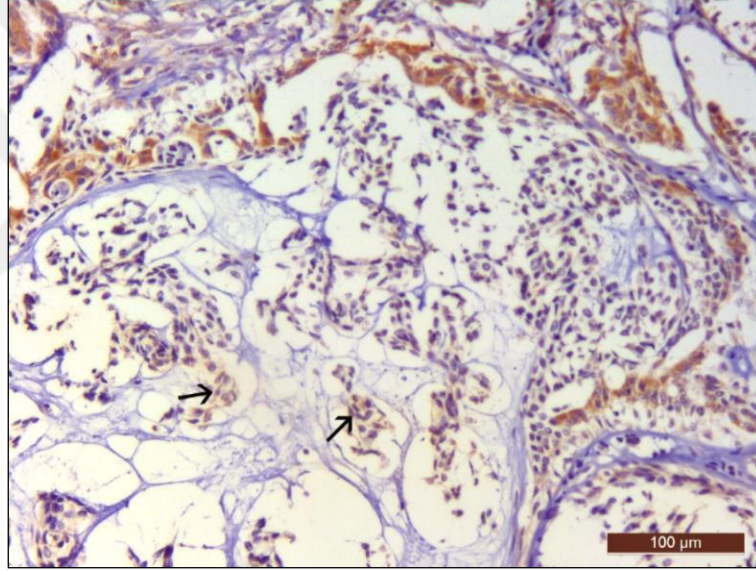
Çizelge 3.36. Karsinosarkomalarda miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / CK19 belirteçlerinin pozitifliği.

KARSİNOSARKOMA Belirteç		P63 / CK19							
Olgu No	Miyoepitel Hücre Tipleri	<i>Resting Tip</i>		<i>Proliferatif Tip</i>		<i>Stellate Tip</i>		<i>Spindle Tip</i>	
1.		+	-	++	-	-	-	-	-
2.		+	-	++	-	-	-	-	-
3.		+	-	+	-	-	-	-	-
4.		+	-	++	-	-	-	-	-
5.		-	-	+	-	-	-	-	-
6.		-	-	+	-	-	-	-	-
7.		-	-	-	-	-	-	-	-
8.		-	-	-	-	-	-	-	-
9.		-	-	-	-	-	-	-	-
10.		+	-	++	-	-	-	-	-
11.		-	-	-	-	-	-	-	-
12.		+	-	-	-	-	-	-	-
13.		+	-	++	-	-	-	-	-
14.		+	-	++	-	-	-	-	-
15.		-	-	+	-	-	-	-	-
16.		-	-	+	-	-	-	-	-
17.		-	-	-	-	-	-	-	-
18.		++	-	+++	-	-	-	-	-
19.		+	-	++	-	-	-	-	-
20.		-	-	+	-	-	-	-	-
21.		+	-	++	-	-	-	-	-
22.		+	-	++	-	-	-	-	-
23.		+	-	+++	-	-	-	-	-
24.		+	-	+++	-	-	-	-	-
25.		+	-	++	-	-	-	-	-
26.		-	-	+	-	-	-	-	-
27.		+	-	++	-	-	-	-	-
28.		+	-	++	-	-	-	-	-
29.		+	-	++	-	-	-	-	-
30.		++	-	+++	-	-	-	-	-
31.		++	-	+++	-	-	-	-	-
32.		+	-	++	-	-	-	-	-
33.		+	-	++	-	-	-	-	-
34.		-	-	++	-	-	-	-	-
35.		-	-	-	-	-	-	-	-
36.		+	-	++	-	-	-	-	-
37.		+	-	++	-	-	-	-	-
38.		+	-	++	-	-	-	-	-
39.		+	-	++	-	-	-	-	-
40.		+	-	++	-	-	-	-	-
41.		+	-	++	-	-	-	-	-
42.		+	-	++	-	-	-	-	-
43.		+	-	+++	-	-	-	-	-
44.		++	-	+++	-	-	-	-	-
45.		++	-	+++	-	-	-	-	-

3.3.2.6. BMP6

Karsinosarkomalarda; bez/kanal epitel hücrelerinde değişen şiddette pozitifliklerle (42 olgu) karşılaşıldı (Çizelge 3.37). Aynı zamanda metaplazik alanların çevresinde bulunan epitel hücrelerinde daha şiddetli BMP6 pozitifliği görülürken, embriyonal bağ doku, kıkırdak veya kemikle beraber iştirak eden bez epitel hücrelerinde pozitifliğin şiddetinin azaldığı dikkati çekti.

Metaplazik alanlarda ise değişen şiddetlerde pozitif reaksiyonlar tespit edildi (Şekil 3.42).



Şekil 3.42. BMP6 ile boyanan mezenşimal (oklar) ve epitel hücreler, ABC-P.

Çizelge 3.37. Karsinosarkomalarda hücre tiplerinin BMP6 boyanmasına göre değerlendirilmesi.

KARSİNOSARKOMA		BMP6	
Belirteç			
Olgu no	Hücre tipi	Epitel hücreleri	Metaplazik Alanlar
1.		+	+
2.		+++	+++
3.		+	+
4.		+++	++
5.		+	+
6.		++	++
7.		+++	+++
8.		-	-
9.		++	-
10.		++	++
11.		-	-
12.		+	+
13.		++	+
14.		++	+
15.		+	-
16.		+++	+++
17.		+	+
18.		++	+++
19.		+++	+++
20.		++	+++
21.		++	+++
22.		+++	+++
23.		++	+
24.		+++	-
25.		++	+++
26.		+++	+
27.		++	++
28.		+	+
29.		++	++
30.		++	+
31.		++	++
32.		++	+
33.		++	+
34.		+++	+
35.		+	+
36.		+	-
37.		+++	+
38.		++	+
39.		++	++
40.		++	++
41.		-	-
42.		+++	++
43.		++	+
44.		++	+
45.		+	-

3.3.3. Simple Karsinoma

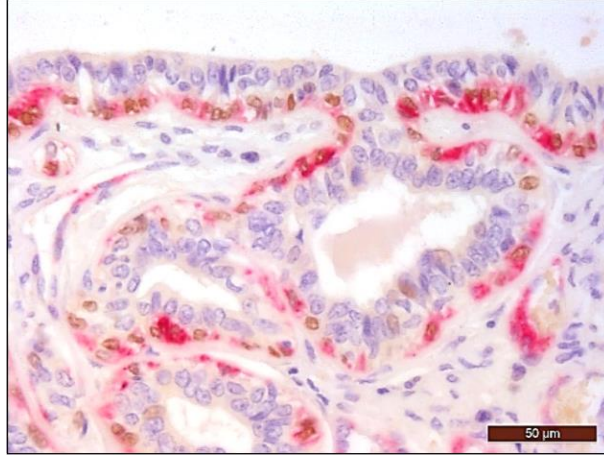
3.3.3.1. p63 / Aktin

Tüm olgularda epitel hücrelerinde her iki belirteçle boyanma yoktu.

Resting tip ve proliferatif tip miyoepitel hücrelerinde p63 belirteci ile çekirdeklerde, aktin belirteci ile sitoplazmada değişen şiddette pozitif boyanmalarla karşılaşıldı (Çizelge 3.38).

Tubuler tip simple karsinomaların her ikisinde de resting tip miyoepitel hücrelerinde p63 belirteciyle çekirdeklerde pozitif boyanmaya rastlanmazken, aktin belirteciyle bir olguda hafif şiddette pozitif. Proliferatif tip miyoepitel hücrelerinde p63 ve aktinle pozitiflikler mevcuttu.

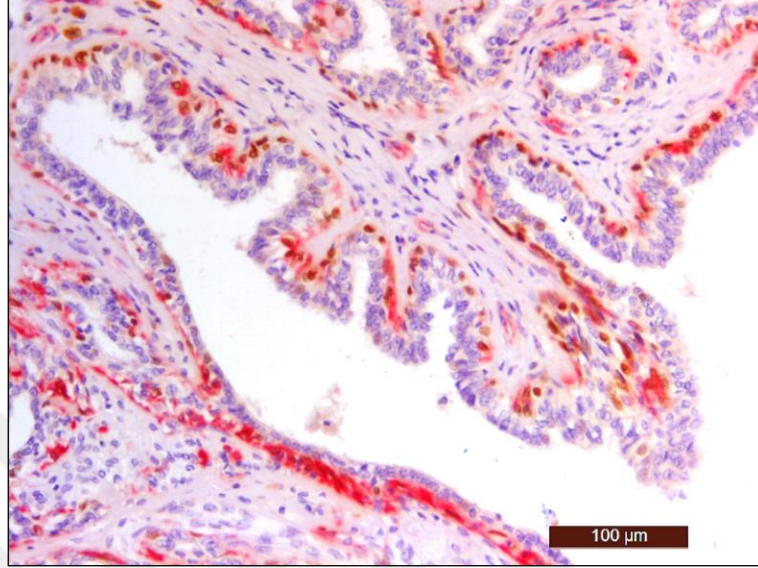
Tubulopapiller tip simple karsinomada resting tip ve proliferatif tip miyoepitel hücrelerinde her iki belirteçte eş zamanlı olarak pozitif (Şekil 3.43).



Şekil 3.43. Tubulopapiller tip simple karsinomada hem p63 (kahverengi), hem de aktin (kırmızı) ile şiddetli boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri, ABC-P.

Papiller ve kistik papiller tip simple karsinomalarda p63 ve aktin ile resting ve proliferatif tip miyoepitel hücrelerin çekirdeklerinde ve sitoplazmalarında değişen şiddetlerde pozitif boyanmalar görüldü (Şekil 3.44).

Tümörlerin derecelerine göre boyanmalarında özel bir farklılık saptanmadı.



Şekil 3.44. Papiller tip simple karsinomada hem p63 (kahverengi), hem de aktin (kırmızı) ile şiddetli boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri, ABC-P.

Çizelge 3.38. Simple karsinomaların hücre tipi ve miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / Aktin belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.

SİMPLE KARSİNOMA		P63 / AKTİN							
Belirteç									
Hücre tipi Olgu no		Epitel hücreleri		Miyoepitel hücreleri				DERECE / TİP	
				Resting Tip		Proliferatif Tip			
1.		-	-	-	+	+++	+++	2	Tubuler
2.		-	-	-	++	-	++	2	Papiller
3.		-	-	+	+	+++	++	3	Kistik papiller
4.		-	-	+	+	+++	++	3	Papiller
5.		-	-	-	-	++	++	1	Tubuler
6.		-	-	-	+	-	+	3	Papiller
7.		-	-	+	+	+++	++	1	Papiller
8.		-	-	+	++	+++	+++	1	Tubulopapiller
9.		-	-	+	++	++	++	2	Kistik papiller
10.		-	-	+	++	+++	++	3	Papiller
11.		-	-	+++	+++	++	+++	1	Kistik papiller
12.		-	-	-	+++	-	+	1	Papiller
13.		-	-	++	++	+	+++	2	Papiller
14.		-	-	++	++	++	+++	2	Papiller
15.		-	-	+	+++	+	+	1	Kistik papiller

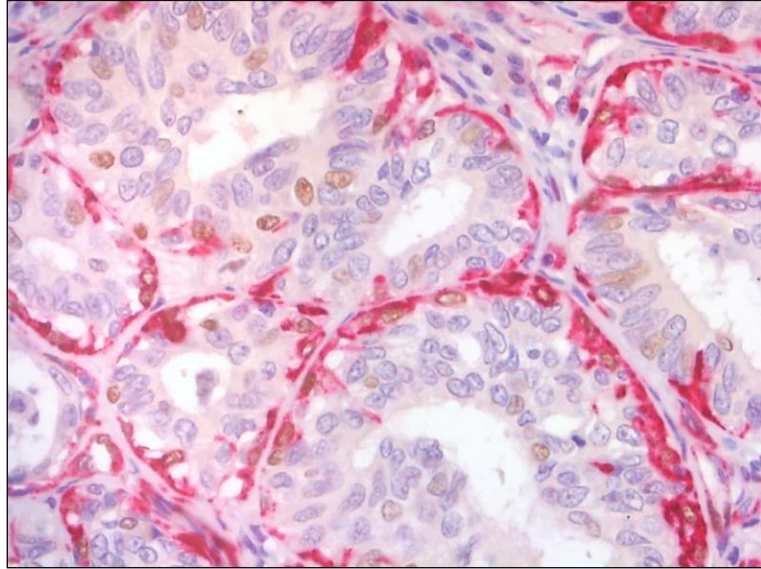
3.3.3.2. p63 / Vimentin

Tüm olgularda epitel hücrelerinde hem p63, hem de vimentin belirteciyle herhangi bir boyanma ile karşılaşılmadı.

Proliferatif tip miyoepitel hücrelerinin çekirdeklerinde p63 belirteci ile pozitif boyanma şiddeti, resting tip miyoepitel hücrelerinde oranla daha belirgindi. Vimentin belirteci sitoplazmalarda belirgin bir fark yoktu (Çizelge 3.39).

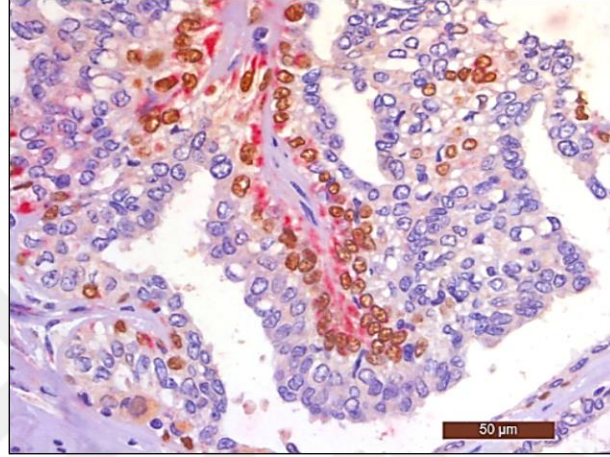
Tubuler tip simple karsinomalarda resting ve proliferatif tip miyoepitel hücrelerinin çekirdeklerinde p63 belirteciyle değişen şiddetlerde pozitiflikler fark edildi. Vimentin belirteci, bir olguda resting ve proliferatif tip miyoepitel hücrelerinin sitoplazmalarında negatifti, diğer olguda pozitif (Şekil 3.45).

Tubulopapiller tip simple karsinomada p63 ve vimentin belirteci ile resting ve proliferatif tip miyoepitel hücrelerinde şiddetli pozitif reaksiyonlar verdi.



Şekil 3.45. Tubuler tip simple karsinomada p63 (kahverengi) / vimentin (kırmızı) ile boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri, ABC-P.

Papiller ve kistik papiller tip simple karsinomalarda p63 belirteci ile proliferatif tip miyoepitel hücreleri, resting tip miyoepitel hücrelerine göre daha şiddetli pozitifliği (Şekil 3.46). Vimentin belirteci her iki tip miyoepitel hücrelerinin sitoplazmalarında benzer şiddette pozitiflik gösterdi. Tümörlerin derecelerine göre boyanmalarında özel bir farklılık görülmedi.



Şekil 3.46. Papiller tip simple karsinomada hem p63 (kahverengi), hem vimentin (kırmızı) ile şiddetli boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri, ABC-P.

Çizelge 3.39. Simple karsinomaların hücre tipi ve miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / Vimentin belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.

SİMPLE KARSİNOMA		P63 / VİMENTİN							
Belirteç									
Hücre tipi Olgu no		Epitel hücreleri		Miyoepitel hücreleri				DERECE / TİP	
				Resting Tip		Proliferatif Tip			
1.		-	-	+	+	+++	++	2	Tubuler
2.		-	-	-	-	-	-	2	Papiller
3.		-	-	+	-	+++	+	3	Kistik papiller
4.		-	-	+	+	+++	+	3	Papiller
5.		-	-	-	-	++	-	1	Tubuler
6.		-	-	-	-	-	-	3	Papiller
7.		-	-	+	-	+++	-	1	Papiller
8.		-	-	++	++	+++	+++	1	Tubulopapiller
9.		-	-	+	-	++	-	2	Kistik papiller
10.		-	-	+	-	+++	-	3	Papiller
11.		-	-	++	-	+++	++	1	Kistik papiller
12.		-	-	-	-	-	-	1	Papiller
13.		-	-	++	-	+++	-	2	Papiller
14.		-	-	++	-	+++	+	2	Papiller
15.		-	-	+	-	+	-	1	Kistik papiller

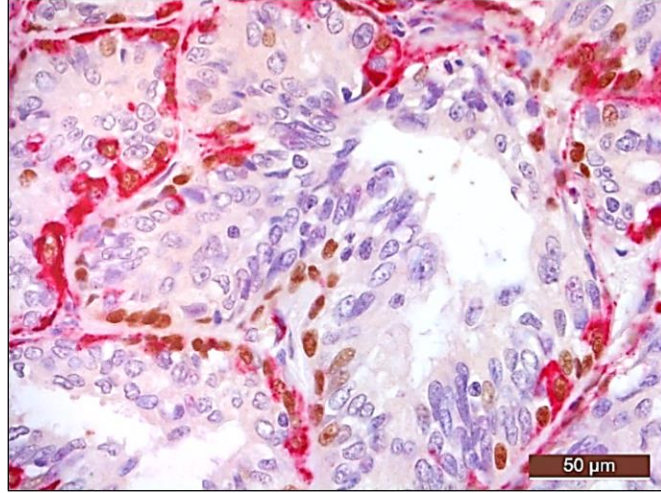
3.3.3.3. p63 / CK14

Tüm olgularda epitel hücrelerinde hem p63, hem de CK14 belirteciyle negatifti.

Resting ve proliferatif tip miyoepitel hücrelerinin çekirdeklerinde p63 ile sitoplazmalarında CK14 belirteci değişen şiddette pozitif (Çizelge 3.40).

Tubuler tip simple karsinomalarda resting tip miyoepitel hücrelerinin çekirdeklerinde p63 belirteci negatifti. Proliferatif tip miyoepitel hücrelerinde p63 belirteci ile pozitiflikler görülürken, CK14 belirteci her iki tip miyoepitel hücresinde de değişen şiddette pozitif.

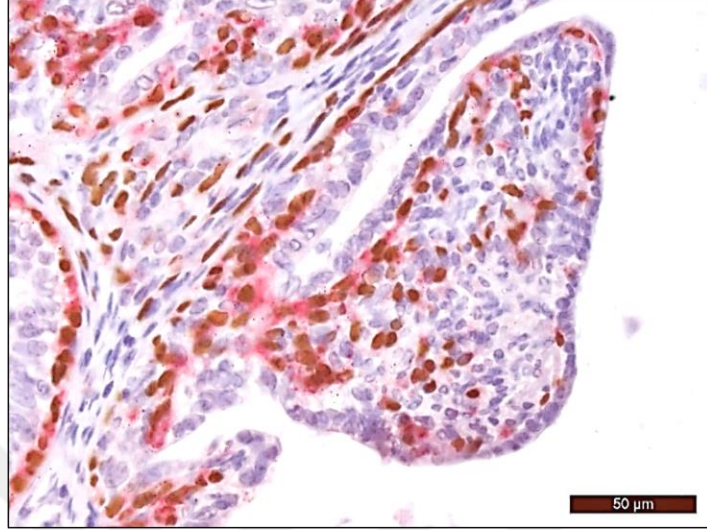
Tubulopapiller tip simple karsinomada p63 ve CK14 belirteci ile resting ve proliferatif tip miyoepitel hücrelerinde şiddetli pozitif reaksiyonlar verdiği görüldü (Şekil 3.47).



Şekil 3.47. Tubulopapiller tip simple karsinomada hem p63 (kahverengi), hem CK14 (kırmızı) ile şiddetli boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri ABC-P.

Papiller ve kistik papiller tip simple karsinomalarda p63 ve CK14 belirteci ile çekirdeklerde ve sitoplazmalarda, proliferatif tip miyoepitel hücreleri, resting tip miyoepitel hücrelerine daha şiddetli pozitif olduğu saptandı (Şekil 3.48).

Tümörlerin derecelerine göre boyanmalarında özel bir farklılık tespit edilmedi.



Şekil 3.48. Papiller tip simple karsinomada hem p63 (kahverengi), hem de CK14 (kırmızı) ile şiddetli boyanan suprabazal miyoepitel hücreleri, ABC-P.

Çizelge 3.40. Simple karsinomaların hücre tipi ve miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / CK14 belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.

SİMPLE KARSİNOMA		P63 / CK14							
Belirteç									
Hücre tipi Olgu no		Epitel hücreleri		Miyoepitel hücreleri				DERECE / TİP	
				Resting Tip		Proliferatif Tip			
1.		-	-	-	+	+++	+++	2	Tubuler
2.		-	-	-	-	-	+	2	Papiller
3.		-	-	+	+	++	+	3	Kistik papiller
4.		-	-	-	-	+	+	3	Papiller
5.		-	-	-	-	+	+	1	Tubuler
6.		-	-	-	-	-	-	3	Papiller
7.		-	-	-	+	+	++	1	Papiller
8.		-	-	+	++	++	+++	1	Tubulopapiller
9.		-	-	+	-	+++	-	2	Kistik papiller
10.		-	-	+	+	++	+++	3	Papiller
11.		-	-	++	++	++	++	1	Kistik papiller
12.		-	-	-	-	-	-	1	Papiller
13.		-	-	++	++	++	+++	2	Papiller
14.		-	-	++	++	+++	+++	2	Papiller
15.		-	-	+	+	+	++	1	Kistik papiller

3.3.3.4. p63 / CK8

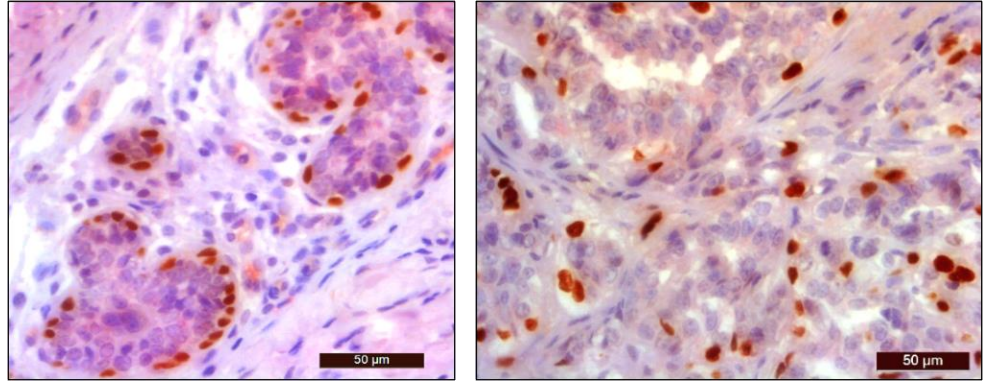
Tüm olgularda p63 belirteciyle epitel hücrelerinde; CK8 belirteciyle de miyoepitel hücrelerinde herhangi bir boyanma ile karşılaşılması.

Kanal ve bez epitel hücrelerinde CK8 belirteci ile değişen şiddette pozitif boyanmalar (1 olgu hariç) fark edildi.

Proliferatif tip miyoepitel hücreleri, resting tiplere oranla p63 belirteciyle çekirdeklerinde daha şiddetli pozitiflikler mevcuttu (Çizelge 3.41).

Tubuler tip simple karsinomalarda miyoepitel hücrelerinde resting tipteki hücrelerin çekirdeklerinde p63 pozitif boyanmaya rastlanmazken; proliferatif tip miyoepitel hücrelerinde p63 ile değişen şiddette pozitiflik gözlemlendi (Şekil 3.49.A).

Tubulopapiller tip simple karsinomada p63 belirteci ile her iki tip miyoepitel hücrelerinin çekirdeklerinde değişen şiddette pozitiflik dikkati çekti (Şekil 3.49.B).



Şekil 3.49. A I B Tubuler (A) ve tubulopapiller (B) simple karsinomada suprabazal miyoepitel hücrelerinde p63 (kahverengi) ve meme epitel hücrelerinde CK8 (kırmızı) pozitifliği (A) ve (B), ABC-P.

Papiller ve kistik papiller tip simple karsinomalarda suprabazal miyoepitel hücrelerinde p63 ile çekirdekte değişen şiddetlerde pozitif boyanmalar görüldü.

Tümörlerin derecelerine göre boyanmalarında özel bir farklılık saptanmadı.

Çizelge 3.41. Simple karsinomaların hücre tipi ve miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / CK8 belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.

SİMPLE KARSİNOMA		P63 / CK8							
Belirteç									
Olgu no	Hücre tipi	Epitel hücreleri		Miyoepitel hücreleri				DERECE / TİP	
				Resting Tip		Proliferatif Tip			
1.		-	++	-	-	++	-	2	Tubuler
2.		-	+++	-	-	-	-	2	Papiller
3.		-	+++	+	-	++	-	3	Kistik papiller
4.		-	+++	+	-	+++	-	3	Papiller
5.		-	+	-	-	+	-	1	Tubuler
6.		-	++	-	-	-	-	3	Papiller
7.		-	+	+	-	+	-	1	Papiller
8.		-	++	+	-	++	-	1	Tubulopapiller
9.		-	+++	+	-	++	-	2	Kistik papiller
10.		-	++	+	-	+++	-	3	Papiller
11.		-	+++	++	-	++	-	1	Kistik papiller
12.		-	-	-	-	-	-	1	Papiller
13.		-	++	++	-	+++	-	2	Papiller
14.		-	++	++	-	++	-	2	Papiller
15.		-	++	+	-	++	-	1	Kistik papiller

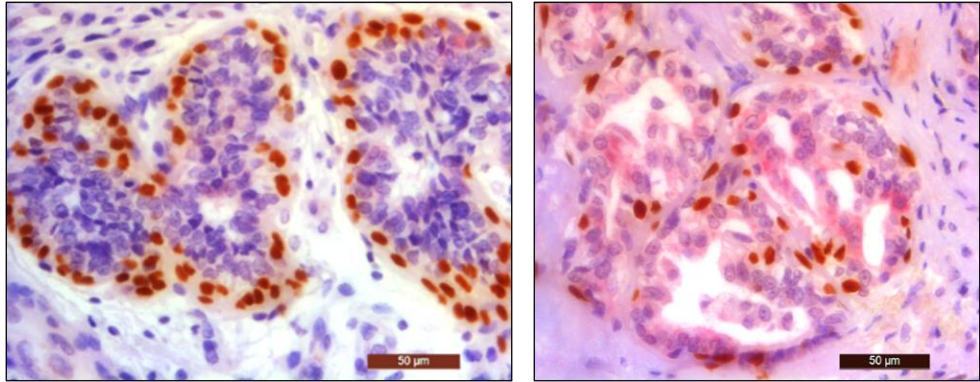
3.3.3.5. p63 / CK19

Tüm olgularda p63 belirteciyle epitel hücreleri; CK19 belirteciyle de miyoepitel hücreleri negatifti. Kanal ve bez epitel hücrelerinin sitoplazmaları CK19 belirteci ile değişen şiddette pozitif (1 olgu hariç).

Resting ve proliferatif tip miyoepitel hücrelerinin çekirdeklerinde p63 belirteci ile değişen şiddette pozitif (Çizelge 3.42).

Tubuler tip simple karsinomalarda resting tip hücrelerin çekirdeklerinde p63 belirteciyle negatifken; proliferatif tip miyoepitel hücrelerinde değişen şiddette pozitif (Şekil 3.50.A).

Tubulopapiller tip simple karsinomada p63 belirteci; resting tip miyoepitel hücrelerinin çekirdeklerinde hafif, proliferatif tip miyoepitel hücrelerinin çekirdeklerinde ise orta şiddette pozitiflikle karşılaştı (Şekil 3.50.B).



Şekil 3.50. A I B Tubuler (A) ve tubulopapiller (B) tip simple karsinomada CK19 ile kırmızı boyanan epitel hücreleri, ABC-P.

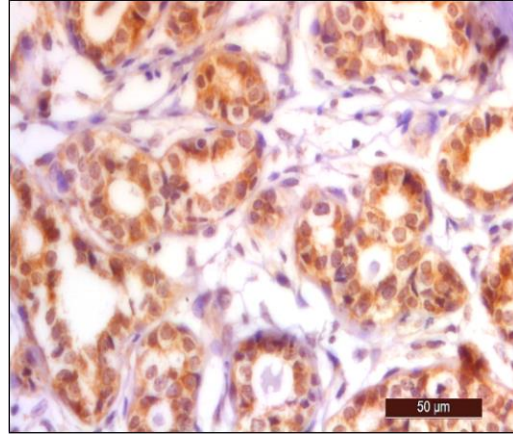
Papiller ve kistik papiller tip simple karsinomalarda suprabazal miyoepitel hücrelerinde p63 ile çekirdekte değişen şiddetlerde pozitif boyanmalar tespit edildi. Tümörlerin derecelerine göre boyanmalarında özel bir farklılık gözlenmedi.

Çizelge 3.42. Simple karsinomaların hücre tipi ve miyoepitel hücre tiplerine göre p63 / CK19 belirteçlerinin dağılımı ve şiddeti.

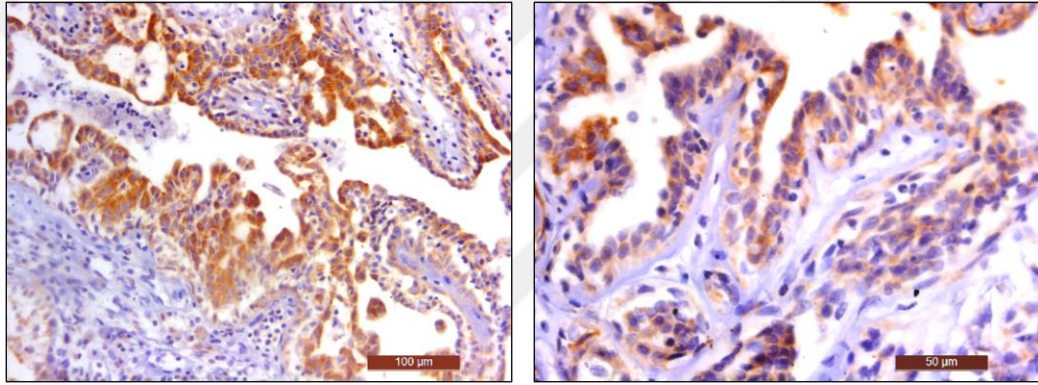
SİMPLE KARSİNOMA		P63 / CK19							
Belirteç									
Olgu no	Hücre tipi	Epitel hücreleri		Miyoeptel hücreleri				DERECE / TİP	
				Resting Tip		Proliferatif Tip			
1.		-	++	-	-	++	-	2	Tubuler
2.		-	++	-	-	-	-	2	Papiller
3.		-	+++	+	-	++	-	3	Kistik papiller
4.		-	+++	+	-	++	-	3	Papiller
5.		-	+	-	-	+	-	1	Tubuler
6.		-	++	-	-	-	-	3	Papiller
7.		-	++	+	-	+	-	1	Papiller
8.		-	++	+	-	++	-	1	Tubulopapiller
9.		-	+++	+	-	++	-	2	Kistik papiller
10.		-	++	+	-	++	-	3	Papiller
11.		-	++	++	-	++	-	1	Kistik papiller
12.		-	-	-	-	-	-	1	Papiller
13.		-	++	++	-	+++	-	2	Papiller
14.		-	+++	++	-	++	-	2	Papiller
15.		-	++	+	-	++	-	1	Kistik papiller

3.3.3.6. BMP6

Simple karsinomalarda; alt tiplerine göre BMP6 pozitifliği incelendi (Çizelge 3.43). Tubuler (Şekil 3.51), tubulopapiller, papiller (Şekil 3.52.A-B) ve kistik papiller karsinomalarda değişen şiddette pozitiflikler göze çarptı.



Şekil 3.51. Tubuler tip simple karsinomada BMP6 ile boyanan epitel hücreleri, ABC-P.



Şekil 3.52. A I B Papiller tip simple karsinomada BMP6 ile boyanan epitel hücreleri, ABC-P.

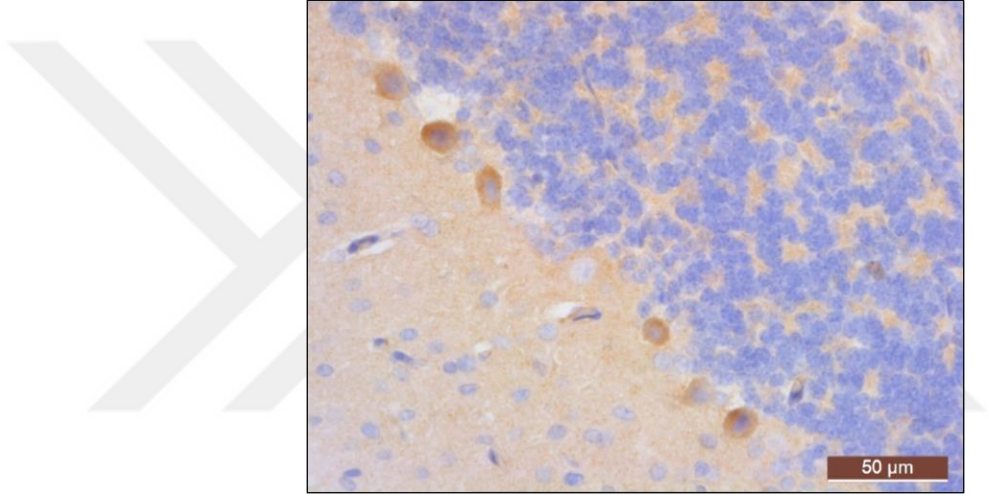
Çizelge 3.43. Simple karsinomaların epitel hücrelerinde BMP6 ile değerlendirilmesi.

SİMPLE KARSİNOMA		BMP6	
Belirteç		DERECE / TİP	
Olgu no	Hücre tipi	Epitel hücreleri	
1.	++	2	Tubuler
2.	++	2	Papiller
3.	-	3	Kistik papiller
4.	-	3	Papiller
5.	-	1	Tubuler
6.	-	3	Papiller
7.	-	1	Papiller
8.	+	1	Tubulopapiller
9.	+	2	Kistik papiller
10.	-	3	Papiller
11.	-	1	Kistik papiller
12.	-	1	Papiller
13.	-	2	Papiller
14.	-	2	Papiller
15.	+	1	Kistik papiller

Pozitif Kontrol

p63, aktin, vimentin, CK14, CK19 ve CK8 belirteçleri için pozitif kontrol olarak meme dokusu kullanıldı

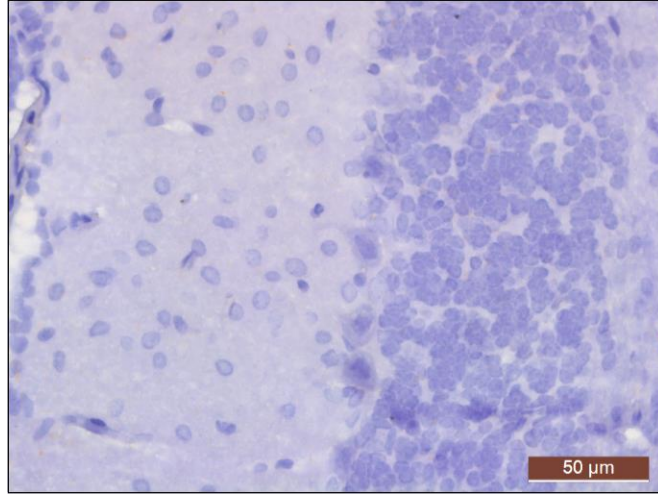
BMP6 için pozitif kontrol olarak her boyamada embriyonik sıçan merkezi sinir sistemi dokuları kullanıldı. Pozitif kontrollerde özellikle Purkinje hücrelerinin sitoplazmalarının pozitif boyandıkları görüldü (Şekil 3.53).



Şekil 3.53. BMP6 ile pozitif kontrolde sitoplazmaları boyanan Purkinje hücreleri (ABC-P).

Negatif Kontrol

p63, aktin, vimentin, CK14, CK19 ve CK8 belirteçleri için meme dokusuna; BMP6 için embriyonik sıçan beyincik dokusuna negatif kontrollerde PBS damlatıldı. Negatif kontrollerde herhangi bir pozitif reaksiyon gözlenmedi (Şekil 3.54).



Şekil 3.54. BMP6 ile negatif kontrolde boyanmayan Purkinje hücreleri (ABC-P).

3.4. İstatistiksel Bulgular

Tüm tümör tiplerine gereç ve yöntemde de ifade edildiği üzere yapılan tekli ve ikili immunohistokimyasal sonuçlarına Ki-kare testi uygulanmıştır.

3.4.1. Benign Mikst Tümör

Benign mikst tümörlerde p63/Aktin, p63/Vimentin, p63/CK14, p63/CK8, p63/CK19 boyamalarında genel olarak *hücre tipleri arasında, miyoepitel hücrelerinin yerleşimine göre ve miyoepitel hücrelerinin tiplerine göre* boyanma dereceleri açısından fark istatistiksel olarak *anlamlı* bulunmuştur ($p < 0,001$) (Çizelge 3.44, Çizelge 3.45, Çizelge 3.46, Çizelge 3.47, Çizelge 3.48). Ancak CK8 ve CK19 belirteçleri miyoepitel hücrelerini boyamadığından istatistiksel açıdan değerlendirilememiştir.

Ayrıca, *miyoepitel hücrelerinin tiplerine göre* p63/Vimentin boyamasında p63 ile fark anlamlı bulunurken, vimentin ile bulunmamıştır (Çizelge 3.45).

BMP6 belirteciyle de *hücre tipleri arasında* boyanma dereceleri açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Çizelge 3.49).

3.4.1.1. p63 / Aktin

Çizelge 3.44. Benign mikst tümörlerde; hücre tiplerine, miyoepitel hücrelerinin yerleşimine ve miyoepitel hücrelerinin tiplerine göre p63 / Aktin ile boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.

BENİGN MİKST TÜMÖR									
				"- / +"				Toplam	p
				0	1	2	3		
P63	Hücre tipi	Epitel hücreleri	n (%)	7 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	7 (%100)	<0,001
		Miyoeptel hücreleri	n (%)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%42,9)	4 (%57,1)	7 (%100)	
		Embriyonal bağ doku	n (%)	4 (%57,1)	2 (%28,6)	1 (%14,3)	0 (%0)	7 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	5 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	5 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%100)	
	Toplam		n (%)	21 (%67,7)	2 (%6,5)	4 (%12,9)	4 (%12,9)	31 (%100)	
	Miyoeptel hücre yerleşimi	Epitel hücreleri	n (%)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%71,4)	2 (%28,6)	7 (%100)	0,001
		Embriyonal bağ doku	n (%)	1 (%14,3)	5 (%71,4)	1 (%14,3)	0 (%0)	7 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	4 (%80)	1 (%20)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	4 (%80)	1 (%20)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%100)	
	Toplam		n (%)	9 (%37,5)	7 (%29,2)	6 (%25)	2 (%8,3)	24 (%100)	
	Miyoeptel Hücre Tipleri	Resting tip	n (%)	0 (%0)	6 (%85,7)	1 (%14,3)	0 (%0)	7 (%100)	<0,001
		Proliferatif tip	n (%)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%57,1)	3 (%42,9)	7 (%100)	
		Stellate tip	n (%)	7 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	7 (%100)	
		Spindle tip	n (%)	4 (%57,1)	3 (%42,9)	0 (%0)	0 (%0)	7 (%100)	
	Toplam		n (%)	11 (%39,3)	9 (%32,1)	5 (%17,9)	3 (%10,7)	28 (%100)	
AKTİN	Hücre tipi	Epitel hücreleri	n (%)	7 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	7 (%100)	<0,001
		Miyoeptel hücreleri	n (%)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%28,6)	5 (%71,4)	7 (%100)	
		Embriyonal bağ doku	n (%)	0 (%0)	6 (%85,7)	1 (%14,3)	0 (%0)	7 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	4 (%80)	1 (%20)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	5 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%100)	
	Toplam		n (%)	16 (%51,6)	7 (%22,6)	3 (%9,7)	5 (%16,1)	31 (%100)	
	Miyoeptel hücre yerleşimi	Epitel hücreleri	n (%)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%42,9)	4 (%57,1)	7 (%100)	0,002
		Embriyonal bağ doku	n (%)	0 (%0)	3 (%42,9)	4 (%57,1)	0 (%0)	7 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	2 (%40)	2 (%40)	1 (%20)	0 (%0)	5 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	4 (%80)	1 (%20)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%100)	
	Toplam		n (%)	6 (%25)	6 (%25)	8 (%33,3)	4 (%16,7)	24 (%100)	
	Miyoeptel Hücre Tipleri	Resting tip	n (%)	0 (%0)	3 (%42,9)	4 (%57,1)	0 (%0)	7 (%100)	<0,001
		Proliferatif tip	n (%)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%14,3)	6 (%85,7)	7 (%100)	
		Stellate tip	n (%)	4 (%57,1)	3 (%42,9)	0 (%0)	0 (%0)	7 (%100)	
		Spindle tip	n (%)	4 (%57,1)	2 (%28,6)	1 (%14,3)	0 (%0)	7 (%100)	
	Toplam		n (%)	8 (%28,6)	8 (%28,6)	6 (%21,4)	6 (%21,4)	28 (%100)	

3.4.1.2. p63 / Vimentin

Çizelge 3.45. Benign mikst tümörlerde; hücre tiplerine, miyoepitel hücrelerinin yerleşimine ve miyoepitel hücrelerinin tiplerine göre p63 / Vimentin ile boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.

BENİGN MİKST TÜMÖR									
				"- / +"				Toplam	p
				0	1	2	3		
P63	Hücre Tipi	Epitel hücreleri	n (%)	7 (%100)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	7 (%100)	<0,001
		Miyoeipitel hücreleri	n (%)	0 (%)	0 (%)	3 (%42,9)	4 (%57,1)	7 (%100)	
		Embriyonal bağ doku	n (%)	4 (%57,1)	2 (%28,6)	1 (%14,3)	0 (%)	7 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	5 (%100)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	5 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	5 (%100)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	5 (%100)	
	Toplam		n (%)	21 (%67,7)	2 (%6,5)	4 (%12,9)	4 (%12,9)	31 (%100)	0,001
	Miyoeipitel Hücre Yerleşimi	Epitel hücreleri	n (%)	0 (%)	0 (%)	4 (%57,1)	3 (%42,9)	7 (%100)	
		Embriyonal bağ doku	n (%)	1 (%14,3)	5 (%71,4)	1 (%14,3)	0 (%)	7 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	4 (%80)	1 (%20)	0 (%)	0 (%)	5 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	4 (%80)	1 (%20)	0 (%)	0 (%)	5 (%100)	
	Toplam		n (%)	9 (%37,5)	7 (%29,2)	5 (%20,8)	3 (%12,5)	24 (%100)	<0,001
	Miyoeipitel Hücre Tipleri	Resting tip	n (%)	0 (%)	5 (%71,4)	2 (%28,6)	0 (%)	7 (%100)	
		Proliferatif tip	n (%)	0 (%)	0 (%)	5 (%71,4)	2 (%28,6)	7 (%100)	
		Stellate tip	n (%)	7 (%100)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	7 (%100)	
		Spindle tip	n (%)	4 (%57,1)	3 (%42,9)	0 (%)	0 (%)	7 (%100)	
	Toplam		n (%)	11 (%39,3)	8 (%28,6)	7 (%25)	2 (%7,1)	28 (%100)	
VİMENTİN	Hücre Tipi	Epitel hücreleri	n (%)	6 (%85,7)	1 (%14,3)	0 (%)	0 (%)	7 (%100)	0,001
		Miyoeipitel hücreleri	n (%)	0 (%)	0 (%)	3 (%42,9)	4 (%57,1)	7 (%100)	
		Embriyonal bağ doku	n (%)	0 (%)	2 (%28,6)	2 (%28,6)	3 (%42,9)	7 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	0 (%)	0 (%)	4 (%80)	1 (%20)	5 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	0 (%)	1 (%20)	3 (%60)	1 (%20)	5 (%100)	
	Toplam		n (%)	6 (%19,4)	4 (%12,9)	12 (%38,7)	9 (%29)	31 (%100)	0,05
	Miyoeipitel Hücre Yerleşimi	Epitel hücreleri	n (%)	0 (%)	0 (%)	5 (%71,4)	2 (%28,6)	7 (%100)	
		Embriyonal bağ doku	n (%)	1 (%14,3)	2 (%28,6)	3 (%42,9)	1 (%14,3)	7 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	2 (%40)	2 (%40)	1 (%20)	0 (%)	5 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	4 (%80)	1 (%20)	0 (%)	0 (%)	5 (%100)	
	Toplam		n (%)	7 (%29,2)	5 (%20,8)	9 (%37,5)	3 (%12,5)	24 (%100)	0,081
	Miyoeipitel Hücre Tipleri	Resting tip	n (%)	1 (%14,3)	5 (%71,4)	1 (%14,3)	0 (%)	7 (%100)	
		Proliferatif tip	n (%)	0 (%)	1 (%14,3)	5 (%71,4)	1 (%14,3)	7 (%100)	
		Stellate tip	n (%)	0 (%)	6 (%85,7)	1 (%14,3)	0 (%)	7 (%100)	
		Spindle tip	n (%)	2 (%28,6)	3 (%42,9)	2 (%28,6)	0 (%)	7 (%100)	
	Toplam		n (%)	3 (%10,7)	15 (%53,6)	9 (%32,1)	1 (%3,6)	28 (%100)	

3.4.1.3. p63 / CK14

Çizelge 3.46. Benign mikst tümörlerde; hücre tiplerine, miyoepitel hücrelerinin yerleşimine ve miyoepitel hücrelerinin tiplerine göre p63 / CK14 ile boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.

BENİGN MİKST TÜMÖR									
				"- / +"				Toplam	p
				0	1	2	3		
P63	Hücre Tipi	Epitel hücreleri	n (%)	7 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	7 (%100)	<0,001
		Miyoepitel hücreleri	n (%)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%42,9)	4 (%57,1)	7 (%100)	
		Embriyonal bağ doku	n (%)	4 (%57,1)	3 (%42,9)	0 (%0)	0 (%0)	7 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	5 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	5 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%100)	
	Toplam			n (%)	21 (%67,7)	3 (%9,7)	3 (%9,7)	4 (%12,9)	31 (%100)
	Miyoepitel Hücre Yerleşimi	Epitel hücreleri	n (%)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%57,1)	3 (%42,9)	7 (%100)	<0,001
		Embriyonal bağ doku	n (%)	1 (%14,3)	5 (%71,4)	1 (%14,3)	0 (%0)	7 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	5 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	5 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%100)	
	Toplam			n (%)	11 (%45,8)	5 (%20,8)	5 (%20,8)	3 (%12,5)	24 (%100)
	Miyoepitel Hücre Tipleri	Resting tip	n (%)	0 (%0)	4 (%57,1)	3 (%42,9)	0 (%0)	7 (%100)	<0,001
		Proliferatif tip	n (%)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%42,9)	4 (%57,1)	7 (%100)	
		Stellate tip	n (%)	7 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	7 (%100)	
		Spindle tip	n (%)	7 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	7 (%100)	
	Toplam			n (%)	14 (%50)	4 (%14,3)	6 (%21,4)	4 (%14,3)	28 (%100)
CK14	Hücre Tipi	Epitel hücreleri	n (%)	7 (%100)	0%	0 (%0)	0 (%0)	7 (%100)	0,001
		Miyoepitel hücreleri	n (%)	0 (%0)	0%	3 (%42,9)	4 (%57,1)	7 (%100)	
		Embriyonal bağ doku	n (%)	6 (%85,7)	0%	1 (%14,3)	0 (%0)	7 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	5 (%100)	0%	0 (%0)	0 (%0)	5 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	5 (%100)	0%	0 (%0)	0 (%0)	5 (%100)	
	Toplam			n (%)	23 (%74,2)	0%	4 (%12,9)	4 (%12,9)	31 (%100)
	Miyoepitel Hücre Yerleşimi	Epitel hücreleri	n (%)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%42,9)	4 (%57,1)	7 (%100)	<0,001
		Embriyonal bağ doku	n (%)	2 (%28,6)	5 (%71,4)	0 (%0)	0 (%0)	7 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	5 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	5 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%100)	
	Toplam			n (%)	12 (%50)	5 (%20,8)	3 (%12,5)	4 (%16,7)	24 (%100)
	Miyoepitel Hücre Tipleri	Resting tip	n (%)	0 (%0)	3 (%42,9)	4 (%57,1)	0 (%0)	7 (%100)	0,004
		Proliferatif tip	n (%)	0 (%0)	1 (%14,3)	2 (%28,6)	4 (%57,1)	7 (%100)	
		Stellate tip	n (%)	4 (%57,1)	3 (%42,9)	0 (%0)	0 (%0)	7 (%100)	
		Spindle tip	n (%)	3 (%42,9)	2 (%28,6)	2 (%28,6)	0 (%0)	7 (%100)	
	Toplam			n (%)	7 (%25)	9 (%32,1)	8 (%28,6)	4 (%14,3)	28 (%100)

3.4.1.4. p63 / CK8

Çizelge 3.47. Benign mikst tümörlerde; hücre tiplerine, miyoepitel hücrelerinin yerleşimine ve miyoepitel hücrelerinin tiplerine göre p63 / CK8 ile boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.

BENİGN MİKST TÜMÖR									
				"- / +"				Toplam	p
				0	1	2	3		
P63	Hücre Tipi	Epitel hücreleri	n (%)	7 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	7 (%100)	<0,001
		Miyoepitel hücreleri	n (%)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%42,9)	4 (%57,1)	7 (%100)	
		Embriyonal bağ doku	n (%)	4 (%57,1)	3 (%42,9)	0 (%0)	0 (%0)	7 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	5 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	5 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%100)	
		Toplam	n (%)	21 (%67,7)	3 (%9,7)	3 (%9,7)	4 (%12,9)	31 (%100)	
	Miyoepitel Hücre Yerleşimi	Epitel hücreleri	n (%)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%71,4)	2 (%28,6)	7 (%100)	<0,001
		Embriyonal bağ doku	n (%)	2 (%28,6)	5 (%71,4)	0 (%0)	0 (%0)	7 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	5 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	5 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%100)	
		Toplam	n (%)	12 (%50)	5 (%20,8)	5 (%20,8)	2 (%8,3)	24 (%100)	
	Miyoepitel Hücre Tipleri	Resting tip	n (%)	0 (%0)	4 (%57,1)	3 (%42,9)	0 (%0)	7 (%100)	<0,001
		Proliferatif tip	n (%)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%57,1)	3 (%42,9)	7 (%100)	
		Stellate tip	n (%)	7 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	7 (%100)	
		Spindle tip	n (%)	7 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	7 (%100)	
		Toplam	n (%)	14 (%50)	4 (%14,3)	7 (%25)	3 (%10,7)	28 (%100)	
CK8	Hücre Tipi	Epitel hücreleri	n (%)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%42,9)	4 (%57,1)	7 (%100)	<0,001
		Miyoepitel hücreleri	n (%)	7 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	7 (%100)	
		Embriyonal bağ doku	n (%)	3 (%42,9)	4 (%57,1)	0 (%0)	0 (%0)	7 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	5 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	5 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%100)	
		Toplam	n (%)	20 (%64,5)	4 (%12,9)	3 (%9,7)	4 (%12,9)	31 (%100)	
	Miyoepitel Hücre Yerleşimi	Epitel hücreleri	n (%)	7 (%100)	0%	0%	0%	7 (%100)	-
		Embriyonal bağ doku	n (%)	7 (%100)	0%	0%	0%	7 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	5 (%100)	0%	0%	0%	5 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	5 (%100)	0%	0%	0%	5 (%100)	
		Toplam	n (%)	24 (%100)	0%	0%	0%	24 (%100)	
	Miyoepitel Hücre Tipleri	Resting tip	n (%)	7 (%100)	0%	0%	0%	7 (%100)	-
		Proliferatif tip	n (%)	7 (%100)	0%	0%	0%	7 (%100)	
		Stellate tip	n (%)	7 (%100)	0%	0%	0%	7 (%100)	
		Spindle tip	n (%)	7 (%100)	0%	0%	0%	7 (%100)	
		Toplam	n (%)	28 (%100)	0%	0%	0%	28 (%100)	

3.4.1.5. p63 / CK19

Çizelge 3.48. Benign mikst tümörlerde; hücre tiplerine, miyoepitel hücrelerinin yerleşimine ve miyoepitel hücrelerinin tiplerine göre p63 / CK19 ile boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.

BENİGN MİKST TÜMÖR									
				"- / +"				Toplam	p
				0	1	2	3		
P63	Hücre Tipi	Epitel hücreleri	n (%)	7 (%100)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	7 (%100)	<0,001
		Miyoeptel hücreleri	n (%)	0 (%)	0 (%)	3 (%42,9)	4 (%57,1)	7 (%100)	
		Embriyonal bağ doku	n (%)	4 (%57,1)	3 (%42,9)	0 (%)	0 (%)	7 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	5 (%100)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	5 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	5 (%100)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	5 (%100)	
	Toplam			n (%)	21 (%67,7)	3 (%9,7)	3 (%9,7)	4 (%12,9)	31 (%100)
	Miyoeptel Hücre Yerleşimi	Epitel hücreleri	n (%)	0 (%)	0 (%)	5 (%71,4)	2 (%28,6)	7 (%100)	<0,001
		Embriyonal bağ doku	n (%)	2 (%28,6)	4 (%57,1)	1 (%14,3)	0 (%)	7 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	5 (%100)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	5 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	5 (%100)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	5 (%100)	
		Toplam	n (%)	12 (%50)	4 (%16,7)	6 (%25)	2 (%8,3)	24 (%100)	
	Miyoeptel Hücre Tipleri	Resting tip	n (%)	0 (%)	6 (%85,7)	1 (%14,3)	0 (%)	7 (%100)	<0,001
		Proliferatif tip	n (%)	0 (%)	0 (%)	6 (%85,7)	1 (%14,3)	7 (%100)	
		Stellate tip	n (%)	7 (%100)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	7 (%100)	
		Spindle tip	n (%)	7 (%100)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	7 (%100)	
		Toplam	n (%)	14 (%50)	6 (%21,4)	7 (%25)	1 (%3,6)	28 (%100)	
CK19	Hücre Tipi	Epitel hücreleri	n (%)	0 (%)	0%	5 (%71,4)	2 (%28,6)	7 (%100)	<0,001
		Miyoeptel hücreleri	n (%)	7 (%100)	0%	0 (%)	0 (%)	7 (%100)	
		Embriyonal bağ doku	n (%)	7 (%100)	0%	0 (%)	0 (%)	7 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	5 (%100)	0%	0 (%)	0 (%)	5 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	5 (%100)	0%	0 (%)	0 (%)	5 (%100)	
	Toplam			n (%)	24 (%77,4)	0%	5 (%16,1)	2 (%6,5)	31 (%100)
	Miyoeptel Hücre Yerleşimi	Epitel hücreleri	n (%)	7 (%100)	0%	0%	0%	7 (%100)	-
		Embriyonal bağ doku	n (%)	7 (%100)	0%	0%	0%	7 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	5 (%100)	0%	0%	0%	5 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	5 (%100)	0%	0%	0%	5 (%100)	
		Toplam	n (%)	24 (%100)	0%	0%	0%	24 (%100)	
	Miyoeptel Hücre Tipleri	Resting tip	n (%)	7 (%100)	0%	0%	0%	7 (%100)	-
		Proliferatif tip	n (%)	7 (%100)	0%	0%	0%	7 (%100)	
		Stellate tip	n (%)	7 (%100)	0%	0%	0%	7 (%100)	
		Spindle tip	n (%)	7 (%100)	0%	0%	0%	7 (%100)	
		Toplam	n (%)	28 (%100)	0%	0%	0%	28 (%100)	

3.4.1.6. BMP6

Çizelge 3.49. Benign mikst tümörlerde, hücre tiplerinin BMP6 belirteciyle boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.

Benign Mikst Tümör								
			"-/+"				Toplam	p
			0	1	2	3		
Hücre tipi	Epitel hücreleri	n (%)	1 (%14,3)	3 (%42,9)	3 (%42,9)	0 (%0)	7 (%100)	0,506
	Metaplazik Alanlar	n (%)	2 (%28,6)	1 (%14,3)	3 (%42,9)	1 (%14,3)	7 (%100)	
Toplam		n (%)	3 (%21,4)	4 (%28,6)	6 (%42,9)	1 (%7,1)	14 (%100)	

3.4.2. Karsinosarkoma

Karsinosarkomalara p63/Aktin, p63/Vimentin, p63/CK14, p63/CK8, p63/CK19 boyamalarında genel olarak *hücre tipleri, miyoepitel hücrelerinin yerleşimine göre ve miyoepitel hücrelerinin tiplerine göre* boyanma dereceleri açısından fark istatistiksel olarak *anlamlı* bulunmuştur ($p<0,001$) (Çizelge 3.50, Çizelge 3.51, Çizelge 3.52, Çizelge 3.53, Çizelge 3.54). Ancak CK8 ve CK19 belirteçleri miyoepitel hücrelerini boyamadığından istatistiksel açıdan değerlendirilememiştir.

BMP6 belirteciyle de *hücre tipleri arasında* boyanma dereceleri açısından fark istatistiksel olarak *anlamlı* bulunmuştur (Çizelge 3.55).

3.4.2.1. p63 / Aktin

Çizelge 3.50. Karsinosarkomalarda; hücre tiplerine, miyoepitel hücrelerinin yerleşimine ve miyoepitel hücrelerinin tiplerine göre p63 / Aktin ile boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.

KARSİNOSARKOM									
				"- / +"				Toplam	p
				0	1	2	3		
P63	Hücre tipi	Epitel hücreleri	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	<0,001
		Miyoeptel hücreleri	n (%)	6 (%13,3)	7 (%15,6)	23 (%51,1)	9 (%20)	45 (%100)	
		Embriyonal bağ doku	n (%)	37 (%82,2)	8 (%17,8)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	44 (%97,8)	1 (%2,2)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	44 (%97,8)	1 (%2,2)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
	Toplam			n (%)	176 (%78,2)	17 (%7,6)	23 (%10,2)	9 (%4)	225 (%100)
	Miyoeptel Hücre Yerleşimi	Epitel hücreleri	n (%)	7 (%15,6)	6 (%13,3)	23 (%51,1)	9 (%20)	45 (%100)	<0,001
		Embriyonal bağ doku	n (%)	38 (%84,4)	7 (%15,6)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	44 (%97,8)	1 (%2,2)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Toplam	n (%)	134 (%74,4)	14 (%7,8)	23 (%12,8)	9	180 (%100)	
	Miyoeptel Hücre Tipleri	Resting tip	n (%)	9 (%20)	30 (%66,7)	6 (%13,3)	0 (%0)	45 (%100)	<0,001
		Proliferatif tip	n (%)	10 (%22,2)	4 (%8,9)	22 (%48,9)	9 (%20)	45 (%100)	
		Stellate tip	n (%)	44 (%97,8)	1 (%2,2)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Spindle tip	n (%)	42 (%93,3)	3 (%6,7)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Toplam	n (%)	105 (%58,3)	38 (%21,1)	28 (%15,6)	9 (%5)	180 (%100)	
AKTİN	Hücre tipi	Epitel hücreleri	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	<0,001
		Miyoeptel hücreleri	n (%)	3 (%6,7)	18 (%40)	18 (%40)	6 (%13,3)	45 (%100)	
		Embriyonal bağ doku	n (%)	19 (%42,2)	23 (%51,1)	3 (%6,7)	0 (%0)	45 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	37 (%82,2)	7 (%15,6)	1 (%2,2)	0 (%0)	45 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	29 (%64,4)	16 (%35,6)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
	Toplam			n (%)	133 (%59,1)	64 (%28,4)	22 (%9,8)	6 (%2,7)	225 (%100)
	Miyoeptel Hücre Yerleşimi	Epitel hücreleri	n (%)	3 (%6,7)	21 (%46,7)	17 (%37,8)	4 (%8,9)	45 (%100)	<0,001
		Embriyonal bağ doku	n (%)	23 (%51,1)	19 (%42,2)	3 (%6,7)	0 (%0)	45 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	41 (%91,1)	4 (%8,9)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	41 (%91,1)	4 (%8,9)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Toplam	n (%)	108 (%60)	48 (%26,7)	20 (%11,1)	4 (%2,2)	180 (%100)	
	Miyoeptel Hücre Tipleri	Resting tip	n (%)	9 (%20)	32 (%71,1)	4 (%8,9)	0 (%0)	45 (%100)	<0,001
		Proliferatif tip	n (%)	9 (%20)	18 (%40)	15 (%33,3)	3 (%6,7)	45 (%100)	
		Stellate tip	n (%)	37 (%82,2)	7 (%15,6)	1 (%2,2)	0 (%0)	45 (%100)	
		Spindle tip	n (%)	26 (%57,8)	15 (%33,3)	4 (%8,9)	0 (%0)	45 (%100)	
		Toplam	n (%)	81 (%45)	72 (%40)	24 (%13,3)	3 (%1,7)	180 (%100)	

3.4.2.2. p63 / Vimentin

Çizelge 3.51. Karsinosarkomalarda; hücre tiplerine, miyoeptel hücrelerinin yerleşimine ve miyoeptel hücrelerinin tiplerine göre p63 / Vimentin ile boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.

KARSİNOSARKOM									
				"- / +"				Toplam	p
				0	1	2	3		
P63	Hücre tipi	Epitel hücreleri	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	<0,001
		Miyoeptel hücreleri	n (%)	8 (%17,8)	11(%24,4)	17(%37,8)	9 (%20)	45 (%100)	
		Embriyonal bağ doku	n (%)	37 (%82,2)	7 (%15,6)	1 (%2,2)	0 (%0)	45 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	43 (%95,6)	2 (%4,4)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
	Toplam			178 (%79,1)	20 (%8,9)	18 (%8)	9 (%4)	225(%100)	
	Miyoeptel Hücre Yerleşimi	Epitel hücreleri	n (%)	8 (%17,8)	11(%24,4)	17(%37,8)	9 (%20)	45 (%100)	<0,001
		Embriyonal bağ doku	n (%)	39 (%86,7)	4 (%8,9)	2 (%4,4)	0 (%0)	45 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	44 (%97,8)	0 (%0)	1 (%2,2)	0 (%0)	45 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Toplam	n (%)	136 (%75,6)	15 (%8,3)	20 (%11,1)	9 (%5)	180 (%100)	
	Miyoeptel Hücre Tipleri	Resting tip	n (%)	16 (%35,6)	23(%51,1)	6 (%13,3)	0 (%0)	45 (%100)	<0,001
		Proliferatif tip	n (%)	8 (%17,8)	11(%24,4)	16(%35,6)	10 (%22,2)	45 (%100)	
		Stellate tip	n (%)	44 (%97,8)	1 (%2,2)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Spindle tip	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Toplam	n (%)	113 (%62,8)	35 (%19,4)	22 (%12,2)	10 (%5,6)	180 (%100)	
VİMENTİN	Hücre tipi	Epitel hücreleri	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	<0,001
		Miyoeptel hücreleri	n (%)	10 (%22,2)	15 (%33,3)	16 (%35,6)	4 (%8,9)	45 (%100)	
		Embriyonal bağ doku	n (%)	16 (%35,6)	19 (%42,2)	10 (%22,2)	0 (%0)	45 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	23 (%51,1)	17 (%37,8)	1 (%2,2)	4 (%8,9)	45 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	40 (%90,9)	4 (%9,1)	0 (%0)	0 (%0)	44 (%100)	
	Toplam			134 (%59,8)	55 (%24,6)	27 (%12,1)	8 (%3,6)	224 (%100)	
	Miyoeptel Hücre Yerleşimi	Epitel hücreleri	n (%)	10 (%22,2)	15 (%33,3)	17 (%37,8)	3 (%6,7)	45 (%100)	<0,001
		Embriyonal bağ doku	n (%)	32 (%71,1)	11(%24,4)	2 (%4,4)	0 (%0)	45 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	43 (%95,6)	2 (%4,4)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	44 (%97,8)	1 (%2,2)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Toplam	n (%)	129 (%71,7)	29 (%16,1)	19 (%10,6)	3 (%1,7)	180 (%100)	
	Miyoeptel Hücre Tipleri	Resting tip	n (%)	26 (%57,8)	17 (%37,8)	2 (%4,4)	0 (%0)	45 (%100)	<0,001
		Proliferatif tip	n (%)	11 (%24,4)	16 (%35,6)	15 (%33,3)	3 (%6,7)	45 (%100)	
		Stellate tip	n (%)	30 (%66,7)	11 (%24,4)	4 (%8,9)	0 (%0)	45 (%100)	
		Spindle tip	n (%)	22 (%48,9)	18 (%40)	5 (%11,1)	0 (%0)	45 (%100)	
		Toplam	n (%)	89 (%49,4)	62 (%34,4)	26 (%14,4)	3 (%1,7)	180 (%100)	

3.4.2.3. p63 / CK14

Çizelge 3.52. Karsinosarkomalarda; hücre tiplerine, miyoepitel hücrelerinin yerleşimine ve miyoepitel hücrelerinin tiplerine göre p63 / CK14 ile boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.

KARSİNOSARKOM									
				"- / +"				Toplam	p
				0	1	2	3		
P63	Hücre tipi	Epitel hücreleri	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	<0,001
		Miyoeipitel hücreleri	n (%)	8 (%17,8)	10 (%22,2)	16 (%35,6)	11 (%24,4)	45 (%100)	
		Embriyonal bağ doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
	Toplam		n (%)	188 (%83,6)	10 (%4,4)	16 (%7,1)	11 (%4,9)	225 (%100)	
	Miyoeipitel Hücre Yerleşimi	Epitel hücreleri	n(%)	8 (%17,8)	9 (%20)	17 (%37,8)	11 (%24,4)	45 (%100)	<0,001
		Embriyonal bağ doku	n (%)	43 (%95,6)	2 (%4,4)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
	Toplam		n (%)	141 (%78,3)	11 (%6,1)	17 (%9,4)	11 (%6,1)	180 (%100)	
	Miyoeipitel Hücre Tipleri	Resting tip	n (%)	13 (%28,9)	24 (%53,3)	8 (%17,8)	0 (%0)	45 (%100)	<0,001
		Proliferatif tip	n (%)	8 (%17,8)	11 (%24,4)	16 (%35,6)	10 (%22,2)	45 (%100)	
		Stellate tip	n (%)	44 (%97,8)	1 (%2,2)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Spindle tip	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
	Toplam		n (%)	110 (%61,1)	36 (%20)	24 (%13,3)	10 (%5,6)	180 (%100)	
CK14	Hücre tipi	Epitel hücreleri	n (%)	37 (%82,2)	3 (%6,7)	5 (%11,1)	0 (%0)	45 (%100)	<0,001
		Miyoeipitel hücreleri	n (%)	7 (%15,6)	22 (%48,9)	14 (%31,1)	2 (%4,4)	45 (%100)	
		Embriyonal bağ doku	n (%)	43 (%95,6)	2 (%4,4)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
	Toplam		n (%)	177 (%78,7)	27 (%12)	19 (%8,4)	2 (%0,9)	225 (%100)	
	Miyoeipitel Hücre Yerleşimi	Epitel hücreleri	n (%)	8 (%17,8)	22 (%49)	13 (%29)	2 (%4,2)	45 (%100)	<0,001
		Embriyonal bağ doku	n (%)	42 (%93,3)	3 (%6,7)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
	Toplam		n (%)	140 (%78)	25 (%14)	13 (%7)	2 (%1,1)	180 (%100)	
	Miyoeipitel Hücre Tipleri	Resting tip	n (%)	22 (%49)	18 (%40)	5 (%11)	0 (%0)	45 (%100)	<0,001
		Proliferatif tip	n (%)	8 (%17,8)	23 (%51,1)	11 (%24,4)	3 (%6,7)	45 (%100)	
		Stellate tip	n (%)	27 (%60)	14(%31,1)	4 (%8,9)	0 (%0)	45 (%100)	
		Spindle tip	n (%)	32 (%71,1)	12(%26,7)	1 (%2,2)	0 (%0)	45 (%100)	
	Toplam		n (%)	89 (%49,4)	67(%37,2)	21(%11,7)	3 (%1,7)	180(%100)	

3.4.2.4. p63 / CK8

Çizelge 3.53. Karsinosarkomalarda; hücre tiplerine, miyoepitel hücrelerinin yerleşimine ve miyoepitel hücrelerinin tiplerine göre p63 / CK8 ile boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.

KARSİNOSARKOM									
				"- / +"				Toplam	p
				0	1	2	3		
P63	Hücre tipi	Epitel hücreleri	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	<0,001
		Miyoepitel hücreleri	n (%)	7 (%15,6)	6 (%13,3)	23 (%51,1)	9 (%20)	45 (%100)	
		Embriyonal bağ doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
	Toplam			187 (%83,1)	6 (%2,7)	23 (%10,2)	9 (%4)	225 (%100)	<0,001
	Miyoepitel Hücre Yerleşimi	Epitel hücreleri	n (%)	6 (%13,3)	7 (%15,6)	23 (%51,1)	9 (%20)	45 (%100)	
		Embriyonal bağ doku	n (%)	37 (%82,2)	8 (%17,8)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
	Toplam			133 (%73,9)	15 (%8,3)	23 (%12,8)	9 (%5)	180 (%100)	<0,001
	Miyoepitel Hücre Tipleri	Resting tip	n (%)	12 (%26,7)	27 (%60)	6 (%13,3)	0 (%0)	45 (%100)	
		Proliferatif tip	n (%)	7 (%15,6)	6 (%13,3)	22 (%48,9)	10 (%22,2)	45 (%100)	
		Stellate tip	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Spindle tip	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
	Toplam			109 (%60,6)	33 (%18,3)	28 (%15,6)	10 (%5,6)	180 (%100)	
CK8	Hücre tipi	Epitel hücreleri	n (%)	0 (%0)	14 (%31,1)	26 (%57,8)	5 (%11,1)	45 (%100)	<0,001
		Miyoepitel hücreleri	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Embriyonal bağ doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	42 (%93,3)	0 (%0)	3 (%6,7)	0 (%0)	45 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
	Toplam			177 (%78,7)	14 (%6,2)	29 (%12,9)	5 (%2,2)	225 (%100)	-
	Miyoepitel Hücre Yerleşimi	Epitel hücreleri	n (%)	45 (%100)	0%	0%	0%	45 (%100)	
		Embriyonal bağ doku	n (%)	45 (%100)	0%	0%	0%	45 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	45 (%100)	0%	0%	0%	45 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	45 (%100)	0%	0%	0%	45 (%100)	
	Toplam			180 (%100)	0%	0%	0%	180 (%100)	-
	Miyoepitel Hücre Tipleri	Resting tip	n (%)	45 (%100)	0%	0%	0%	45 (%100)	
		Proliferatif tip	n (%)	45 (%100)	0%	0%	0%	45 (%100)	
		Stellate tip	n (%)	45 (%100)	0%	0%	0%	45 (%100)	
		Spindle tip	n (%)	45 (%100)	0%	0%	0%	45 (%100)	
	Toplam			180 (%100)	0%	0%	0%	180 (%100)	

3.4.2.5. p63 / CK19

Çizelge 3.54. Karsinosarkomalarda; hücre tiplerine, miyoepitel hücrelerinin yerleşimine ve miyoepitel hücrelerinin tiplerine göre p63 / CK19 ile boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.

KARSİNOSARKOM									
				"- / +"				Toplam	p
				0	1	2	3		
P63	Hücre tipi	Epitel hücreleri	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	<0,001
		Miyoeptel hücreleri	n (%)	7 (%15,6)	7 (%15,6)	24 (%53,3)	7 (%15,6)	45 (%100)	
		Embriyonal bağ doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
	Toplam			n (%)	187 (%83,1)	7 (%3,1)	24 (%10,7)	7 (%3,1)	225 (%100)
	Miyoeptel Hücre Yerleşimi	Epitel hücreleri	n (%)	6 (%13,3)	8 (%17,8)	23 (%51,1)	8 (%17,8)	45 (%100)	<0,001
		Embriyonal bağ doku	n (%)	37 (%82,2)	8 (%17,8)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Toplam	n (%)	133 (%73,9)	16 (%8,9)	23 (%12,8)	8 (%4,4)	180 (%100)	
	Miyoeptel Hücre Tipleri	Resting tip	n (%)	13 (%28,9)	27 (%60)	5 (%11,1)	0 (%0)	45 (%100)	<0,001
		Proliferatif tip	n (%)	7 (%15,6)	7 (%15,6)	23 (%51,1)	8 (%17,8)	45 (%100)	
		Stellate tip	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Spindle tip	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	45 (%100)	
		Toplam	n (%)	110 (%61,1)	34 (%18,9)	28 (%15,6)	8 (%4,4)	180 (%100)	
CK19	Hücre tipi	Epitel hücreleri	n (%)	0 (%0)	25 (%55,6)	20 (%44,4)	0%	45 (%100)	<0,001
		Miyoeptel hücreleri	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0%	45 (%100)	
		Embriyonal bağ doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0%	45 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0%	45 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0%	45 (%100)	
	Toplam			n (%)	180 (%80)	25 (%11,1)	20 (%8,9)	0%	225 (%100)
	Miyoeptel Hücre Yerleşimi	Epitel hücreleri	n (%)	45 (%100)	0%	0%	0%	45 (%100)	-
		Embriyonal bağ doku	n (%)	45 (%100)	0%	0%	0%	45 (%100)	
		Kıkırdak doku	n (%)	45 (%100)	0%	0%	0%	45 (%100)	
		Osteoid/kemik doku	n (%)	45 (%100)	0%	0%	0%	45 (%100)	
		Toplam	n (%)	180 (%100)	0%	0%	0%	180(%100)	
	Miyoeptel Hücre Tipleri	Resting tip	n (%)	45 (%100)	0%	0%	0%	45 (%100)	-
		Proliferatif tip	n (%)	45 (%100)	0%	0%	0%	45 (%100)	
		Stellate tip	n (%)	45 (%100)	0%	0%	0%	45 (%100)	
		Spindle tip	n (%)	45 (%100)	0%	0%	0%	45 (%100)	
		Toplam	n (%)	180 (%100)	0%	0%	0%	180(%100)	

3.4.2.6. BMP6

Çizelge 3.55. Karsinosarkomalarda, hücre tiplerinin BMP6 belirteciyle boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.

Karsinosarkom								
			"-/+"				Toplam	p
			0	1	2	3		
Hücre tipi	Epitel hücreleri	n (%)	3 (%6,7)	10 (%22,2)	21 (%46,7)	11 (%24,4)	45 (%100)	0,018
	Metaplasazık Alanlar	n (%)	8 (%17,8)	19 (%42,2)	9 (%20)	9 (%20)	45 (%100)	
Toplam		n (%)	11 (%12,2)	29 (%32,2)	30 (%33,3)	20 (%22,2)	90 (%100)	

3.4.3. Simple Karsinoma

Simple karsinomalarda p63/Aktin, p63/Vimentin, p63/CK14, p63/CK8, p63/CK19 boyamalarında genel miyoepitel hücrelerinin tipleri ile dereceleri ve miyoepitel hücrelerinin tipleri arasında boyanma dereceleri açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Çizelge 3.56, Çizelge 3.57, Çizelge 3.58, Çizelge 3.59, Çizelge 3.60).

Ancak simple karsinoma tipleri ile miyoepitel hücrelerinin tipleri arasında *Vimentin* belirteciyle boyamalarında boyanma dereceleri açısından fark istatistiksel olarak *anlamlı* bulunmuştur (Çizelge 3.57)

BMP6 belirteciyle de hücre türleri arasında boyanma dereceleri açısından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (Çizelge 3.61).

3.4.3.1. p63 / Aktin

Çizelge 3.56. Simple karsinomalarda, miyoepitel hücrelerinin tipleri ile dereceleri arasında ve simple karsinoma tipleri ile miyoepitel hücrelerinin tipleri arasında p63 / Aktin belirteçleriyle boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.

SIMPLE KARSİNOMA										
					"- / +"				Toplam	p
					0	1	2	3		
P63	Resting	Derece	1	n (%)	2 (%33,3)	3 (%50)	0 (%0)	1 (%16,7)	6 (%100)	0,31
			2	n (%)	2 (%40)	1 (%20)	2 (%40)	0 (%0)	5 (%100)	
			3	n (%)	1 (%25)	3 (%75)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%100)	
		Toplam		n (%)	5 (%33,3)	7 (%46,7)	2 (%13,3)	1 (%6,7)	15 (%100)	
	Proliferatif	Derece	1	n (%)	1 (%16,7)	1 (%16,7)	2 (%33,3)	2 (%33,3)	6 (%100)	0,66
			2	n (%)	1 (%20)	1 (%20)	2 (%40)	1 (%20)	5 (%100)	
			3	n (%)	1 (%25)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%75)	4 (%100)	
		Toplam		n (%)	3 (%20)	2 (%13,3)	4 (%26,7)	6 (%40)	15 (%100)	
	Resting	Tip	Tubuler	n (%)	2 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%100)	0,26
			Papiller	n (%)	3 (%37,5)	3 (%37,5)	2 (%25)	0 (%0)	8 (%100)	
			Kistik papiller	n (%)	0 (%0)	3 (%75)	0 (%0)	1 (%25)	4 (%100)	
			Tubulopapiller	n (%)	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	
		Toplam		n (%)	5 (%33,3)	7 (%46,7)	2 (%13,3)	1 (%6,7)	15 (%100)	
	Proliferatif	Tip	Tubuler	n (%)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%50)	1 (%50)	2 (%100)	0,67
			Papiller	n (%)	3 (%37,5)	1 (%12,5)	1 (%12,5)	3 (%37,5)	8 (%100)	
			Kistik papiller	n (%)	0 (%0)	1 (%25)	2 (%50)	1 (%25)	4 (%100)	
			Tubulopapiller	n (%)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	1 (%100)	
		Toplam		n (%)	3 (%20)	2 (%13,3)	4 (%26,7)	6 (%40)	15 (%100)	
AKTİN	Resting	Derece	1	n (%)	1 (%16,7)	1 (%16,7)	1 (%16,7)	3 (%50)	6 (%100)	0,06
			2	n (%)	0 (%0)	1 (%20)	4 (%80)	0 (%0)	5 (%100)	
			3	n (%)	0 (%0)	3 (%75)	1 (%25)	0 (%0)	4 (%100)	
		Toplam		n (%)	1 (%6,7)	5 (%33,3)	6 (%40)	3 (%20)	15 (%100)	
	Proliferatif	Derece	1	n (%)	0%	2 (%33,3)	2 (%33,3)	2 (%33,3)	6 (%100)	0,29
			2	n (%)	0%	0 (%0)	2 (%40)	3 (%60)	5 (%100)	
			3	n (%)	0%	1 (%25)	3 (%75)	0 (%0)	4 (%100)	
		Toplam		n (%)	0%	3 (%20)	7 (%46,7)	5 (%33,3)	15 (%100)	
	Resting	Tip	Tubuler	n (%)	1 (%50)	1 (%50)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%100)	0,22
			Papiller	n (%)	0 (%0)	3 (%37,5)	4 (%50)	1 (%12,5)	8 (%100)	
			Kistik papiller	n (%)	0 (%0)	1 (%25)	1 (%25)	2 (%50)	4 (%100)	
			Tubulopapiller	n (%)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)	1 (%100)	
		Toplam		n (%)	1 (%6,7)	5 (%33,3)	6 (%40)	3 (%20)	15 (%100)	
	Proliferatif	Tip	Tubuler	n (%)	0%	0 (%0)	1 (%50)	1 (%50)	2 (%100)	0,81
			Papiller	n (%)	0%	2 (%25)	4 (%50)	2 (%25)	8 (%100)	
			Kistik papiller	n (%)	0%	1 (%25)	2 (%50)	1 (%25)	4 (%100)	
			Tubulopapiller	n (%)	0%	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	1 (%100)	
		Toplam		n (%)	0%	3 (%20)	7 (%46,7)	5 (%33,3)	15 (%100)	

3.4.3.2. p63 / Vimentin

Çizelge 3.57. Simple karsinomalarda, miyoepitel hücrelerinin tipleri ile dereceleri arasında ve simple karsinoma tipleri ile miyoepitel hücrelerinin tipleri arasında p63 / Vimentin belirteçleriyle boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.

SİMPLE KARSİNOMA										
					"- / +"				Toplam	p
					0	1	2	3		
P63	Resting	Derece	1	n (%)	2 (%33,3)	3 (%50)	0 (%0)	1 (%16,7)	6 (%100)	0,31
			2	n (%)	2 (%40)	1 (%20)	2 (%40)	0 (%0)	5 (%100)	
			3	n (%)	1 (%25)	3 (%75)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%100)	
		Toplam		n (%)	5 (%33,3)	7 (%46,7)	2 (%13,3)	1 (%6,7)	15 (%100)	
	Proliferatif	Derece	1	n (%)	1 (%16,7)	1 (%16,7)	2 (%33,3)	2 (%33,3)	6 (%100)	0,66
			2	n (%)	1 (%20)	1 (%20)	2 (%40)	1 (%20)	5 (%100)	
			3	n (%)	1 (%25)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%75)	4 (%100)	
		Toplam		n (%)	3 (%20)	2 (%13,3)	4 (%26,7)	6 (%40)	15 (%100)	
	Resting	Tip	Tubuler	n (%)	1 (%50)	1 (%50)	0 (%0)	0%	2 (%100)	0,428
			Papiller	n (%)	3 (%37,5)	3 (%37,5)	2 (%25)	0%	8 (%100)	
			Kistik papiller	n (%)	0 (%0)	3 (%75)	1 (%25)	0%	4 (%100)	
			Tubulopapiller	n (%)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	0%	1 (%100)	
		Toplam		n (%)	4 (%26,7)	7 (%46,7)	4 (%26,7)	0%	15 (%100)	
	Proliferatif	Tip	Tubuler	n (%)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%50)	1 (%50)	2 (%100)	0,403
			Papiller	n (%)	3 (%37,5)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%62,5)	8 (%100)	
			Kistik papiller	n (%)	0 (%0)	1 (%25)	1 (%25)	2 (%50)	4 (%100)	
			Tubulopapiller	n (%)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	1 (%100)	
		Toplam		n (%)	3 (%20)	1 (%6,7)	2 (%13,3)	9 (%60)	15 (%100)	
VİMENTİN	Resting	Derece	1	n (%)	5 (%83,3)	0 (%0)	1 (%16,7)	0%	6 (%100)	0,352
			2	n (%)	5 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0%	5 (%100)	
			3	n (%)	3 (%75)	1 (%25)	0 (%0)	0%	4 (%100)	
		Toplam		n (%)	13 (%86,7)	1 (%6,7)	1 (%6,7)	0%	15 (%100)	
	Proliferatif	Derece	1	n (%)	4 (%66,7)	0 (%0)	1 (%16,7)	1 (%16,7)	6 (%100)	0,39
			2	n (%)	4 (%80)	1 (%20)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%100)	
			3	n (%)	2 (%50)	2 (%50)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%100)	
		Toplam		n (%)	10 (%66,7)	3 (%20)	1 (%6,7)	1 (%6,7)	15 (%100)	
	Resting	Tip	Tubuler	n (%)	2 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0%	2 (%100)	0,014
			Papiller	n (%)	7 (%87,5)	1 (%12,5)	0 (%0)	0%	8 (%100)	
			Kistik papiller	n (%)	4 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0%	4 (%100)	
			Tubulopapiller	n (%)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	0%	1 (%100)	
		Toplam		n (%)	13 (%86,7)	1 (%6,7)	1 (%6,7)	0%	15 (%100)	
	Proliferatif	Tip	Tubuler	n (%)	2 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%100)	0,027
			Papiller	n (%)	6 (%75)	2 (%25)	0 (%0)	0 (%0)	8 (%100)	
			Kistik papiller	n (%)	2 (%50)	1 (%25)	1 (%25)	0 (%0)	4 (%100)	
			Tubulopapiller	n (%)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	1 (%100)	
		Toplam		n (%)	10 (%66,7)	3 (%20)	1 (%6,7)	1 (%6,7)	15 (%100)	

3.4.3.3. p63 / CK14

Çizelge 3.58. Simple karsinomalarda, miyoepitel hücrelerinin tipleri ile dereceleri arasında ve simple karsinoma tipleri ile miyoepitel hücrelerinin tipleri arasında p63 / CK14 belirteçleriyle boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.

SİMPLE KARSİNOMA										
					"- / +"				Toplam	p
					0	1	2	3		
P63	Resting	Derece	1	n (%)	3 (%50)	2 (%33,3)	1 (%16,7)	0%	6 (%100)	0,644
			2	n (%)	2 (%40)	1 (%20)	2 (%40)	0%	5 (%100)	
			3	n (%)	2 (%50)	2 (%50)	0 (%)	0%	4 (%100)	
			Toplam	n (%)	7 (%46,7)	5 (%33,3)	3 (%20)	0%	15 (%100)	
	Proliferatif	Derece	1	n (%)	1 (%16,7)	3 (%50)	2 (%33,3)	0 (%)	6 (%100)	0,16
			2	n (%)	1 (%20)	0 (%)	1 (%20)	3 (%60)	5 (%100)	
			3	n (%)	1 (%25)	1 (%25)	2 (%50)	0 (%)	4 (%100)	
			Toplam	n (%)	3 (%20)	4 (%26,7)	5 (%33,3)	3 (%20)	15 (%100)	
	Resting	Tip	Tubuler	n (%)	2 (%100)	0 (%)	0 (%)	0%	2 (%100)	0,131
			Papiller	n (%)	5 (%62,5)	1 (%12,5)	2 (%25)	0%	8 (%100)	
			Kistik papiller	n (%)	0 (%)	3 (%75)	1 (%25)	0%	4 (%100)	
			Tubulopapiller	n (%)	0 (%)	1 (%100)	0 (%)	0%	1 (%100)	
			Toplam	n (%)	7 (%46,7)	5 (%33,3)	3 (%20)	0%	15 (%100)	
	Proliferatif	Tip	Tubuler	n (%)	0 (%)	1 (%50)	0 (%)	1 (%50)	2 (%100)	0,618
			Papiller	n (%)	3 (%37,5)	2 (%25)	2 (%25)	1 (%12,5)	8 (%100)	
			Kistik papiller	n (%)	0 (%)	1 (%25)	2 (%50)	1 (%25)	4 (%100)	
			Tubulopapiller	n (%)	0 (%)	0 (%)	1 (%100)	0 (%)	1 (%100)	
			Toplam	n (%)	3 (%20)	4 (%26,7)	5 (%33,3)	3 (%20)	15 (%100)	
CK14	Resting	Derece	1	n (%)	2 (%33,3)	2 (%33,3)	2 (%33,3)	0%	6 (%100)	0,687
			2	n (%)	2 (%40)	1 (%20)	2 (%40)	0%	5 (%100)	
			3	n (%)	2 (%50)	2 (%50)	0 (%)	0%	4 (%100)	
			Toplam	n (%)	6 (%40)	5 (%33,3)	4 (%26,7)	0%	15 (%100)	
	Proliferatif	Derece	1	n (%)	1 (%16,7)	1 (%16,7)	3 (%50)	1 (%16,7)	6 (%100)	0,289
			2	n (%)	1 (%20)	1 (%20)	0 (%)	3 (%60)	5 (%100)	
			3	n (%)	1 (%25)	2 (%50)	0 (%)	1 (%25)	4 (%100)	
			Toplam	n (%)	3 (%20)	4 (%26,7)	3 (%20)	5 (%33,3)	15 (%100)	
	Resting	Tip	Tubuler	n (%)	1 (%50)	1 (%50)	0 (%)	0%	2 (%100)	0,618
			Papiller	n (%)	4 (%50)	2 (%25)	2 (%25)	0%	8 (%100)	
			Kistik papiller	n (%)	1 (%25)	2 (%50)	1 (%25)	0%	4 (%100)	
			Tubulopapiller	n (%)	0 (%)	0 (%)	1 (%100)	0%	1 (%100)	
			Toplam	n (%)	6 (%40)	5 (%33,3)	4 (%26,7)	0%	15 (%100)	
	Proliferatif	Tip	Tubuler	n (%)	0 (%)	1 (%50)	0 (%)	1 (%50)	2 (%100)	0,644
			Papiller	n (%)	2 (%25)	2 (%25)	1 (%12,5)	3 (%37,5)	8 (%100)	
			Kistik papiller	n (%)	1 (%25)	1 (%25)	2 (%50)	0 (%)	4 (%100)	
			Tubulopapiller	n (%)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	1 (%100)	1 (%100)	
			Toplam	n (%)	3 (%20)	4 (%26,7)	3 (%20)	5 (%33,3)	15 (%100)	

3.4.3.4. p63 / CK8

Çizelge 3.59. Simple karsinomalarda, miyoepitel hücrelerinin tipleri ile dereceleri arasında ve simple karsinoma tipleri ile miyoepitel hücrelerinin tipleri arasında p63 / CK8 belirteçleriyle boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.

SİMPLE KARSİNOMA (P63)									
				"- / +"				Toplam	p
				0	1	2	3		
Resting	Derece	1	n (%)	2 (%33,3)	3 (%50)	1 (%16,7)	0%	6 (%100)	0,486
		2	n (%)	2 (%40)	1 (%20)	2 (%40)	0%	5 (%100)	
		3	n (%)	1 (%25)	3 (%75)	0 (%0)	0%	4 (%100)	
	Toplam		n (%)	5 (%33,3)	7 (%46,7)	3 (%20)	0%	15 (%100)	
Proliferatif	Derece	1	n (%)	1 (%16,7)	2 (%33,3)	3 (%50)	0 (%0)	6 (%100)	0,35
		2	n (%)	1 (%20)	0 (%0)	3 (%60)	1 (%20)	5 (%100)	
		3	n (%)	1 (%25)	0 (%0)	1 (%25)	2 (%50)	4 (%100)	
	Toplam		n (%)	3 (%20)	2 (%13,3)	7 (%46,7)	3 (%20)	15 (%100)	
Resting	Tip	Tubuler	n (%)	2 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0%	2 (%100)	0,277
		Papiller	n (%)	3 (%37,5)	3 (%37,5)	2 (%25)	0%	8 (%100)	
		Kistik papiller	n (%)	0 (%0)	3 (%75)	1 (%25)	0%	4 (%100)	
		Tubulopapiller	n (%)	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)	0%	1 (%100)	
	Toplam		n (%)	5 (%33,3)	7 (%46,7)	3 (%20)	0%	15 (%100)	
Proliferatif	Tip	Tubuler	n (%)	0 (%0)	1 (%50)	1 (%50)	0 (%0)	2 (%100)	0,163
		Papiller	n (%)	3 (%37,5)	1 (%12,5)	1 (%12,5)	3 (%37,5)	8 (%100)	
		Kistik papiller	n (%)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%100)	0 (%0)	4 (%100)	
		Tubulopapiller	n (%)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)	1 (%100)	
	Toplam		n (%)	3 (%20)	2 (%13,3)	7 (%46,7)	3 (%20)	15 (%100)	

3.4.3.5. p63 / CK19

Çizelge 3.60. Simple karsinomalarda, miyoepitel hücrelerinin tipleri ile dereceleri arasında ve simple karsinoma tipleri ile miyoepitel hücrelerinin tipleri arasında p63 / CK19 belirteçleriyle boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.

SİMPLE KARSİNOMA (P63)									
				"- / +"				Toplam	p
				0	1	2	3		
Resting	Derece	1	n (%)	2 (%33,3)	3 (%50)	1 (%16,7)	(%0)	6 (%100)	0,486
		2	n (%)	2 (%40)	1 (%20)	2 (%40)	(%0)	5 (%100)	
		3	n (%)	1 (%25)	3 (%75)	0 (%0)	(%0)	4 (%100)	
	Toplam		n (%)	5 (%33,3)	7 (%46,7)	3 (%20)	(%0)	15 (%100)	
Proliferatif	Derece	1	n (%)	1 (%16,7)	2 (%33,3)	3 (%50)	0 (%0)	6 (%100)	0,502
		2	n (%)	1 (%20)	0 (%0)	3 (%60)	1 (%20)	5 (%100)	
		3	n (%)	1 (%25)	0 (%0)	3 (%75)	0 (%0)	4 (%100)	
	Toplam		n (%)	3 (%20)	2 (%13,3)	9 (%60)	1 (%6,7)	15 (%100)	
Resting	Tip	Tubuler	n (%)	2 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	(%0)	2 (%100)	0,277
		Papiller	n (%)	3 (%37,5)	3 (%37,5)	2 (%25)	(%0)	8 (%100)	
		Kistik papiller	n (%)	0 (%0)	3 (%75)	1 (%25)	(%0)	4 (%100)	
		Tubulopapiller	n (%)	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)	(%0)	1 (%100)	
	Toplam		n (%)	5 (%33,3)	7 (%46,7)	3 (%20)	(%0)	15 (%100)	
Proliferatif	Tip	Tubuler	n (%)	0 (%0)	1 (%50)	1 (%50)	0 (%0)	2 (%100)	0,511
		Papiller	n (%)	3 (%37,5)	1 (%12,5)	3 (%37,5)	1 (%12,5)	8 (%100)	
		Kistik papiller	n (%)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%100)	0 (%0)	4 (%100)	
		Tubulopapiller	n (%)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)	1 (%100)	
	Toplam		n (%)	3 (%20)	2 (%13,3)	9 (%60)	1 (%6,7)	15 (%100)	

3.4.3.6. BMP6

Çizelge 3.61. Simple karsinoma tipleri arasında BMP6 belirteciyle boyanma şiddetlerinin tanımlayıcı istatistikleri.

Simple Karsinoma						
			"-/+"		Toplam	p
			0	1		
Tür	Tubuler	n (%)	1 (%50)	1 (%50)	2 (%100)	0,230
	Papiller	n (%)	7 (%87,5)	1 (%12,5)	8 (%100)	
	Kistik papiller	n (%)	2 (%50)	2 (%50)	4 (%100)	
	Tubulopapiller	n (%)	0 (%0)	1 (%100)	1 (%100)	
Toplam		n (%)	10 (%66,7)	5 (%33,3)	15 (%100)	

4. TARTIŞMA

Meme tümörleri, dişi köpeklerde sıklıkla görülen ve morfolojik olarak belirgin epitel ve/veya miyoepitel proliferasyonu ile kıkırdak ve kemik doku dahil ektopik mezenşimal doku formasyonlarını içeren iyi ve/veya kötü huylu tümörlerdir (Akiyoshi ve ark., 2004; Hampe ve Misdorp, 1974; Misdorp ve ark., 1999; Moulton, 1990 ve Tateyama ve ark., 2001).

Köpeklerde meme tümörleri, deri tümörlerinden sonra en sık rastlanılan tümörlerdir (Moulton, 1990). Hayvanlarda meme tümörlerinin oluşum sürecinde yaş, ırk, beslenme, obezite ve hormonlar oldukça önemli faktörler olmasına rağmen, meme tümörlerinin etiyojisi hala tam olarak bilinmemektedir.

Meme tümörleri özellikle 2 yaşın altındaki köpeklerde nadir olarak görüldüğü, 6-9. yaşlarda belirgin olarak arttığı; olguların çoğunlukla % 75-90'ının 6-15 yaşlar arasında görüldüğü belirtilmiştir (Atalay Vural ve Aydın, 2001; Im ve ark., 2014; Moulton, 1990; Sontas ve ark, 2009 ve Zatloukal ve ark., 2005). Moulton ve ark. (1970) 6 yaş ve üzerini 'Kanser Yaşı' olarak tanımlamışlar ve 10-11 yaşlarından sonra tümörle karşılaşma oranının azaldığına dikkat çekmişlerdir. Kaynaklarda belirtilen 6-15 yaş aralığı oldukça geniş bir aralıktır. Bu çalışmada meme tümörüyle sıklıkla 9-12 yaş aralığında (%45,31) karşılaşıldı. Son yıllara ait yerli ve yabancı kaynaklarda belirtilen yaş aralıkları değerlendirildiğinde kanser yaşını 9-12 olarak yeniden düzenlemek gerektiği düşünülmektedir. Bunun nedeni olarak, sahihsiz köpeklere göre yaşam koşulları iyileşen sahipli ev köpeklerinin belirgin olarak artması, hayvan sahiplerinin net olarak yaş ifade etmesi, yaş aralığını daraltmaktadır.

Herhangi bir coğrafik farklılığın meme tümörünün gelişimde bir önemi yoktur (Moulton ve ark., 1970). Meme tümörlerinde ırk predispozisyonu olmamakla birlikte sıklıkla av ve spor amaçlı yetiştirilen Puanter, İngiliz Setter, Retriever, Spaniel Cocker, Boston Terrier ve Daschund gibi orta/büyük ırkların yanı sıra (Karayannoppoulo ve ark., 1989 ve Moulton, 1990), bazı ülkelerde Shih Tzu, Yorkshire Terrier, Maltese,

Poodle gibi (Im ve ark., 2014) küçük cüsseli hayvanlarda görüldüğü bildirilmiştir. Bazı araştırmacılarda (Pena ve ark., 2013) ırk belirtmeksizin hayvanların cüssesine bakarak meme tümörlerinin küçük cüsseli hayvanlarda daha sık görüldüğünü söylemişlerdir. Türkiye’de bu konuda yapılan bir çalışmada da (Atalay Vural ve Aydın, 2001) en çok etkilenen ırklar sırasıyla Poodle, Terrier, Kurt köpeği ve Pinscher olduğu kaydedilmiştir. Tüm bu çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde ise ülkelere göre ırk predispozisyonunun değiştiği görülmüştür. Bazı ülkelerde (Güney Kore, Alaska gibi) o yöreye özgü ırklar tercih edilirken, bazılarında ise evde bakım kolaylığı ön plana çıkarak küçük veya av, spor veya koruyucu amaçlı yetiştirilen büyük ırk özelliğine göre tercih yapılmaktadır. Bundan dolayıdır ki meme tümörlerinde ırk predispozisyonu kesin sınırlar çerçevesinde belirtilememektedir. Ülkemizde de evde kolaylıkla beslenen küçük ırk köpekler çoğunlukta olduğundan, çalışmamızda da olguların yarısını (%50) Terrier ırkı köpeklerin oluşturduğu dikkati çekmiştir. İkinci sırada ise bunu melez ırk (%12,5) takip etmektedir.

Malign karakterde meme tümörlerine sıklıkla; Cocker Spaniel ve melez ırklarında rastlanılmıştır (Im ve ark., 2014). Çalışmada %100’e yakın (95/101) Terrier ırkında saptanırken, Cocker ve melez ırklarda %100 malign tipte tümörler tespit edildi. Ancak Cocker ve melez ırklarında bu oran her ne kadar yüksek görülse de bu ırklara ait materyal sayısının azlığı (n:6 ve n:8) göz ardı edilmemelidir. Benign tümörlerle ise daha az sıklıkla (%7.2) karşılaşmıştır.

Meme tümörlerine, dişilerde kısırlaştırılmamış olanların kısırlaştırılmış olanlara göre ve dişilerde erkeklere oranla daha fazla rastlanıldığı belirtilmiştir (Atalay Vural ve Aydın, 2001; Im ve ark., 2014; Moulton ve ark., 1970; Moulton, 1990 ve Pena ve ark., 2013). Araştırmacılar; adenomaların ve karsinomaların kısırlaştırılmış dişi köpeklerde; benign mikst tümörlerin ise kısırlaştırılmamış dişi köpeklerde daha fazla görüldüğünü saptamışlardır (Moulton ve ark., 1970). Çalışmada incelenen köpeklerin hepsi dişiydi ve hiçbirisi önceden kısırlaştırılmamıştı. Aksine bu hayvanların 27 adedinde hormonal etkilerden dolayı meme tümörü operasyonu ile birlikte eş zamanlı kısırlaştırma gerçekleştirilmiştir. Bu sürecin devamında, hayvanlarda herhangi bir nüks veya yeni tümör oluşumuna rastlanmamıştır. Ayrıca bu hayvanların birçoğu 5

veya üzeri siklus dönemini geçirmiştir. Köpeklerde 3. sikluslarından sonra meme tümörü ile karşılaşılma riskinin %50 oranında artmaktadır. Bu yüzden kısırlaştırmanın erken yapılması, ileride şekillenebilecek meme tümörü riskini azalttığı ve/veya dişi genital organ hastalıklarını büyük ölçüde engellediği düşünülmektedir.

Çalışmalarda şekillenen meme tümörünün karakteri ile lokalizasyonu arasında bağlantı bulunduğu tümörlerin 3., 4. ve 5. loblarda sıklıkla şekillendiği ve diğer loblardakilere göre daha fazla malign özellik taşıdığına ve sağ ile sol loblarda lokalizasyon açısından bir fark olmadığına dikkat çekilmiştir (Atalay Vural ve Aydın, 2001; Im ve ark., 2014 ve Sontas ve ark., 2009). Bu çalışmada sol meme zincirinde (n:89), sağ meme zincirine (n:76) göre daha fazla tümörle karşılaşmıştır ancak aralarındaki farkın az olmasından dolayı iki zincir arasında tümör lokalizasyonu açısından anlamlı bir farkın bulunduğu düşünülmemektedir.

Tümörlerin sıklıkla dış görünüşleri benign/malign olmalarına ilişkin ipuçları verebilmektedir. Boyutları küçük olanların büyük olanlardan daha benign olduğu ileri sürülmüştür (Sorenmo ve ark., 2009). Benign tümörler daha çok deri altında hareketli, yavaş büyüyen, sınırları belirgin, yangı belirtileri göstermeyen bir görünümdeyken, malign tümörler sınırları belirsiz, yangılı, üzerindeki deriye yapışık ve genellikle deri ülserlidir (Moulton, 1990). Çalışmada makroskopik incelemelerde bu özellikler dikkate alınarak kitleler değerlendirilmiş, kabaca malign veya benign diye yorumda bulunulmuştur. Mikroskopik inceleme sonuçları ile bu yorumlar karşılaştırılınca da genellikle malign teşhisi konulanlarda uyumlu sonuç verirken, bazı olgularda da klinikte tespit edilememiş, oldukça küçük (toplu iğne başı büyüklüğünde) kitlelere mikroskopik olarak malign teşhisi koyulmuştur. Bilhassa bu noktada sahipli hayvanlarda kitlelerin daha erken fark edilmesi göz ardı edilmemelidir. Dolayısıyla tümör büyüklüğü ile benign/malign olması arasında doğru orantının olduğu düşünülmemektedir.

Atalay Vural ve Aydın (2001) çalışmalarında tümörlerin % 28.8'nin benign, % 71.2'sinin de malign özellikler gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bu tümörlerin % 50-65'inin mikst tümör, % 25-40'ının karsinoma, geriye kalanlarının da hiperplazi,

adenoma ve miyoepitelyoma yapısında olduğunu belirtmişlerdir (Atalay Vural ve Aydın, 2001; Moulton, 1990 ve Sontas ve ark., 2009). Bu çalışmada sırasıyla karsinosarkoma (%69,1), simple karsinoma (%13,3) ve benign mikst tümörlerle (%4,2) karşılaşıldığı saptanmıştır. Bu çalışmada %7,2 benign ve %92,8'nin malign tümör olduğu dikkati çekmiştir. Malign tümörlerinde %23,1'i karsinoma ve %69,7'si sarkomalardan oluşmuştur. Karsinomalarda %13,3 ile simple karsinomalar, sarkomalarda ise %69,1 ile karsinosarkomalar çoğunlukta olduğu görülmüştür. Genel olarak bakıldığında ise mikst tümörlerle karşılaşılma oranı %73,3'tür. Bu oran önceki çalışmalara oranla (Atalay Vural ve Aydın, 2001; Im ve ark., 2014; Moulton, 1990 ve Sontas ve ark., 2009) mikst tümörlerle daha fazla karşılaşıldığını göstermektedir. Özellikle bu çalışmada benign tümörlerde giderek azalmanın olması ve karsinosarkomalarda ki belirgin artış oldukça düşündürücüdür. Tümörün gelişme hızıyla doğru orantılı olarak kullanılan kimyasallar, hormonlar, beslenme şekli (hazır gıdalar, mamalar) ve daha birçok etkenin en şiddetli tümör çeşidi olan karsinosarkomaların gelişimindeki etkisi göz ardı edilmemesi düşünülmektedir.

Benign ve malign tümörlerin histolojileri hakkında çeşitli hipotezler sunulmuştur. Moulton ve ark., (1970; 1986) erken dönemde karsinoma tanısı konulan köpeklerde, eş zamanlı olarak benign tümörlerle karşılaşıldığını söylemişlerdir. Bender ve ark., (1984) ise benign meme tümörlü köpeklerde ilerleyen dönemlerde malign tümör gelişme riskinin çok daha fazla olduğuna dikkat çekmişlerdir. Sorenmo ve ark., (2009), malign tümörlü ve in situ karsinomalı köpeklerin benign tümörlü köpeklere göre daha fazla diğer meme bezlerinde yeni tümörler gelişebileceğini vurgulamışlardır. Gilbertson ve ark., (1983) ise malign meme tümörlü köpekler özellikle devamında diğer meme loblarında yeni karsinomaların gelişmesinde daha yatkın olduklarını ileri sürmüşlerdir. Benzer bir çalışmada hayvanların yaklaşık %50'sinde birden fazla kitlenin bulunduğu dikkati çekmişlerdir ve köpeklerde aynı ya da farklı meme loblarında iki veya daha fazla değişik tümörün birlikte görülebileceği bildirilmiştir (Im ve ark., 2014). Nitekim yapılan bir çalışmada 90 adet dişi köpekte 296 adet tümör saptanmış ve bunların içerisinde 60 köpekte (yaklaşık %67) birden fazla tümörün görüldüğü saptanmıştır (Sorenmo ve ark., 2009). Beagle

kolonilerinde yapılan çalışmalarda bu tarz eş zamanlı çok sayıda tümörle karşılaşmıştır (Benjamin ve ark., 1999 ve Moulton ve ark., 1986). Bu tümörler sıklıkla değişen büyüklüklerde ve değişen histopatolojilere sahiptir. Pena ve ark. (2013); aynı hayvanda (n:6) 3 veya daha fazla malign tümörle karşılaştıklarını bildirmişlerdir. Aynı zamanda, köpeklerde unilateral kitlelerin bilateral kitlelerden daha fazla görüldüğünü saptamıştır (Im ve ark., 2014). Çalışmada 64 hayvanda 165 adet tümör saptanmıştır. Bu 64 hayvanın 23'ünde (%35,94) meme zincirlerinde birden fazla tümör görülmüştür. Birçok tümörün büyüklüğü ve karakteri birbirinden farklı olup heterojenite göstermişlerdir. Aynı meme lobunda hem papiller tip, hem de kistik papiller tip simple karsinomayla karşılaşmış ve bunlara farklı meme loblarında karsinosarkoma eşlik etmiştir. Her meme lobunun birbirinden ayrı lenfatik sisteme sahip olduğu bilinmektedir. Ayrıca her bir meme lobunun anatomik olarak kendi lenfatik sistemi diğerlerinden bağımsız olduğundan, tümör gelişimi her bir meme bezinde histopatolojik olarak farklı olabilmektedir. Bundan dolayı; bir hayvanda hem benign, hem de malign meme tümörüyle karşılaşılabilir ve karşılaşılan her bir tümör diğerlerinden bağımsız olarak değerlendirilmektedir. Önceki çalışmalarda (Im ve ark. 2014 ve Sorenmo ve ark., 2009) dikkate alındığında birden fazla sayıda tümörlerin %50'nin üzerinde ortaya çıktığı görülmektedir. Bu çalışmada bu oran % 35'lerde kalarak daha düşük bir oran sergilemiştir.

Mikroskopik incelemelerde histolojik derecelendirilme sisteminin uygulanması; tümörün sınıflandırılmasına ve prognozuna yardımcı olabilir. Çeşitli derecelendirmeler olmakla birlikte, Elston ve Ellis'in derecelendirme sistemi (Elston, 1987) insanlarda meme tümörlerinde çoğunlukla simple ve in situ karsinomaların sınıflandırılmasında kullanılmaktadır. Im ve ark. (2014), inceledikleri simple karsinomaların çoğunun 1. ve 2. derece olduğunu teşhis etmişler ve benign mikst tümörle karsinosarkomaları derecelendirmemişlerdir. Pena ve ark. (2013); köpeklerde sıklıkla kompleks ve mikst malign meme tümörünün şekillendiğini belirterek; miyoepitelyal proliferasyon ya da mezenşimal alanları içeren kısımların günümüzde mevcut derecelendirme ölçütleri arasında bulunmadığını belirtmişlerdir. Bununla birlikte, bu alanların belirlenerek bu kısımlar için uniform kriterlerin kullanılmasının

zorunlu olduğuna dikkat çekmişlerdir. Diğer taraftan insanların aksine özellikle kompleks ve mikst köpek meme tümörlerinde tanıda miyoepitel hücrelerinin varlığı ya da yokluğu önemli kabul edilmiştir (Gama ve ark., 2003, Moulton, 1990 ve Pena ve ark., 2013) ve tümörlerin derecelendirilmesinde etkin olarak bu hücreler kullanılmıştır (Pena ve ark., 2013). Miyoepitel hücrelerinin yanı sıra tubul formasyonu, çekirdek pleomorfizmi ve mitozu da değerlendirmişlerdir (Pena ve ark., 2013). Bu çalışmada incelenen tümörlerin büyük bir kısmı mikst tümörlerdi. Pena ve ark. (2013), belirttiği üzere özellikle metaplazik alanlar tümörde heterojeniteyi arttırmaktadır. Çalışmada da bu nedenle, benign mikst tümörler ve karsinosarkomalar benzeri gerekçelerden dolayı derecelendirmenin dışında tutulmuş ve sadece simple karsinomalar üzerinde derecelendirmeler yapılmıştır. Derecelendirilen simple karsinomaların alt tiplerinin sayıları birbirinden farklı ve az miktarda [tubuler tip (n:2), tubulopapiller tip (n:1), papiller tip (8) ve kistik papiller tip (n:4)] olduğundan derecelendirmeler arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Ancak tarafımızca meme tümörü derecelendirilmesinin uygulanmaya başlanması, devam edecek diğer çalışmalara olumlu katkı sağlayacaktır. Diğer taraftan klinik bölümleri içinde özellikle tedavi protokolünün belirlenmesinde yararlı olunacak bir adım atılmıştır. Tümörlerin operasyonla uzaklaştırılmasından sonra yeni bir operasyona ya da kemoterapiye gereksinim olup olmayacağını, hayvanın yaşam süreci içerisinde kan çizelgesi ve radyografilerle takibinin yapılıp yapılmayacağına karar verilmesi açısından klinisyenlere, tedavi ve tümörün prognozu hakkında bilgi verdiği için oldukça önemlidir. Çünkü hayvanlarda uygulanmaya başlanan kemoterapik ajanları seçiminde ve/veya diğer tedavi alternatifleri açısından önemli bir bilgi vermektedir.

İstatistiksel analizler köpeklerde malign meme tümörlerinin nüks etme riskinin, benign olanlara oranla 13 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir (Muhammadnejad ve ark., 2012). Bilhassa solid karsinoma, simple karsinoma, spindle karsinoma ve karsinosarkomalarda nüks ve/veya lenf yumrusuna ya da akciğerlere metastazları bildirilmiştir (Pena ve ark., 2013; Rasotto ve ark., 2017 ve Vos ve ark., 1993b). Bu çalışmada malign tümörlere (%92,8) özellikle de karsinosarkomalara (%69,1), benign

tümörlere (%7,2) göre daha çok rastlanmıştır. Bunların da % 13,16'sında da lenf düğümü metastazı fark edilmiştir. Olguların büyük bir kısmında tek/çift taraflı radikal mastektomi yapılmasının metastaz oranının düşük olmasında önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Ancak zincir alma şeklinde uygulanan mastektomilerde operasyon alanının geniş olması, iyileşme süreci ve enfeksiyon açısından zaman zaman sorunlar yaratabileceği de göz ardı edilmemelidir.

Meme tümörlerinin sınıflandırılmasında en önemli rol oynayan hücreler miyoepitel hücreleridir ve bunlardan ilk kez Peyron (1924) bahsetmiştir. Daha sonraki yıllarda Cotchin (1958), epitel hücresi olmayan ancak pozisyonu, morfolojisi, boyanma özellikleri ve alkalın fosfotaz aktivitesi ile birebir miyoepitel hücreleri ile örtüşen hücreleri tanımlamış ve bunlara bazal membranla luminal hücreleri arasında bulunduklarından '*araya giren hücre*' (*interposed cell*) adını vermiştir.

Miyoepitel hücrelerinin stromada yer alanları kolaylıkla tanımlanırken, luminal hücreler ile bazal membran arasındakileri saptamak güçtür. Son dönemlerde tanıyı kolaylaştırmak ve bu tür tanımlanması zor mikst tümörlere eşlik eden epitelyal ve mezenşimal dokuların açığa çıkarılması için immunohistokimyasal boyamalardan faydalanılmaktadır (Bertagnolli ve ark., 2009; Destexhe ve ark., 1993; Gama ve ark., 2003; Los Monteros ve ark., 2005; Milli ve ark., 2000 ve Vural ve ark., 2009). İmmunohistokimyasal boyamalarda kullanılan çok sayıda belirteç olmasına rağmen ağırlıklı olarak epitelyal hücrelerin demonstrasyonu için E-cadherin, CK 7, 8, 18, 19 belirteçleri; miyoepitelyal hücreler için pozitiflik gösteren p63, CK 5/6, 14, 17 aktin, vimentin, calponin, maspin belirteçleri; kemik ve kıkırdak hücreleri içinse BMP6 gibi belirteçler kullanılmaktadır. Bu çalışmada da maddi imkanlar dahilinde amaca uygun en spesifik belirteçler (aktin, vimentin, p63, CK8, CK19, CK14, BMP6) temin edilerek immunohistokimyasal boyamalar yapılmış ve miyoepitel hücrelerinin tiplendirilmesi gerçekleştirilmiştir.

Köpek meme tümörlerinin biyolojisi ve heterojenitesine ilgili pek çok bilgi olmasına rağmen bilhassa mikst tümörlerin yapısında belirgin olarak saptanan mikst dokunun varlığına ilgili birbirinden farklı yorumlar bulunmaktadır. Günümüzde

özellikle mikst tümörlerin yapısında yer alan EMT’de ciddi önem taşıdığı düşünülen miyoepitel hücreleri üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Tüm çalışmalarda ortak amaç dönüşümün nasıl olduğunun saptanmasıdır. Bu anlamda araştırmacılar iki gruba ayrılmıştır. Bir grup araştırmacılar tümöre eşlik eden mikst yapının epitel hücrelerinin ya da stromal bağ doku hücrelerinin veya bazal epitel hücrelerinin (miyoepitel hücreleri) metaplaziye uğramasıyla oluştuğunu ileri sürmüşlerdir (Beha ve ark., 2012; Destexhe ve ark., 1993; Fowler ve ark., 1974; Griffey ve ark., 1993; Los Monteros ve ark., 2002; Misdorp ve ark., 1999; Moulton, 1970; Tateyama ve ark., 2001 ve Vos ve ark., 1993a).

Diğer grup ise *Çarpışma; Kombinasyon ve Dönüşüm veya Metaplazi Teorileri* şeklinde dönüşümü değerlendirmişlerdir (Hellmén, 2005 ve Lien ve ark., 2004). Bunlardan; “*Çarpışma Teorisi*”nde birbirinden bağımsız aynı ve/veya farklı orjinli (biklonal) iki farklı tümör birbirine yakın yerleşim göstermektedir. Nadir olarak gözlenen çarpışma teorisine ilgili bir örnek son yıllarda insanda meme tümöründe bildirilmiştir. Patolojik değerlendirmede aynı kitlede birbiriyle komşu olarak seyreden invaziv duktal karsinoma ile mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoma (MALT)’yı bir arada göstermişlerdir (Susnik ve ark., 2004). “*Kombinasyon Teorisi*”nde bu hücrelerin kök hücrelerinden köken aldığı belirtilmektedir. Bu tümörlerin genel özelliği monoklonal olmalarıdır. Bundan dolayı hem monofazik, hem de bifazik meme tümörlerin oluşumuna açıklayıcı bir model olarak sunulmaktadır. Nitekim son dönemlerde meme tümörü oluşumunda kök hücrelerin rolüne ilgili araştırmalar gittikçe artmaktadır. Teixeira ve ark., (1998) yaptıkları sitogenetik çalışmada insan meme karsinosarkomalarının hem bifazik olduğunu, hem de bu tümörlerin tek bir hücre orijinli olduğunu ve karsinosarkomaların kök hücreden köken aldığını ileri sürmüşlerdir. Aynı zamanda tek bir hücre orijinliği “*Dönüşüm veya Metaplazi Teorisi*”yle de desteklenebilmektedir (Gama ve ark., 2003; Hellmén, 2005; Los Monteros ve ark., 2002 ve Reis-Filho ve Schmitt, 2003). Nitekim bu teoride transdiferansiasyon veya metaplazi tarafından miyoepitel/bazal hücrelerinin fenotiplerinde değişikliklerin olduğundan bahsedilmektedir. Bu tümörler de monoklonaldır. Hem monofazik, hem de bifazik tümörlerin oluşumuna açıklayıcı bir

model olmaktadır. “Dönüşüm veya metaplazi teorisi”ni destekleyenler oldukça fazladır. Veteriner hekimlikte özellikle sarkomaların yanı sıra mikst tümörlerin mezenşimal kısmının miyoepitel hücrelerinden köken aldığı düşünülmele birlikte bu hipoteze ait kesin kanıtlar bulunmamaktadır (Hellmén, 2005). Miyoepitel hücrelerinde bulunan *calponin*’in immunlokalizasyonu ve mikst tümörlerde kondroblastlara geçişleri mikst meme tümörlerinde miyoepitel hücrelerinin bir rolü olduğunu düşündürmekle birlikte *calponin*, miyofibroblastları da boyadığından spesifik bir miyoepitel belirteci olarak kabul edilmemektedir (Los Monteros ve ark., 2002). Reis-Filho ve Schmitt (2003), meme sarkomatoid/metaplastik karsinomu ile ilgili yaptıkları bir çalışmada, p63 salınımının varlığına ve önemine işaret etmişlerdir. Köpeklerde de bulunan ve insanlarla benzeri sonuçlar veren p63 belirteci, insanlarda memenin mono ve bifazik sarkomatoid/metaplastik karsinomalarında spindle ve epiteloid neoplazik hücrelerin çekirdeklerinde bulunmuştur (Gama ve ark., 2003). Bu hücrelerin büyük kısmı aynı zamanda sitokeratinlerle de reaksiyon vermiştir. Stromal hücreler, fibroblastlar ve miyofibroblastlar p63 salınımı göstermediğinden en iyi miyoepitel belirteci olarak kabul edilebilmektedir (Reis-Filho ve ark., 2003). Bunların dışında BMP6’nda bu dönüşümde etkili olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır (Tateyama ve ark., 2001). BMP’lerin salınımının kondroid bölgelerde en belirgin olduğu ve bu tümörlerde kondrogenezis üzerinde BMP6’nın varlığı gösterilmiştir (Akiyoshi ve ark., 2004). Tüm bu teoriler ve hipotezler göz önüne alındığında bu çalışmada özellikle immunohistokimyasal boyama sonuçları dikkate alındığında miyoepitel hücrelerinin metaplaziye uğraması hipotezi ile “dönüşüm/metaplazi teorisi”ni destekler nitelikte olduğu görülmüştür.

Kompleks ve mikst tümörlerde, mezenşimal elementlerin orijinleri ve miyoepitel hücrelerinin suprabazal (resting ve proliferatif tip), stellate ve spindle tiplerinden hangisinin, insan ve köpek meme tümörlerinde daha aktif rol oynadığı ise henüz tam olarak açıklanamamıştır. Üstelik mezenşimal dokuya yönelik metaplazik değişiklerde miyoepitel hücrelerinin rol oynadığı düşünülmesine rağmen tam olarak aydınlatılamayan noktalar bulunmaktadır (Sopel, 2010 ve Sorenmo ve ark., 2011)

Epitelyal mezenşimal dönüşüm; epitel hücrelerinin epitelyal özelliklerini kaybettikleri ve mezenşimal özellik kazandıkları bir süreçtir. Bu mekanizma çoğunlukla meme tümörlerinde şekillenmektedir. Bu süreçte *cadherin* gibi adezyon moleküllerinin ve luminal sitokeratinlerin miktarları azalır. Buna karşılık hücrede bazal sitokeratinler, TGF- β , aktin ve vimentin artar. Bunların artması sonucu göç kolaylaşır ve malign hücreler kolayca metastaz yaparlar (Moustakas ve Heldin, 2014; Vora ve ark., 2009 ve Yoshida ve ark., 2013). Meme kanserlerinde sitokeratin kaybı ile vimentinin aşırı salınımının, invazyon gücünü arttırdığı ileri sürülmüştür (Vora ve ark., 2009 ve Yamashita ve ark., 2013). Bu çalışmada karsinosarkoma tanısı konulmuş sadece beş adet meme tümöründe metastazla karşılaşıldı. Tek tek bu tümörler vimentin artışı yönünden incelendiğinde, 4'ünün vimentinle şiddetli boyandığı, CK19 ile boyanma şiddetinin azaldığı tespit edildi. Bu sonuçlar EMT'yi her ne kadar doğrulayabilir ve savunulabilir gösterse de olguların büyük bir kısmı henüz metastaz yapmadan operasyona alınmış olma durumunu da düşündürmektedir. Bu açıdan erken teşhisin oldukça önemli olduğunun altını bir kez daha çizmek gerekir. Ayrıca metastatik kabiliyetin ve göç özelliğinin EMT'nin en son noktası olduğu unutulmamalıdır.

Çalışmada benign ve malign tümörlerde çeşitli belirteçlerden faydalanılarak miyoepitel hücrelerinin her bir belirteçle tekli ve ikili immunohistokimyasal boyamalar aracılığıyla varlığı ve EMT dönüşümü araştırılmıştır. Böylece, ikili boyamalarda kullanılan belirteçler hem epitelyal hem de mezenşimal özelliği taşıyacak şekilde eşleştirilmiştir.

Bu eşleştirmelerden **p63/Aktin** ile yapılan boyamalarda bazı araştırmacılar proliferatif miyoepitel hücrelerinin tamamı ile spindle ve stellate hücrelerin p63'le boyandığını ileri sürerken (Damasceno ve ark., 2014); bazıları da p63 ve aktin pozitifliğinin azaldığını belirtmişlerdir (Bertagnolli ve ark., 2009; Gama ve ark., 2003 ve Ramalho ve ark., 2006). Osteoblastların aksine kondroblastlar p63 ve aktinle hafif; kondrositler ise p63 ve aktinle genel olarak pozitif reaksiyon vermektedir (Damasceno ve ark., 2014 ve Destexhe ve ark., 1993). Ancak aktinin aynı zamanda stromal miyofibroblastları da boyaması dezavantajdır (Los Monteros ve ark., 2002). Bu

nedenle stromada bulunan miyofibroblastlar çalışmada değerlendirilmeye alınmamıştır. Beha ve ark. (2012), miyoepitel hücrelerinin tiplerine göre immunohistokimyasal boyanma özelliklerini araştırmışlardır. Buna göre p63 ve aktin ile tüm suprabazal hücrelerin, ancak aktinle sadece spindle hücrelerin boyandığını tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada her iki belirtecin (p63/aktin) miyoepitel ve embriyonal bağ doku hücrelerini boyadığı görülmüştür. Nadiren de kıkırdak ve osteoid/kemik dokuda pozitiflik verdikleri tespit edilmiştir. Hiçbir tümör tipinde epitel hücreleri p63 ve aktinle pozitiflik tespit edilmemiştir.

Benign mikst tümörlerde; Çeşitli çalışmalarda (Gama ve ark., 2003 ve Vos ve ark., 1993a) bu belirteçlerle ne epitel ne de mezenşimal dokuda bir reaksiyon saptanmadığı ifade edilmesine rağmen bu çalışmada sadece bir olguda kıkırdak dokusunun aktin ile hafif şiddette boyandığı gözlenmiştir. Tüm epitel ve embriyonal bağ doku çevresinde yer alan miyoepitel hücrelerinin pozitif olduğu (1 olgu hariç) fark edilmiştir. Ancak pozitifliğin metaplazik alanlar çevresinde bulunan miyoepitel hücrelerinde azaldığı dikkati çekmiştir.

Ayrıca resting ve proliferatif tip miyoepitel hücrelerinin, spindle ve stellate hücrelerine göre daha şiddetli boyandığı gözlenmiştir. Çalışmada pek çok araştırma ile uyumlu olarak (Destexhe ve ark., 1993 ve Gama ve ark., 2003) suprabazal hücrelerinde şiddetli boyanma saptanmıştır ancak proliferatif tiplerin restinglere göre daha fazla boyandığı dikkati çekmiştir. Ayrıca stellate hücrelerde sadece aktinle boyanma tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda spindle ve stellate hücreler aktinle boyanmamıştır (Destexhe ve ark., 1993; Tateyama ve ark., 2001 ve Vos ve ark. 1993a). Çalışmada ise spindle tipin, stellate tipe göre daha şiddetli boyandığı saptanmıştır.

Karsinosarkomalarda ise benign mikst tümöre göre; miyoepitel hücrelerinde çok fazla olmamak üzere her iki belirteçle de daha hafif şiddette boyanma olduğu saptanırken; kıkırdak ve osteoid-kemik dokuda aktin ile pozitifliğin arttığı dikkati çekmiştir. Bununla birlikte p63'le kıkırdak ve osteoid-kemik dokuda (1'er olgu)

pozitiflik tespit edilmiştir. Miyoepitel hücrelerindeki boyanmaların şiddeti benign mikst tümörlere oranla azaldığı fark edilmiştir. Benign mikst tümörlerde hücre sitoplazmalarındaki şiddetli aktin pozitifliğinin, karsinosarkomalarda şiddetinin belirgin olarak azaldığı görülmüştür. p63 aktivitesi ise çalışma boyunca karsinosarkomalarda benign mikst tümörlere göre metaplazik alanlarda belirgin bir şekilde azalma göstermiştir.

Çalışmada p63 ve aktin boyamaları için hem benign mikst tümör hem de karsinosarkoma sonuçlarına bakıldığında kıkırdak/kemik dokusunda pozitifliğin gözlenmesi; miyoepitel hücrelerinin giderek metaplazik alan çevrelerinde boyanma özelliğini kaybetmesi, miyoepitel hücrelerinin metaplaziye uğraması hipotezi ile dönüşüm/metaplazi teorisine dikkat çekmiştir. Epitel hücrelerinin sadece miyoepitele dönüşümü düşünülmemeli, aksine miyoepitel hücrelerinin de p63 özelliğini bırakarak bir üst mezenşimal dokuya dönüşebileceği de göz ardı edilmemelidir.

Yine her iki tümör tipinde miyoepitel hücre tipleri incelendiğinde; stellate hücrelerin p63 ile pozitif boyanmayarak sadece aktin ile pozitif boyanması, iyice miyoepitel özelliklerini kaybederek mezenşimal doku yapısına dönmesi hipotezini düşündürmüştür. Böylece suprabazal ve spindle hücrelere göre daha fazla mezenşimal dokuya yaklaşarak, miyoepitel hücre özellikleri azalmıştır.

Simple Karsinomalarda; Destexhe ve ark. (1993), papiller karsinomada suprabazal hücrelerin aktinle şiddetli boyandığını belirtmiştir. Çalışmada suprabazal miyoepitel hücrelerin sitoplazmaları aktin ile şiddetli olarak pozitif boyanmasının yanı sıra; çekirdekleri de p63 belirteciyle pozitif boyandığı tespit edilmiştir. Ayrıca proliferatif tip hücrelerin restinglere oranla her iki belirteçle daha şiddetli boyandığı saptanmıştır.

p63/Vimentin boyamalarında yapılan çalışmalarda vimentinin sağlıklı insan ve köpek meme dokusunda miyoepitel hücrelerinin yanı sıra fibroblast, endotelial, düz kas, miyofibroblast, sinir ve yağ hücrelerinin boyandığını saptanmakla birlikte (Gama ve ark., 2003) özellikle epitel ve miyoepitel hücrelerinin negatif sonuç

verdiğine dair veriler de bulunmaktadır (Vos ve ark., 1993c). Son yıllarda bilhassa malign meme tümörlerinde tümörün derecesi, damar invazyonu, tümörün proliferasyonu ve büyüklüğü arasında vimentin salınımıyla pozitif korelasyon saptanmıştır (Rismanchi ve ark., 2014). Hatta epitel kökenli tümörlerdeki vimentin artışı anormal olarak değerlendirilmiş ve direkt vimentinin varlığı EMT ile ilişkilendirilmiştir (Kokkinos ve ark, 2007; Yamashita ve ark, 2013). p63 ve vimentinle tüm suprabazal hücrelerinin pozitif reaksiyon verdiğini, ama spindle ve stellate hücrelerin sadece vimentinle boyandığını bildirmişlerdir (Beha ve ark., 2012).

Bu çalışmada; *benign mikst tümörlerde* tüm miyoepitel hücre tiplerinin yanı sıra kondrosit ve osteoblastlarda vimentin pozitifliği görülmüştür (Destexhe ve ark., 1993; Gama ve ark., 2003 ve Tateyama ve ark., 2001).

Çalışmada; olguların birinde epitel hücrelerinde vimentin pozitifliği, tüm miyoepitel hücrelerinde her iki antikör pozitifliği; kıkırdak ve osteoid/kemik dokularında ise vimentin pozitifliği dikkati çekmiştir. Embriyonal bağ dokuda her iki antikorda da eş zamanlı boyanmalar saptanmıştır. Miyoepitel hücrelerinin yerleşimleri incelendiğinde epitel hücrelerinin ve embriyonal bağ dokunun çevresindeki pozitif boyanmaların kıkırdak ve osteoid/kemik çevresindekilere oranla çok daha fazla olduğu görülmüştür. Bunlardan da suprabazal hücrelerden proliferatif hücrelerin restinglere oranla daha şiddetli boyandığı tespit edilmiştir. Spindle tipin yer yer her iki belirteçle, stellate tipin sadece vimentinle pozitif olması dikkat çekici bulunmuştur.

Karsinosarkomalarda ise Vos ve ark., (1993b) aksine bu çalışmada vimentin ile epitel hücrelerinde bir pozitiflikle karşılaşılmamıştır. Kıkırdak ve osteoid/kemik dokusu çevresinde bulunan miyoepitel hücrelerinde boyanmalar giderek azalmıştır. Her iki tümör tipinde de proliferatif tiplerin restinglere oranlar fazla miktarda boyandığı gözlenmiş, ancak karsinosarkomalarda spindle ve stellate hücrelerde vimentin ile pozitif boyanma oranının oldukça azaldığı dikkati çekmiştir.

Çalışmada p63 ve vimentin boyamalarında, benign mikst tümörlerde 1 olguda epitel hücreleri vimentinle pozitif boyanmıştır. Benzeri sonuç Takahashi ve ark.

(1991)'nin yaptığı bir çalışmada da elde edilmiş ve vimentin salınımı olmayan epitel hücrelerinin birbirleriyle bağ kaybı yaşadıkları ve bu şekilde mezenşimal hücreye dönüşümün başlangıcı olduğuna yorumlanmıştır. Vos ve ark., (1993b) epitel hücrelerinde vimentin pozitifliğine malign meme tümörlerinde (karsinosarkoma ve simple karsinoma) dikkati çekmişlerdir. Oysa bu çalışmada aynı karakterdeki tümörlerde epitel hücrelerinde pozitiflik görülmemiştir. Genel olarak p63/vimentin sonuçları değerlendirildiğinde kaynakların aksine epitelde vimentin negatifliğinin EMT yokluğunu doğrulamadığı kanaatindeyiz. Çünkü daha öncede belirtildiği üzere EMT'de sadece epitel hücreleri değil miyoepitel hücreleri de aktif rol oynadığı için bu hücreler göz ardı edilmemelidir. Nitekim bu çalışmada karsinosarkomaların 5'inde miyoepitel hücrelerinde p63 negatifken vimentin pozitifliği saptanmıştır.

Simple karsinomalarda ise çalışmada (Destexhe ve ark., 1993) suprabazal miyoepitel hücrelerinde vimentin ile boyanma oranı benign mikst tümörlere ve karsinosarkomalara nazaran yok denecek kadar azalmıştır. Çalışmada bu durum şaşırtıcı bulunmuştur, çünkü suprabazal miyoepitel hücrelerinin normalde vimentin ihtiva ettiği bilinmektedir.

p63/CK14 boyamalarında; normal meme dokusu üzerine yapılan çalışmalarda p63 ve CK14 belirteçleriyle sadece miyoepitel hücrelerinin boyandığı belirtilmiştir (Gama ve ark., 2003 ve Vos ve ark., 1993c).

Benign mikst tümörlerde, hem p63 hem de CK14 ile miyoepitel (suprabazal) ve embriyonal bağ dokuda değişen şiddette pozitiflik tespit edilmiştir. Stellate ve spindle hücrelerde sadece CK14 pozitifliği dikkat çekmiştir.

Karsinosarkomalarda, Vos ve ark. (1993b) yaptıkları çalışma ile uyumlu olarak bu çalışmada da epitel hücrelerinde CK14 pozitifliği (8 olgu) dikkati çekmiştir. Metaplazik alanlara yakın olan bez ve kanal miyoepitel hücrelerinde tüm olgularda boyanmanın zayıfladığı dikkati çekmiştir. Proliferatif miyoepitel hücreleri daha şiddetli, spindle ve stellate hücrelerde de birbirine yakın şiddette boyanmalar

şekillenmiştir. Çok spesifik olmasa da CK14'ün spindle ve stellate hücreleri için kullanılabilirliği bir kez daha gösterilmiştir.

Çalışmada p63 ve CK14 boyamaları için hem *benign mikst tümör* hem de *karsinosarkoma* sonuçlarına bakıldığında *benign mikst tümörlerde* (1 olgu) ve *karsinosarkomalarda* (2 olgu) embriyonal bağ dokuda CK14 pozitifliğine rastlanmıştır. CK14 belirtecinin spesifik bir miyoepitel belirteci olduğu bilindiğinden burada akla direkt miyoepitel hücrelerinin zaman içinde fonksiyonunu yitirerek (p63 bu olgularda negatiftir) mezenşimal doku olan embriyonal bağ dokuya dönmüş olabileceğidir. Tam olgunlaşmamış embriyonal bağ doku halen köken aldığı miyoepitel hücresinin bileşenlerini ihtiva edebilir. Ayrıca karsinosarkomalarda epitel hücrelerinde CK14 pozitifliği (8 olgu) dikkati çekmiştir. Nitekim mezenşimal bir belirteç olan CK14'ün epitel hücrelerinde pozitif görülmesi bize EMT'yi bir kez daha düşündürmektedir. Epitel hücrelerinin zamanla miyoepitel hücrelerine dönüşümünün mümkün olabileceği aklımıza getirmektedir.

Simple karsinomalarda Vos ve ark. (1993b) aksine her iki belirteç ile epitel hücrelerinde boyanmaya rastlanmamıştır. Proliferatif hücreler her iki belirteçle resting hücrelere oranla şiddetli boyanmışlardır.

p63/CK8 boyamalarında; normal meme dokularında sadece epitel hücrelerinde CK8 ile pozitif reaksiyon verdiğini tespit etmişlerdir (Vos ve ark., 1993c).

Benign mikst tümörlerde CK8 epitel hücrelerinin yanı sıra spindle, kıkırdak ve kemik hücrelerinde de görülmüştür (Vos ve ark., 1993a). Ancak çalışmamızda kıkırdak ve kemik dokusunda CK8 ile boyanma olmamıştır. CK8 epitel hücre sitoplazmalarını, p63 ise miyoepitel hücrelerinin çekirdeklerini boyamıştır. p63'ün pozitif olduğu embriyonal bağ dokularında CK8'in negatif olduğu ve CK8'in pozitif olduklarında ise p63'ün negatif olduğu dikkati çekmiştir.

Karsinosarkomalarda ise CK8 pozitifliği kıkırdak dokusunda (3 olguda) orta şiddetle dikkati çekmektedir. Benzer şekilde burada da epitelyal bir belirteç olan

CK8'in epitelden kıkırdağa dönüşümünde hücrelerde halen varlığını sağlaması olarak düşünülebilmektedir.

Çalışmada p63 ve CK8 boyamalarında benign mikst tümörlerde embriyonal bağ dokunun ayrı vakalarda (birbirinden bağımsız) ya p63, ya da CK8 ile boyanması, CK14 ile ilgili yapılan yorumu düşündürmüştür. Sadece miyoepitel hücreleri embriyonal bağ dokuya dönüşmemiş, aynı zamanda epitel hücrelerinin de dönüşümü başlamıştır. Böylece embriyonal bağ doku hem epitel, hem de miyoepitel hücrelerinin mezenşimal bileşenlere dönüşmesiyle oluşabileceği ön görülebilmektedir. Karsinosarkomalarda ise kıkırdak dokusundaki CK8'in varlığı; bize tam olarak epitel özelliğini kaybetmemiş kıkırdak hücrelerinin olabileceğini, böylece epitel dokusunun direkt kıkırdağa dönüşüm gösterebileceğini düşündürmüştür.

Simple karsinomalarda ise farklı bir durumla karşılaşılmamıştır.

p63/CK19 boyamalarında normal ve/veya tümörlü dokularda da epitel hücreleri CK19 ile pozitifdir (Gama ve ark., 2003; Vos ve ark., 1993a; Vos ve ark., 1993b ve Vos ve ark., 1993c).

Benign mikst tümörlerde spindle ve stellate hücrelerinin yanı sıra kondroblastların CK19 ile hafif şiddette boyandığı bildirilmiştir (Destexhe ve ark., 1993 ve Tateyama ve ark., 2001). Ancak kondroblastların olgunlaştıkça, CK19 ile boyanma özelliğini kaybettiği belirtilmiştir (Destexhe ve ark., 1993). Çalışmada CK19 sadece ve sadece epitel hücrelerinde saptanmıştır.

Karsinosarkomalarda epitel hücrelerinin CK19 pozitifliği mevcuttur ancak boyanma şiddeti CK8'e göre daha az şiddettedir. p63 ise sadece miyoepitel hücre çekirdeklerinde mevcuttur. Dolayısıyla CK19'un şiddetinin azalması epitelyal mezenşimal dönüşüme ilgili düşünülen dönüşüm/metaplazi teori görüşünü destekler gibi görünse de, bu hücrelerde p63 saptanmadığından kesin bir yargıya varılamamıştır.

Simple karsinomalarda epitel hücreleri sadece CK19, miyoepitel hücreleri ise p63 ile boyanmıştır. p63 ile boyanan proliferatif tip hücreler, resting tiplere oranla daha

şiddetli boyanmıştır. Papiller karsinomalarda Destexhe ve ark. (1993), proliferatif hücrelerin restinglere göre CK19 belirteciyle daha zayıf boyandığını tespit etmişlerdir. Oysa çalışmada, p63 miyoepitel hücrelerinin çekirdeklerini boyarken, CK19'un sadece epitel hücrelerinin sitoplazmalarında kendisini göstermiştir. Bu durum olağan karşılanmıştır. Ancak Destexhe ve ark. (1993), yaptıkları bu araştırmada sadece tek bir olgu değerlendirmişlerdir. Sayı çok az olduğu için yazarların aksine çalışma sonuçları ile uyumsuz olarak düşünülmemiş aksine buna ilgili araştırmaların artırılması gerektiğine yorumlanmıştır.

BMP6'nın keratositlerin farklılaşmasında (Drozdoff ve ark., 1994) ve embriyonik üriner sistemin (Bitgood ve McMahon, 1995) gelişmesini kapsadığı bilinmektedir. Deri ve tükürük bezinde şekillenen pleomorfik adenomaların mikst tümörlerinde şekillenen BMP salınımında miyoepitel hücrelerin yoğun pozitif olduğu gözlenmiştir (Kusafuka ve ark., 1999; Lianjia ve ark., 1993 ve Yang ve ark., 1994). Dolayısıyla mikst tümörlerin son zamanlarda en gözde belirteci olarak BMP6 da söylenebilir. Ancak BMP6'nin meme tümörlerinde tümörögeneziste ki rolüne ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır (Wensman ve ark., 2009).

Benign mikst tümörlerde epitel hücrelerinde 6/7 oranında pozitiflik hakimken; karsinosarkomalarda yine şaşırtıcı bir sonuçla karşılaşılarak 42/45 olguda epitel hücrelerinde pozitiflik saptanması epitelyal mezenşimal geçişin, mikst tümörlerde daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

Simple karsinoma tanısı konulan tümörlerin epitel hücrelerinde 5/15 olguda boyanma şekillenmiştir. Karsinosarkomaların çoğunlukla karsinomalardan köken aldığı bilinmektedir. Burada morfolojik olarak neoplazik mezenşimal yapı görülmesi de pozitif boyanan 5 olgunun ilerleyen zamanlarda karsinosarkoma dönüşebileceğini düşündürmektedir. Epitel hücrelerinin bağlarının azalarak mezenşimal bileşenlere dönüşmesi, böylece epitel hücrelerinin mezenşimal belirteç olan BMP6 ile boyanması bu olasılığı akla getirmiştir. Bu şekilde luminal ve miyoepitel hücrelerinin özelliklerinin kaybedip etmediğine bakılarak, aynı zamanda EMT'deki rollerinin olduğu ön görülmüştür.

Çalışmada metaplazinin aslında tek bir hücre tipine ait olmadığını hem epitel hücrelerinin, hem de miyoepitel hücrelerinin farklı şiddetlerde metaplaziye uğradığı elde edilen sonuçlardan açık bir şekilde görülmektedir. Daha önce de belirtildiği gibi miyoepitel hücreleri hem epitelyal, hem mezenşimal bileşenleri içermekte olduğundan; epitel hücrelerinde meydana gelen bir metaplazinin miyoepitellerinde de oluşabileceğini ve bu iki hücrenin birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşünülmektedir. Ayrıca çalışmada elde edilen sonuçlar da son zamanlarda ağırlıklı olarak ileri sürülen dönüşüm veya metaplazi teorisini desteklemektedir. Bu sonuca varabilmesindeki en önemli etken; çalışmada epitelyal-mezenşimal geçişi, mikst tümörlerin patogenezi ve miyoepitel hücrelerinin tiplendirilmesini daha iyi anlamak açısından eş zamanlı farklı iki belirteci değerlendirmek adına yaptığımız ikili immunohistokimyasal boyamalardır. Özellikle ülkemizde daha önce veteriner onkolojide meme tümörlerinde ikili boyamaya yönelik bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Böylece bu çalışmanın hem yöntem açısından ülkemize yenilik getirdiği, hem de halen tam işlevleri bilinmeyen miyoepitel hücrelerinin tümör progresyonundaki rollerinin anlaşılmasına ve tiplendirmesine önemli bir katkı sağladığı ve EMT hakkında yorumlar yapılmasına büyük katkı sağladığı düşünülmektedir.

Miyoepitel hücre tiplerinin belirlenmesine ilgili çok fazla çalışma mevcut değildir. Çoğunlukla çalışmalar normal meme dokusunda gerçekleştirilmiştir. Çalışmada eşleştirerek yaptığımız ikili boyamalarda simple karsinomalarda literatürle uyumlu olarak suprabazal (resting ve proliferatif tip) miyoepitel hücrelerinin varlığı, benign mikst tümörlerde ve karsinosarkomalarda ise suprabazal, spindle ve stellate tipi miyoepitel hücrelerinin varlığı tanımlanmıştır. Her bir tümör tipi ayrı ayrı incelendiğinde hepsinde proliferatif tip miyoepitel hücrelerinin, resting tip miyoepitel hücrelerine göre fazla olduğu dikkati çekmiştir. Bu da aklımıza bir tümörün oluşabilmesi için en fazla proliferatif tip miyoepitel hücrelerinin aktif olarak rol oynadığı getirmiştir. Bunun dışında benign mikst tümörlerde genel olarak spindle hücrelerin stellate hücrelerden daha fazla olduğu, ancak vimentin boyamasında tam tersi olduğu fark edilmiştir. Karsinosarkomalarda ise spindle hücrelerinin daha fazla mevcut olduğu görülmüştür. Spindle hücrelerin büyük oranda miyoepitel hücrelerin

belirteç özelliklerini taşıdığını tespit ederek, devamında bu özelliklerini kaybedip (aktin ve vimentin boyamaları) stellate miyoepitel hücrelerine dönüştüğü düşünülmektedir. Miyoepitel hücrelerinin mikst tümörlerde oluşum aşamalarına göre sırasıyla resting, proliferatif, spindle ve stellate hücreler olduğu saptanmıştır. Buna göre bir miyoepitel hücresinin mezenşimal dokuya dönmesindeki en üst kademenin ‘stellate’ hücreler olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlara göre tümör gelişiminde özellikle proliferatif miyoepitel hücrelerinin büyük önemi olduğu düşünülmektedir. Ancak mikst tümöre doğru dönüşümde stellate hücrelerinin büyük bir role sahip olduğu ön görülmektedir. Nitekim mikst meme tümörlerinde spindle ve özellikle stellate tip miyoepitel hücrelerinin yuvarlaklaşarak erken kondroid farklılaşmasına dönüşümünden bahsetmişlerdir (Destexhe ve ark., 1993; Griffey ve ark., 1993 ve Los monteros ve ark., 2002).

Ayrıca çalışmada istatistiksel olarak, benign mikst tümörlerde (miyoepitel hücrelerinin tiplerinde vimentin hariç), karsinosarkomalarda ve simple karsinomalarda (miyoepitel hücrelerinin tiplerinde vimentin ile) anlamlı ($p<0,001$) sonuçlar elde edilerek farklı bir açıdan bulgulara katkı sağlanmıştır. Tekli boyamalarda BMP6 ile sadece karsinosarkomalarda sonuçlar anlamlı ($p<0,001$) bulunmuştur.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada patomorfolojik ve immunohistokimyasal olarak meme tümörlerini oluşturan epitelyal ve mezenşimal hücrelerin yanı sıra farklı tümör tiplerinde, miyoepitel hücrelerinin morfolojik özellikleri ve epitelyal-mezenşimal dönüşüm üzerindeki rolleri araştırılmıştır.

İnsan meme tümörlerine uzun yıllar boyunca model teşkil eden köpek meme tümörleri görülen tüm tümör tipleri içerisinde oldukça geniş bir yere sahip olmasına rağmen Türkiye’de buna yönelik yapılan çalışmalar çok kısıtlıdır. Tümörün tanısına yönelik verilen sonuçlarda çoğunlukla tümörün derecelendirilmesinin yapılmaması büyük bir eksikliktir. Çünkü derecelendirmeler; özellikle tümörlerin operasyonla uzaklaştırılmasından sonra yeni bir operasyona ya da kemoterapiye gereksinim olup olmayacağını, hayvanın yaşam süreci içerisinde kan tablosu ve radyografilerle takibinin yapılıp yapılmayacağına karar verilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu çalışma ile rutin tanıya uygulanabilecek şekilde bir derecelendirme sisteminin uygulanması ve pratiğe aktarılması ile önemli bir adım atılmıştır.

Yine çeşitli çalışmalarda özellikle malignitenin değerlendirilmesi ve prognozun tespitinde yalnızca edinilen anamnez bilgileri ve klinikopatolojik bulguların yeterli olmadığı bunların yanı sıra farklı belirteçlerde kullanılarak immunohistokimyasal yöntemlerden yararlanılmıştır. Özellikle miyoepitel hücrelerinin tiplendirilmesi ve buna yönelik yapılan immunohistokimyasal boyamalarda tümör progresyonlarında pozitifliğin şiddeti ve yaygınlığının; memede rastlanan tümör tiplerinin karşılaştırılmasında ve derecelendirilmesinde bir kriter olmasına yönelik çalışmaların yetersiz olduğu ve ülkemizde veteriner onkolojide bu konuya hiç değinilmediği anlaşılmıştır. Bu çalışma; köpeklerde oldukça sık rastlanan meme tümörlerinde miyoepitel hücrelerinin morfolojik özelliklerinin belirlenmesi, prognozun daha iyi yorumlanması için önemli bulunmaktadır. Nitekim miyoepitel hücrelerinin epitelyal hücrelere göre kanser gelişiminde yüksek rezistansa sahip olduğu belirtilmiştir. Özellikle mikst tümörlerin miyoepitel hücrelerinden mi yoksa

epitelyal hücrelerden mi köken aldığına dair patogenezi hem veteriner hem de insan hekimliğinde halen açığa kavuşmamıştır. Bu çalışmada mikst tümörlerin sadece epitel hücrelerinden değil, aynı zamanda yer yer epitel hücresi işlevi gören miyoepitel hücrelerinden de köken aldığı saptanmıştır. Çalışmada saptanan sonuçların bu belirsizliklere aydınlatıcı katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Ülkemizde veteriner patolojide sıklıkla enfeksiyonlarda nadiren bazı tümörlerde tanısal amaçlı immunohistokimyasal yöntemlere başvurulmaktadır. Ancak şu ana kadar tümörlerde özellikle de meme tümörlerinde yapılmış çoklu (ikili/üçlü) boyamalara rastlanmamaktadır. Türkiye’de ilk kez meme tümörlerinde çok sayıda antikör eşleştirmesi (p63/aktin, p63/vimentin, p63/CK14, p63/CK19 ve p63/CK8) yapılarak, ikili immunohistokimyasal boyama yöntemi uygulanmıştır. Çalışma hem yöntem açısından ülkemizde veteriner onkolojide çift boyama yönteminin aktif kullanımına katkıda bulunduğu gibi halen günümüzde, görevleri çok net olarak açıklamayan miyoepitel hücrelerinin tümör gelişimindeki rolü; tümör tiplerine göre belirteçlerin hangi dokularda ve ne oranda pozitif/negatif olduğu araştırılmıştır. Ayrıca miyoepitel hücrelerinin hangi tiplerinin nerede bulunduğu ve tümör tiplerine göre varlığı incelenmiştir. Kullanılan belirteçler yardımıyla epitelyal mezenşimal dönüşümdeki etkilerin aydınlatılmasına katkıda bulunulmuştur. Bu çalışma; insan ve hayvanlarda meme tümörlerinde çeşitli antikörlerle miyoepitel hücrelerinin yerleşimi, yoğunluğu ve tipleri ile ilgili yapılacak çalışmalarda kullanılabilecek oldukça detaylı bir kaynak olacaktır. Dolayısı ile yapılan bu araştırmanın ileride şekillenecek olan diğer çalışmaları tasarlaması planlanmaktadır. Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, miyoepitel hücreleri ve tipleri meme tümörlerinin gelişiminde oldukça büyük rol oynamaktadır. Elde edilen veriler, literatürde güncel bir kaynak olarak değerlendirileceği gibi; köpeklerde meme tümörlerinde miyoepitel hücrelerinin varlığı, tipleri ve konumlarıyla ilgili güncel bilgiler de sunulmuştur.

Türkiye’de ve hatta dünyada çoğunlukla dişi köpekler meme tümörleriyle farklı oranlarda etkilenmektedir. Bu çalışma ile çeşitli yaş ve ırklardaki köpeklerde tümörün yerleşim lobu ve derecelendirilmesi güncellenmiş ve detaylı olarak incelenmiştir.

Bu proje ile ileride devam edecek diğerk meme tümörü çalışmalarında  n bir çalışma olarak kabul edilerek; benzeri meme tümörüyle ilgili yapılacak çalışmalara alt yapı oluşturmuştur. Ayrıca köpek meme tümörlerinde derecelendirmenin rutin kullanıma geçirilmesine olanak sağlayarak, klinik bilimleri için tedavi ve prognoza yönelik destek verilmiştir.

Elde edilen sonuçlar makalelere çevrilerek, veteriner hekimlik ve beşeri hekimlik alanlarında uluslararası literatüre (köpek meme tümörlerinin model olması nedeniyle)  nemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

Bu  alışma ile meme tümörlerindeki miyoepitel hücrelerinin teşhisi yapılmış ve önemi vurgulanmış olup, daha ileri aşamadaki çalışmalar için yeni fikir, yeni bir bakış açısı ve yeni planlamaların oluşmasına zemin hazırlamıştır. İleriki dönemde uygulanılan laboratuvar koşulları iyileştirilerek ve bu konu ile ilgili başka ek çalışmalar planlanarak erken dönemde *moleküler ve hücre kültüründe* de teşhisinin yapılabilmesi olanakları araştırılacaktır.

ÖZET

Köpek Meme Tümörlerinde Miyoepitel Hücrelerinin Hücre Değişimindeki Rolünün Patomorfolojik ve İmmunohistokimyasal Yöntemlerle Saptanması

Çalışmada, patomorfolojik ve immunohistokimyasal olarak meme tümörlerini oluşturan epitelyal ve mezenşimal hücrelerin yanı sıra farklı tümör tiplerinde, miyoepitel hücrelerinin morfolojik özellikleri ve epitelyal-mezenşimal dönüşüm üzerindeki rollerini araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmanın materyali olarak Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı'ndan gönderilen farklı yaş (1 ile 18 yaş arası) ve çeşitli ırk (*Terrier, Cocker, Pekingese, Bokser, Rotweiller, Rus Finosu, Labrador, Kangal, Alman Çoban, Poodle, Golden Retriever*, melez ve bilinmeyen) köpeklere ait toplam 165 adet tümör içeren 64 adet tümörlü meme dokusu (biyopsi veya nekropsi materyali) kullanıldı. Materyaller makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirildi. Mikroskopik incelemeler sonunda tümör tanıları (*benign mikst tümör, lipom, in situ karsinoma, simple karsinoma, komedo karsinoma, yassı hücreli kanser, adenoid tipte bazal hücreli kanser, müsinöz karsinoma, fibrosarkoma ve karsinosarkoma*) konuldu ve derecelendirildi. Toplanan 165 adet tümörden benign mikst tümör (n:7), simple karsinoma (n:15) ve karsinosarkoma (n:45) olmak üzere rastgele seçilen 67 olgu detaylı bir şekilde hem histopatolojik, hem de immunohistokimyasal olarak incelendi. İmmunohistokimyasal olarak aynı doku kesitlerine p63/aktin, p63/vimentin, p63/CK14, p63/CK19 ve p63/CK8 ile ikili boyamaları, diğer taraftan BMP6 tekli boyamalar gerçekleştirildi. Tümör tiplerine göre belirteçlerin hangi dokularda ve ne oranda pozitif/negatif olduğu, miyoepitel hücrelerinin tümör tiplerine göre varlığı incelendi. Sonuç olarak, tümör tipine bakılmaksızın, miyoepitel hücrelerinin hem tanıda hem de epitelyal mezenşimal geçişte büyük bir rol oynadığı ve bunu metaplazik dönüşümle gerçekleştirdiği saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: İmmunohistokimya, Köpek, Meme Tümörü, Miyoepitel Hücreleri, Patomorfoloji.

SUMMARY

Determination of The Myoepithelial Cells Roles in Cell Differentiation in Canine Mammary Tumors by Pathomorphological and Immunohistochemical Methods

In study, we aimed to investigate pathomorphologically and immunohistochemically, the morphologic features of myoepithelial cells and their roles on epithelial-mesenchymal transition as well as the epithelial and mesenchymal cells, forming mammary tumors.

In study were used 64 mammary tumor tissues (biopsy or necropsy material) including a total of 165 tumors, belonging to different ages (1 to 18 years old) and various breeds (Terrier, Cocker, Pekingese, Boxer, Rottweiler, Russian Fino, Labrador, Turkish Anatolian Shepherd, German Shepherd, Poodle, Golden Retriever, Crossbred and unknown). Materials were evaluated macroscopically and microscopically. At the end of the microscopic examinations, tumors were diagnosed (benign mixed tumors, lipomas, in situ carcinoma, simple carcinoma, comedocarcinoma, squamous cell carcinoma, adenoid type basal cell carcinoma, mucinous carcinoma, fibrosarcoma and carcinosarcoma) and graded. 67 cases [benign mixed tumors (n: 7), simple carcinomas (n: 15) and carcinosarcomas (n: 45)] were randomly selected from 165 tumors and were examined histologically and immunohistochemically. Immunohistochemically, on the same tissue sections double staining with p63/actin, p63/vimentin, p63/CK14, p63/CK19 and p63/CK8 and single staining with BMP6 were performed. The positivity and negativity of the markers in the tissues according to tumor types and the presence of myoepithelial cells according to tumor types were examined. Information about EMT conversion in single and double stainings were obtained. In conclusion, in all tumor types, it has been determined that myoepithelial cells played a major role both in the diagnosis and epithelial mesenchymal transition, and they have been found to perform with metaplastic transformation.

Keywords: Dog, Immunohistochemistry, Mammary Tumor, Myoepithelial Cells, Pathomorphology.

KAYNAKLAR

- ABD EL-REHIM DM, PINDER SE, PAISH CE, BELL J, BLAMEY RW, ROBERTSON JF, NICHOLSON RI, ELLIS IO (2004). Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. *Journal of Pathology*, **203**: 661-671.
- AKIYOSHI T, UCHIDA K, TATEYAMA S (2004). Expression of bone morphogenetic protein-6 and bone morphogenetic protein receptors in myoepithelial cells of canine mammary gland tumors. *Veterinary Pathology*, **41**: 154-63.
- ALLEN SW, MAHAFFEY EA (1989) Canine mammary neoplasia: prognostic indicators and response to surgical therapy. *Journal of the American Animal Hospital Association*, **25**: 540-546.
- ATALAY VURAL S, AYDIN Y (2001). Ankara’da 1973-1998 yılları arasında incelenen köpek meme tümörleri. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, **25**: 233-239.
- AYDIN D, ERDİKMEN DO, ÜLGİN S, DEMİRUTKU A, DURMUŞ D (2011). Kedi ve köpeklerde paraneoplastik sendromlar. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, **8**: 127-137.
- BATES JM, AKERLUND J, MITTGE E, GUILLEMIN K (2007). Intestinal alkaline phosphatase detoxifies lipopolysaccharide and prevents inflammation in zebrafish in response to the gut microbiota. *Cell Host & Microbe*, **2**: 371–382.
- BEHA G, SARLI G, BRUNETTI B, SASSI F, FERRARA D, BENAZZI C (2012). Morphology of the myoepithelial cell: Immunohistochemical characterization from resting to motile phase. *Scientific World Journal*, Article ID 252034, doi:10.1100/2012/252034
- BENDER AP, DORN CR, SCHNEIDER R (1984). An epidemiologic study of canine multiple primary neoplasia involving the female and male reproductive systems. *Preventive Veterinary Medicine*, **2**: 715-731.

- BENJAMIN A, LEE AC, SAUNDERS WJ (1999). Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasms based on life-span observations in Beagles. *Veterinary Pathology*, **36**: 426–436.
- BERTAGNOLLI AC, CASSALI GD, GENELHU MC, COSTA FA, OLIVEIRA JF, GONÇALVES PB (2009). Immunohistochemical expression of p63 and deltaNp63 in mixed tumors of canine mammary glands and its relation with p53 expression. *Veterinary Pathology*, **46**: 407-415.
- BERX G, RASPE E, CHRISTOFORI G, THIERY JP, SLEEMAN JP (2007). Pre-EMTing metastasis? Recapitulation of morphogenetic processes in cancer. *Clinical & Experimental Metastasis*, **24**: 587-597.
- BITGOOD MJ, MCMAHON AP (1995). Hedgehog and BMP genes are coexpressed at many diverse sites of cell-cell interaction in the mouse embryo. *Developmental Biology*, **172**: 126-138.
- BOECKER W, MOLL R, POREMBA C, HOLLAND R, VAN DIEST PJ, DERVAN P, BUERGER H, WAI D, DIALLO R, HERBST H, SCHMIDT A, BUCHWALLOW IB (2002). Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: A new cell biological concept. *Laboratory Investigation*, **82**: 737-746.
- CHRISTENSEN GC (1993). Urogenital System and Mammary Glands. Chapter 15. In: *Miller's Anatomy of the Dog*. Ed.: Evans H.E., 3rd Edition, Saunders. 741-806.
- CHRISTOFORI G (2006). New signals from the invasive front. *Nature*, **441**: 444-450.
- CÎMPEAN AM, SUCIU C, CEAUSU R, TĂTUCU D, MURESAN AM, RAICA M. (2008). Relevance of the immunohistochemical expression of cytokeratin 8/18 for the diagnosis and classification of breast cancer. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, **49**: 479-483.
- COTCHIN E (1958). Mammary neoplasms of the bitch. *Journal of Comparative Pathology and Therapeutics*, **68**: 1-22.

- DAMASCENO KA, BERTAGNOLLI AC, ESTRELA-LIMA A, RABELO BS, CAMPOS LC, RIBEIRO LG, CASSALI GD (2014). Versican expression in myoepithelial cells from carcinomas in canine mixed mammary tumors. *Veterinary Journal*, **200**: 146-151.
- DESTEXHE E, LESPAGNARD L, DEGEYTER M, HEYMANN R, COIGNUL E (1993). Immunohistochemical identification of myoepithelial and connective tissue in canine mammary tumors. *Veterinary Pathology*, **30**: 146-154.
- DROZDOFF V, WALL NA, PLEDGER WJ (1994). Expression and growth inhibitory effect of decapentaplegic Vg-related protein 6: evidence for a regulatory role in keratinocyte differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **91**: 5528–5532.
- DURSUN N (2006). Veteriner Anatomi III. 5. baskı. Medisan yayınevi, Ankara. 193-197.
- ELSTON CW (1987). Grading of invasive carcinoma of the breast. In: diagnostic histopathology of the breast. Ed: Anderson TJ. *Diagnostic histopathology of the breast*. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York, 300–311.
- ERER H, KIRAN MM (2009). Veteriner Onkoloji. 4. baskı. Damla ofset A.Ş., Konya.
- FARROW CS (2003). Veterinary Diagnostic Imaging: The Dog and Cat. 1st Edition. Mosby, China.
- FOWLER EH, WILSON GP, KOESTNER A (1974). Biologic behavior of canine mammary neoplasms based on a histogenetic classification. *Veterinary Pathology*, **11**: 212-229.
- GAMA A, ALVES A, GARTNER F, SCHMITT F (2003). p63: a novel myoepithelial cell marker in canine mammary tissues. *Veterinary Pathology*, **40**: 412-420.
- GENELHU MCLS, CARDOSO SV, GOBBI H, CASSALI GD (2007). A comparative study between mixed-type tumours from human salivary and canine mammary glands. *BMC Cancer*, **7**: 218.
- GILBERTSON SR, KURZMAN ID, ZACHRAU RE, HURVITZ AI, BLACK MM. (1983). Canine mammary epithelial neoplasms: biologic implications of morphologic characteristic assessed in 232 dogs. *Veterinary Pathology*, **20**: 127-142.

- GOLDSCHMIDT M, PEÑA L, RASOTTO R, ZAPPULLI V (2011). Classification and grading of canine mammary tumors. *Veterinary Pathology*, **48**: 117-131.
- GRIFFEY SM, MADEWALL BR, DAIRKEE SH, HUNT JE, MAYDAN DK, HIGGINS RJ (1993). Immunohistochemical reactivity of basal and luminal epithelium specific cytokeratin antibodies within normal and neoplastic canine mammary glands. *Veterinary Pathology*, **30**: 155-161.
- HALLS S (2017). Using Myoepithelial cell markers for breast cancer staging. Erişim Adresi: [http://breast-cancer.ca/myo-cllrks.] Erişim Tarihi: 06.08.2017
- HAMPE JF, MISDROP W (1974). Tumours and Dysplasias of The Mammary Gland. Chapter 12. In: *Bulletin of The World Health Organization*, World Health Organization Organization, Mondiale de la Sante, Geneve. **50**: 111-133.
- HAY ED (1995). An overview of epithelio-mesenchymal transformations. *Acta Anatomica*, **154**: 8-20.
- HELLMÉN E (2005). Complex mammary tumours in the female dog: a review. *Journal of Dairy Research*, **72**: 90-97.
- İLVAN Ş (2006). Meme Karsinomu Patolojisi. Meme Kanseri. *İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi*, **54**: 65-71.
- IM KS, KIM NH, LIM HY, KIM HW, SHIN JI, SUR JH (2014). Analysis of a new histological and molecular-based classification of canine mammary neoplasia. *Veterinary Pathology*, **51**: 549-559.
- JECHLINGER M, GRUNERT S, TAMIR IH, JANDA E, LUDEMANN S, WAERNER T, SEITHER P, WEITH A, BEUG H, KRAUT N (2003). Expression profiling of epithelial plasticity in tumor progression. *Oncogene*, **22**: 7155-7169.
- KALLURI R (2009). EMT: When epithelial cells decide to become mesenchymal-like cells. *The Journal of Clinical Investigation*, **119**: 1417-1419.
- KALLURI R, NEILSON EG (2003). Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation*, **112**: 1776-1784.

- KALLURI R, WEINBERG RA (2009). The basics of epithelial-mesenchymal transition. *The Journal of Clinical Investigation*, **119**: 1420-1428.
- KARAYANNOPOULOU M, KALDRIMIDOU E, DESSIRIS A (1989). Some epidemiological aspects of canine mammary tumors treatment and prognosis. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, **40**: 111-121.
- KLOPFLEISCH R, VON EULER H, SARLI G, PINHO SS, GÄRTNER F, GRUBER AD (2011). Molecular carcinogenesis of canine mammary tumors: news from an old disease. *Veterinary Pathology*, **48**: 98-116.
- KOKKINOS MI, WAFAI R, WONG MK, NEWGREEN DF, THOMPSON EW, WALTHAM M (2007). Vimentin and epithelial-mesenchymal transition in human breast cancer - observations in vitro and in vivo. *Cells Tissues Organs*, **185**: 191-203.
- KUSAFUKA K, YAMAGUCHI A, KAYANO T, TAKEMURA T (1999). Immunohistochemical localization of the bone morphogenic protein-6 in salivary pleomorphic adenomas. *Pathology International*, **49**: 1023-1027
- LACROIX M, HAIBE-KAINS B, HENNUY B, LAES JF, LALLEMAND F, GONZE I, CARDOSO F, PICCART M, LECLERCQ G, SOTIRIOU C (2004). Gene regulation by phorbol 12-myristate 13-acetate in MCF-7 and MDA-MB-231, two breast cancer cell lines exhibiting highly different phenotypes. *Oncology Reports*, **12**: 701-707.
- LIANJIA Y, YAN J, HITOSHI N, SHINICHIRO S, AKIHIDE S, MASAHIKO M (1993). An immunohistochemical study of bone morphogenetic protein in pleomorphic adenoma of the salivary gland. *Virchows Archiv. A, Pathological anatomy and histopathology*, **422**: 439-443.
- LIEN HC, LIN CW, MAO TL, KUO SH, HSIAO CH, HUANG CS (2004). p53 overexpression and mutation in metaplastic carcinoma of the breast: genetic evidence for a monoclonal origin of both the carcinomatous and the heterogeneous sarcomatous components. *Journal of Pathology*, **204**: 131-139.
- LINDBLAD-TOH K, WADE CM, MIKKELSEN TS, KARLSSON EK, JAFFE DB, KAMAL M, CLAMP M, CHANG JL, KULBOKAS EJ 3RD, ZODY MC, MAUCELI E, XIE X,

BREEN M, WAYNE RK, OSTRANDER EA, PONTING CP, GALIBERT F, SMITH DR, DEJONG PJ, KIRKNESS E, ALVAREZ P, BIAGI T, BROCKMAN W, BUTLER J, CHIN CW, COOK A, CUFF J, DALY MJ, DECAPRIO D, GNERRE S, GRABHERR M, KELLIS M, KLEBER M, BARDELEBEN C, GOODSTADT L, HEGER A, HITTE C, KIM L, KOEPFLI KP, PARKER HG, POLLINGER JP, SEARLE SM, SUTTER NB, THOMAS R, WEBBER C, BALDWIN J, ABEBE A, ABOUELLEIL A, AFTUCK L, AIT-ZAHRA M, ALDREDGE T, ALLEN N, AN P, ANDERSON S, ANTOINE C, ARACHCHI H, ASLAM A, AYOTTE L, BACHANTSANG P, BARRY A, BAYUL T, BENAMARA M, BERLIN A, BESSETTE D, BLITSHTEYN B, BLOOM T, BLYE J, BOGUSLAVSKIY L, BONNET C, BOUKHGALTER B, BROWN A, CAHILL P, CALIXTE N, CAMARATA J, CHESHATSANG Y, CHU J, CITROEN M, COLLYMORE A, COOKE P, DAWOE T, DAZA R, DECKTOR K, DEGRAY S, DHARGAY N, DOOLEY K, DOOLEY K, DORJE P, DORJEE K, DORRIS L, DUFFEY N, DUPES A, EGBIREMOLEN O, ELONG R, FALK J, FARINA A, FARO S, FERGUSON D, FERREIRA P, FISHER S, FITZGERALD M, FOLEY K, FOLEY C, FRANKE A, FRIEDRICH D, GAGE D, GARBER M, GEARIN G, GIANNOUKOS G, GOODE T, GOYETTE A, GRAHAM J, GRANDBOIS E, GYALTSSEN K, HAFEZ N, HAGOPIAN D, HAGOS B, HALL J, HEALY C, HEGARTY R, HONAN T, HORN A, HOUDE N, HUGHES L, HUNNICUTT L, HUSBY M, JESTER B, JONES C, KAMAT A, KANGA B, KELLIS C, KHAZANOVICH D, KIEU AC, KISNER P, KUMAR M, LANCE K, LANDERS T, LARA M, LEE W, LEGER JP, LENNON N, LEUPER L, LEVINE S, LIU J, LIU X, LOKYITSANG Y, LOKYITSANG T, LUI A, MACDONALD J, MAJOR J, MARABELLA R, MARU K, MATTHEWS C, MCDONOUGH S, MEHTA T, MELDRIM J, MELNIKOV A, MENEUS L, MIHALEV A, MIHOVA T, MILLER K, MITTELMAN R, MLENGA V, MULRAIN L, MUNSON G, NAVIDI A, NAYLOR J, NGUYEN T, NGUYEN N, NGUYEN C, NGUYEN T, NICOL R, NORBU N, NORBU C, NOVOD N, NYIMA T, OLANDT P, O'NEILL B, O'NEILL K, OSMAN S, OYONO L, PATTI C, PERRIN D, PHUNKHANG P, PIERRE F, PRIEST M, RACHUPKA A, RAGHURAMAN S, RAMEAU R, RAY V, RAYMOND C, REGE F, RISE C, ROGERS J, ROGOV P, SAHALIE J, SETTIPALLI S, SHARPE T, SHEA T, SHEEHAN M, SHERPA N, SHI J, SHIH D, SLOAN J, SMITH C, SPARROW T, STALKER J, STANGE-THOMANN N, STAVROPOULOS S, STONE C, STONE S, SYKES S, TCHUINGA P, TENZING

- P, TESFAYE S, THOULUTSANG D, THOULUTSANG Y, TOPHAM K, TOPPING I, TSAMLA T, VASSILIEV H, VENKATARAMAN V, VO A, WANGCHUK T, WANGDIT, WEIAND M, WILKINSON J, WILSON A, YADAV S, YANG S, YANG X, YOUNG G, YU Q, ZAINOUN J, ZEMBEK L, ZIMMER A, LANDER ES (2005). Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature*, **438**: 803-819.
- LOS MONTEROS AE, MILLAN MY, RAMIREZ GA, ORDAS J, REYMUNDO C, LAS MULAS JM (2005). Expression of Maspin in mammary gland tumours of the dog. *Veterinary Pathology*, **42**: 250–257.
- LOS MONTEROS AE, MILLAN MY, ORDAS J, CARRASCO L, REYMUNDO C, MARTIN DE LAS MULAS J (2002). Immunolocalization of the smooth muscle-specific protein calponin in complex and mixed tumors of the mammary gland of the dog: assessment of the morphogenetic role of the myoepithelium. *Veterinary Pathology*, **39**: 247–256.
- LUNA LE (1968). Manual of Histological Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology. 3th Edition. McGraw-Hill Book Company. 32-47.
- MAN YG, ZHAO C, CHEN X. (2006). A subset of prostate basal cells lacks the expression of corresponding phenotypic markers. *Pathology, Research and Practice*, **202**: 651-662.
- MANIVANNAN S, NELSON CM (2012). Dynamics of branched tissue assembly. *Stem Cell Research & Therapy*, **3**: 42.
- MARTIN DE LAS MULAS J, ORDÁS J, MILLÁN Y, FERNÁNDEZ-SORIA V, RAMÓN Y CAJAL S (2003). Oncogene HER-2 in canine mammary gland carcinomas: an immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study. *Breast Cancer Research and Treatment*, **80**: 363-367.
- MICALIZZI DS, FARABAUGH SM, FORD HL (2010). Epithelial-mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, **15**: 117-134.

- MİLLİ ÜM, HAZIROĞLU R, AYDIN Y, GÜLBAHAR Y (2000). Köpek meme tümörlerinde sitokeratin, vimentin ve alfa-düz kas aktin intermedier ve mikro filamentlerinin immunohistokimyasal lokalizasyonu. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, **24**: 81-92.
- MISDORP W (1988). Canine mammary tumors: Protective effect of late ovariectomy and stimulating effect of progestins. *The Veterinary Quarterly*, **10**: 26-33.
- MISDORP W, ELSE W, HELLMEN E, LIPSCOMB TP (1999). Histological Classification of the Mammary Tumors of the Dog and the Cat. In: *World Health Organization International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals*, Ed.: Schulman, F.Y., 2nd series, vol. 7. AFIP, Washington, DC. 1-59.
- MISDROP W (2002). Tumors of The Mammary Gland. Chapter 12. In *Tumors in Domestic Animals*. Ed.: Meuten, D.J., Iowa State Press, Iowa, USA. 575-606.
- MITCHELL L, DE LA IGLESIA FA, WENKOFF MS, VAN DREUMEL AA, LUMB G (1974). Mammary tumors in dogs: Survey of clinical and pathological characteristics. *Canadian Veterinary Journal*, **15**: 131-138.
- MOLL R, FRANKE WW, SCHILLER DL, GEIGER B, KREPLER R. (1982). The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell*, **31**: 11-24.
- MOREL AP, LIÈVRE M, THOMAS C, HINKAL G, ANSIEAU S, PUISIEUX A (2008). Generation of breast cancer stem cells through epithelial-mesenchymal transition. *PLoS ONE*, **3**: e2888.
- MORIYA T, KASAJIMA A, ISHIDA K, KARIYA Y, AKAHIRA J, ENDOH M, WATANABE M, SASANO H (2006). New trends of immunohistochemistry for making differential diagnosis of breast lesions. *Medical Molecular Morphology*, **39**: 8-13.
- MOULTON JE (1990). Tumors of the Mammary Gland. Chapter 12. In: *Tumors in Domestic Animals*. Ed.: Moulton, J.E., University Press, California, 518-552.

- MOULTON JE, ROSENBLATT LS, GOLDMAN M (1986). Mammary tumours in a colony of Beagle dogs. *Veterinary Pathology*, **23**: 741-749.
- MOULTON JE, TAYLOR DON, DORN CR, ANDERSEN AC (1970). Canine Mammary Tumors. *Veterinary Pathology*, **7**: 289-320.
- MOUSTAKAS A, HELDIN P (2014). TGF β and matrix-regulated epithelial to mesenchymal transition. *Biochimica et Biophysica Acta*, (Epub ahead of print).
- MUHAMMADNEJAD A, KEYHANI E, MORTAZAVI P, BEHJATI F, HAGHDOOST IS (2012). Overexpression of HER-2/neu in malignant mammary tumors; translation of clinicopathological features from dog to human. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **13**: 6415-6421.
- NAZEER J, PRAKASH V, SOUMEN MANDAL S, PRAKASH A (2014). Myoepithelial cells: structure, function and role in tumor formation. *International Journal of Dental and Health Sciences*, **1**: 155-160.
- NICKEL R (1981). The Circulatory System, the Skin and the Cutaneous Organs of the Domestic Mammals. In: *The Anatomy of the Domestic Animals*, Volume 3, Verlag Paul Parey, Berlin and Hamburg.
- PAINTER JT, CLAYTON NP, HERBERT RA (2010). Useful immunohistochemical markers of tumor differentiation. *Toxicologic Pathology*, **38**: 131-141.
- PATSIKAS MN, DESSIRIS A (1996a). The lymph drainage of the mammary gland in the bitch: a lymphographic study. Part I: 1st, 2nd, 4th and 5th mammary glands. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, **25**: 131-138.
- PATSIKAS MN, DESSIRIS A (1996b). The lymph drainage of the mammary gland in bitch: a lymphographic study. Part II: The 3rd mammary gland. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, **25**: 139-143.
- PATSIKAS MN, KARAYANNOPOULOU M, KALDRYMIDOU E, PAPAZOGLU LG, PAPADOPOULOU PL, TZEGAS SI, TZIRIS NE, KAITZIS DG, DIMITRIADIS AS, DESSIRIS AK (2006). The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch: T lymphographic study. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, **35**: 228-234.

- PEÑA L, DE ANDRÉS PJ, CLEMENTE M, CUESTA P, PÉREZ-ALENZA MD (2013). Prognostic value of histological grading in noninflammatory canine mammary carcinomas in a prospective study with two-year follow-up: relationship with clinical and histological characteristics. *Veterinary Pathology*, **50**: 94-105.
- PEÑA L, DOLORES PEREZ-ALENZA M, RODRIGUEZ-BERTOS A, NIETO A (2003). Canine inflammatory mammary carcinoma: Histopathology, immunohistochemistry and clinical implications of 21 cases. *Breast Cancer Research and Treatment*, **78**: 141–148.
- PEREIRA FM, FERREIRA E, LEITÃO DRA, CASSALI GD (2006). Double-staining immunohistochemistry of canine mammary neoplasm. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, **58**: 681-684.
- PEYRON A (1924). Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer, Volume 13. Contributor, Association française pour l'étude du cancer. Publisher, Masson, 349.
- (SÁNCHEZ-CÉSPEDES R, MILLÁN Y, GUIL-LUNA S, REYMUNDO C, ESPINOSA DE LOS MONTEROS A, MARTÍN DE LAS MULAS J (2016). Myoepithelial cells in canine mammary tumours. *The Veterinary Journal*, **207**: 45-52 alınmıştır.)
- PINHO SS, CARVALHO S, CABRAL J, REIS CA, GÄRTNER F (2012). Canine tumors: a spontaneous animal model of human carcinogenesis. *Translational Research*, **159**: 165-172.
- QUEIROGA FL, RAPOSO T, CARVALHO MI, PRADA J, PIRES I (2011). Canine mammary tumours as a model to study human breast cancer: most recent findings. *In Vivo*, **25**: 455-465.
- RAMALHO LNZ, RIBEIRO-SILVA A, CASSALI GD, ZUCOLOTO S (2006). The expression of p63 and cytokeratin 5 in mixed tumors of the canine mammary gland provides new insights into the histogenesis of these neoplasms. *Veterinary Pathology*, **43**: 424-429.

- RASOTTO R, BERLATO D, GOLDSCHMIDT MH, ZAPPULLI V (2017). Prognostic significance of canine mammary tumor histologic subtypes: an observational cohort study of 229 cases. *Veterinary Pathology*, **54**: 571-578.
- RAUBENHEIMER EJ (1987). The myoepithelial cell: embryology, function, and proliferative aspects. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **25**: 161-193.
- REIS-FILHO JS, SIMPSON PT, MARTINS A, PRETO A, GÄRTNER F, SCHMITT FC (2003). Distribution of p63, cytokeratins 5/6 and cytokeratin 14 in 51 normal and 400 neoplastic human tissue samples using TARP-4 multi-tumor tissue microarray. *Virchows Archiv*, **443**: 122-132.
- RISMANCHI S, YADEGAR O, MUHAMMADNEJAD S, AMANPOUR S, TAGHIZADEH-JAHED M, MUHAMMADNEJAD A (2014). Expression of vimentin filaments in canine malignant mammary gland tumors: A simulation of clinicopathological features of human breast cancer. *Biomedical Reports*, **2**: 725-728.
- SAAD ES, MILLEY KM, AL-KHAN AA, NIMMO JS, BACCI B, TAYEBI M, DAY MJ, RICHARDSON SJ, DANKS JA (2017). Canine mixed mammary tumour as a model for human breast cancer with osseous metaplasia. *Journal of Comparative Pathology*, **156**: 352-365.
- SÁNCHEZ-CÉSPEDES R, MILLÁN Y, GUIL-LUNA S, REYMUNDO C, ESPINOSA DE LOS MONTEROS A, MARTÍN DE LAS MULAS J (2016). Myoepithelial cells in canine mammary tumours. *The Veterinary Journal*, **207**: 45-52.
- SCHEELA C, WEINBERG RA (2012). Cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition: Concepts and molecular links. *Seminars in Cancer Biology*, **22**: 396-403.
- SCHWEIZER J, BOWDEN PE, COULOMBE PA, LANGBEIN L, LANE EB, MAGIN TM, MALTAIS L, OMARY MB, PARRY DA, ROGERS MA, WRIGHT MW (2006). New consensus nomenclature for mammalian keratins. *The Journal of Cell Biology*, **174**: 169-174.
- SETHI S, MACOSKA J, CHEN W, SARKAR FH (2011). Molecular signature of epithelial-mesenchymal transition (EMT) in human prostate cancer bone metastasis. *American Journal of Translational Research*, **3**: 90-99.

- SOINI Y (2012). Tight junctions in lung cancer and lung metastasis: a review. *International Journal of Clinical and. Experimental Pathology*, 5: 126-136.
- SONTAS BH, OZYOGURTCU H, GUREL A, EKİCİ H (2009). Evaluation of clinical and pathological characteristics of 155 canines with mammary tumours: a retrospective study. *Archivos de Medicina Veterinaria*, **41**: 53-59.
- SOPEL M (2010). The myoepithelial cell: Its role in normal mammary glands and breast cancer. *Folia Morphologica (Warsz)*, **69**: 1-14.
- SORENMO KU, RASOTTO R, ZAPPULLI V, GOLDSCHMIDT MH (2011). Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. *Veterinary Pathology*, **48**: 85-97.
- SUSNIK B, JORDI ROWE J, REDLICH PN, CHITAMBAR C, CHANG CC, KAMPALATH B (2004). A unique collision tumor in breast: invasive ductal carcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, **128**: 99-101.
- SWITONSKI M, SZCZERBAL I, NOWACKA J (2004). The dog genome map and its use in mammalian comparative genomics. *Journal of Applied Genetics*, **45**: 195-214.
- TAKAHASHI H, FUJITA S, OKABE H (1991). Immunohistochemical characterization of basal cell. adenomas of the salivary gland. *Pathology - Research and Practice*, **187**: 145-156
- TAN PH, AW MY, YIP G, BAY BH, SII LH, MURUGAYA S, TSE GM (2005). Cytokeratins in papillary lesions of the breast: is there a role in distinguishing intraductal papilloma from papillary ductal carcinoma in situ? *American Journal of Surgical Pathology*, **29**: 625-632.
- TANYOLAÇ A (1999). Özel Histoloji. 3. Baskı. Yorum basın yayın sanayi şirketi. Ankara. 179-183.

- TATEYAMA S, UCHIDA K, HIDAKA T, HIRAO M, YAMAGUCHI R (2001). Expression of bone morphogenetic protein-6 (BMP-6) in myoepithelial cells in canine mammary gland tumors. *Veterinary Pathology*, **38**: 703–709.
- TAYLOR GN, SHABESTARI L, WILLIAMS J, MAYS CW, ANGUS W, MCFARLAND S (1976). Mammary neoplasia in a closed beagle colony. *Cancer Research*, **36**: 2740–2743.
- TEIXEIRA MR, QVIST H, BØHLER PJ., PANDIS N, HEIM S (1998). Cytogenetic analysis shows that carcinosarcomas of the breast are of monoclonal origin. *Genes Chromosomes and Cancer*, **22**:145-151.
- THIERY JP (2002.) Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nature Reviews Cancer*, **2**: 442–454.
- VERGARA D, MERLOT B, LUCOT JP, COLLINET P, VINATIER D, FOURNIER I, SALZET M (2010). Epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer. *Cancer Letters*, **291**: 59-66.
- VORA HH, PATEL NA, RAJVIK KN, MEHTA SV, BRAHMBHATT BV, SHAH MJ, SHUKLA SN, SHAH PM (2009). Cytokeratin and vimentin expression in breast cancer. *The International Journal of Biological Markers*, **24**: 38-46.
- VOS JH, VAN DEN INGH TSGAM, MISDROP W, MOLENBEEK RF, VAN MIL FN, RUTTEMAN GR, IVANYI D, RAMAECKERS FCS (1993a). Immunohistochemistry with keratin, vimentin, desmin, and alpha smooth muscle actin monoclonal antibodies in canine mammary gland: benign mammary tumors and duct ectasias. *The Veterinary Quarterly*, **14**: 89–95.
- VOS JH, VAN DEN INGH TSGAM, MISDROP W, MOLENBEEK RF, VAN MIL FN, RUTTEMAN GR, IVANYI D, RAMAECKERS FCS (1993b). Immunohistochemistry with keratin, vimentin, desmin, and alpha smooth muscle actin monoclonal antibodies in canine mammary gland: malignant mammary tumors. *The Veterinary Quarterly*, **14**: 96–102.

- VOS JH, VAN DEN INGH TSGAM, MISDROP W, MOLENBEEK RF, VAN MIL FN, RUTTEMAN GR, IVANYI D, RAMAECKERS FCS (1993c). Immunohistochemistry with keratin, vimentin, desmin, and alpha smooth muscle actin monoclonal antibodies in canine mammary gland: normal mammary tissue. *The Veterinary Quarterly*, **14**: 102–107.
- VURAL SA, VURAL MR, KUPLULU S, ALCIGIR ME, KAYMAZ M (2009). Immunohistochemical demonstration of p53 protein and metallothioneins in canine mammary tumours. *Revue de Médecine Vétérinaire*, **160**: 300-307.
- WENSMAN H, HELDIN NE, PEJLER G, HELLMÉN E (2009). Diverse bone morphogenetic protein expression profiles and smad pathway activation in different phenotypes of experimental canine mammary tumors. *PLoS One*, **4**.
- WESTFALL MD, PIETENPOL JA (2004). P63: Molecular complexity in development and cancer. *Carcinogenesis*, **25**: 857–864.
- XIAO D, HE J (2010). Epithelial mesenchymal transition and lung cancer. *The Journal of Thoracic Disease*, **2**: 154-159.
- YAMASHITA N, TOKUNAGA E, KITAO H, HISAMATSU Y, TAKETANI K, AKIYOSHI S, OKADA S, AISHIMA S, MORITA M, MAEHARA Y (2013). Vimentin as a poor prognostic factor for triple-negative breast cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **139**: 739-746.
- YANG A, KAGHAD M, WANG Y, GILLET E, FLEMING MD, DOTSCH V, ANDREWS NC, CAPUT D, MCKEON F (1998). P63, a p53 homolog at 3q27–29, encodes multiple products with transactivating, death-inducing, and dominant-negative activities. *Molecular Cell*, **2**: 305–316.
- YANG L, NAKAMINE H, KAMEGAI A, SUMITOMO S, MORI M (1994). Immunohistochemical evaluation of bone morphogenetic protein (BMP) in mixed tumor of skin. *Journal of Dermatological Science*, **8**: 96-102.
- YOSHIDA K, SAITO T, KAMIDA A, MATSUMOTO K, SAEKI K, MOCHIZUKI M, SASAKI N, NAKAGAWA T (2013). Transforming growth factor- β transiently induces

vimentin expression and invasive capacity in a canine mammary gland tumor cell line. *Research in Veterinary Science*, **94**: 539-541.

ZATLOUKAL J, LORENZOVA J, TICHY F, NECAS A, KECOVA H, KOHOUT P (2005). Breed and age as risk factors for canine mammary tumours. *Acta Veterinaria Brno*, **74**: 103-109.



EKLER

Ek-1. Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığından alınan etik kurul kararı.

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR ÖRNEĞİ

TOPLANTI TARİHİ : 27/08/2014
TOPLANTI NO : 2014-16
DOSYA NO : 2014-87
KARAR NO : 2014-16-100

Yürütücülüğünü Üniversitemiz Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr.Sevil Atalay Vural'ın yaptığı ve araştırmacı olarak Araş.Gör.Arda Selin Tunç'un katıldığı, "Köpek Meme Tümörlerinde Miyoeptel Hücrelerinin Hücre Değişimindeki Rolünün Patomorfolojik ve İmmunhistokimyasal Yöntemlerle Saptanması" başlıklı çalışma Etik Kurulumuzca incelenmiştir. Söz konusu çalışma, 15 Şubat 2014 tarihli Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliğinin, 8 inci maddesinin sekizinci fıkrasının (k) bendi kapsamında ele alınmış olup, çalışma Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu iznine tabi değildir.

ASLININ AYNIDIR
27/08/2014


Prof.Dr.Oğuz SARİMEHMETOĞLU
A.Ü. HADYEK Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı: Arda Selin

Soyadı: TUNÇ

Dogum yeri ve tarihi: Mersin- 30.06.1983

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, 10 Numaralı Bina Dışkapı Yerleşkesi, 06110, Altındağ/ANKARA

0312-3170314/4242

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Lisans: Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi 2001-2007 (Ankara)

Lise: Atatürk Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi 2000-2001 (Sinop)

Atatürk Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi 1997-2000 (Adıyaman)

Ortaokul: Yücetepe İlköğretim Okulu 1994-1997 (Ankara)

İlkokul: Yücetepe İlkokulu 1993-1994 (Ankara)

Edebali İlkokulu 1990-1993 (Bilecik)

24 Kasım İlkokulu 1989-1990 (Mersin)

Yabancı dili: İngilizce, Almanca

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye dogru)

2007: Veteriner Hekim

2010: Araştırma görevlisi olarak Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tam zamanlı çalışmaktayım.

IV- Mesleki Deneyimi

- Erasmus - Sokrates Öğrencisi Tierärztliche Hochschule (Hannover, 2005-2006)
- Hannover Reproduktionsmedizinische Einheit der Kliniken'de staj 2 ay, Tierärztliche Hochschule (Hannover, 2006)
- Öztaş Tarım Ürünleri Tic. Limited Şirketi -Sorumlu Yönetici – Veteriner Hekim (stok sayımı-mal kabul-çıkış-denetleme-iso2200-Haccp) (Ankara, 2008-2009)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

- Ankara bölgesi veteriner hekimleri odası-üye-2008.
- Veteriner patoloji derneği- sayman üye-2010.
- Veteriner hekimleri derneği- üye-2014.
- Küçük hayvan veteriner hekimleri derneği-üye-2016.

VI- Bilimsel İlgili Alanları

Yayınları:

SCI Yayın

- ✓ Onbaşılar EE, Erdem E, Ünal N, **Tunç AS**, Kocakaya A, Yaranoglu B. (2016). Vergleich der Leber- und Knochengesundheit von Zwei Legeherkünften in Verschiedenen Käfigsystemen. Europ.Poult.Sci., 80. 2016, ISSN 1612-9199, © Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart. DOI: 10.1399/eps.2016.123.

SCI Expanded Yayın

- ✓ Bozkurt MF, Alcigir ME, Yumusak N, Kaya A, **Coskan AS**, Kutsal O. (2011). İki Zürafanın Akciğerlerinde Karşılaşılan Hidatik Kistler. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, **58(1)**:65-67.
- ✓ **Coskan AS**, Onal B, Alcigir ME, Kutsal O. (2013). A Canine Hemangiopericytoma Case: Fine Needle Aspiration (FNA) Cytology and Histopathological Findings. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, **60(2)**:151-153.
- ✓ Alcigir ME, Polat IM, **Coskan AS**, Atalay Vural SA, Vural MR. (2013). Pathomorphological and Immunohistochemical Findings of Cystic Mucinous Hyperplasia of the Gall Bladder. Israel Journal of Veterinary Medicine. **68(4)**:225-229.
- ✓ **Tunc AS**, Alçıgır ME, Atalay Vural S. (2014). Concurrent Metastatic Hepatoid Gland Carcinoma and Eosophagogastric Leiomyosarcoma in a Dog. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, **61(1)**: 29-34.
- ✓ Çakır L, Gümüşsoy KS, Kutsal O, **Tunç AS**. (2014). Evaluation of Brush Cytology (Cytospin Technique) and Cultural Results in The Diagnosis of Keratoconjunctivitis in a Goat Herd. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, **61(1)**: 35-41.
- ✓ Çakır L, Çolakoğlu EÇ, **Tunç AS**, Kutsal O. (2014). Cytological Evaluation of Pleural Effusion with Cell Block Technique in a Dog. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, **61(1)**: 73-77.

- ✓ Alçıgır ME, Atalay Vural S., Müştak K., Tunc AS. (2014). Bir Tavşanda Doğal Pasteurella Multocida Enfeksiyonu: Patolojik ve Mikrobiyolojik Bulgular. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, **61(2)**: 147-150.
- ✓ Aslan O, Cakır L, Karaca Bekdik İ, Dogan Z, **Tunc AS**. (2014). Cholangiocarcinoma of İntrahepatic Bile Ducts with Disseminated Metastases in a Siamese Cat: A Case Report. Veterinarni Medicina, **59(7)**: 359–367.
- ✓ Can P, Atalay Vural S, Caliskan M, Sancak IG, **Coskan AS**, Yazgan C, Besalti O. (2016). Magnetic Resonance Imaging and Histological Findings of Paranasal Sinus Tumors and Surgical Outcomes in Dogs and Cats. Journal of Veterinary Science & Technology, 7:4. <http://dx.doi.org/10.4172/2157-7579.1000346>. ISSN 2157-7579.

SCI Expanded Dışındaki Dergilerde Yayınlar

- ✓ **Coşkan AS**, Alçıgır ME, Atalay Vural S. (2011). Pathomorphological and Immunohistochemical Findings of Extragenital Canine Transmissible Venereal Tumor. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*. 14(4):252-256.
- ✓ Alcigir ME, Karakas K, Kanca H, Alkan H, Atalay Vural S, **Tunc AS**. (2014). A Case of Ovarian Reminant Syndrome with Cystic Papillary Hyperplasia in a Queen: Clinicopathological Evaluation and Expressions of Eostrogen and Progesteron Receptors, Uroplakins and Transforming Growth Factor-β1. *Research Opinions in Animal & Veterinary Sciences*. **4(10)**: 526-531.
- ✓ Çolakoğlu EÇ, **Tunç AS**, Aydemir E, Şen Y, Kutsal O, Atalay Vural S, Kalınbacak A. (2016). Development of Primary Epicardial Mesothelioma in a Chinese Shar-Pei with a Long-Term History of Cutaneous Mucinosis: A Literature Review. *Science and technologies: Volume VI, Number 5: Veterinary Medicine, Animal Studies*. 84-91.
- ✓ Cansız F, Çolakoğlu EÇ, Haydardedeoğlu AE, **Tunç AS**, Atalay Vural S, Alihosseini H, Kalınbacak A. (2016). İsviçre Esmeri Irkı Bir Buzağıda Çinko Yetersizliği Nedenli Parakeratotik Hiperkeratoz Olgusu. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 11(2):234-238. DOI:10.17094/avbd.20533

Kitap bölümü

- ✓ Rıfkı Hazirolu, Arda Selin Tunç. Veteriner sitolojisi. Sitopatoloji. Editör: Prof.Dr. Binnur Önal. Quintessence yayıncılık. Bölüm 20. ISBN: 978-605-9382-03-8.

Bildirileri

Sözlü

- **Coşkan AS**, Alçıgır ME, Atalay Vural S. Pathomorphological and Immunohistochemical Findings of Extragenital Canine Transmissible Venereal Tumor. Scientific anniversary conference with international participation Stara Zagora/ BULGARIA. 21.05.2010.
- Yumuşak N, Çalışkan M, **Coşkan AS**, Kutsal O. Bir Kedinin Parotid Tükürük Bezinde Kistadenokarsinom. V. Ulusal Veteriner Patoloji Kongresi (uluslararası katılımlı) Mudanya/Bursa. 14-18 Eylül 2010.
- Hazirolu R, Yardımcı B, Aslan S, Yıldırım MZ, Yumusak N, Beceriklisoy H, Agaoglu R, Kucukaslan I, **Coskan AS**. Cytological Evaluation of Canine Mammary Tumours with Fine Needle Aspiration Biopsy Technique. 36th European Congress of Cytology Istanbul/Turkey. 22-25 September 2011.
- Çakir L, **Coşkan AS**. Gümüşsoy KS, Kutsal O. Evaluation of Ocular Cytology and Cultural Results in The Diagnosis of Keratoconjunctivitis in Goat Flocks. 37 th European congress of cytology. 30 September- 03 October 2012, Dubrovnik-Cavtat, Croatia.
- Kutsal O, Sağlam M, **Tunc AS**, Cagatay S, Sancak I. Bone Tumors in Dogs and Cats: A Perspective from Ankara University (2001-2010). 2014 ACVIM FORUM. 4-7 Haziran 2014. Nashville, Tennessee, USA.
- **Tunç AS**, Radgohar A, Ahlat O, Karaman E, Albaskan H, Kutsal O. Bir Köpekte Addison Hastalığı ve Erkek Genital Sistemde Karşılaşılan Çoklu Tümör Olgusu. VII. Ulusal Veteriner Patoloji Kongresi (uluslararası katılımlı). 8-10 Eylül 2014. Kars.

- Beşaltı Ö, Can P, Atalay Vural S, Çalışkan M, Sancak I, **Coşkan AS**. Paranasal Sinus Tümörlerinde Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Operatif Sağaltım: 14 Köpek ve 3 Kedi. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi. 23-26 Ekim 2014, Antalya
- Atalay Vural S, Hazıroğlu R, Vural MR, Alçıgır ME, Polat İM, **Tunç AS**. The Detection of Progressive and Regressive Phase and Line-1 Retrotransposone in Transfected Dogs with Transmissible Venereal Tumor during Chemotherapy. 4th International Conference and Exhibition Pathology. 13-15 July 2015, New Orleans, USA.
- Çolakoğlu EÇ, **Tunç AS**, Aydemir E, Şen Y, Kutsal O, Atalay Vural S, Kalinbacak A. Development of Primary Epicardial Mesothelioma in a Chinese Shar-Pei with a Long-Term History of Cutaneous Mucinosis: A Literature Review. 26th International Scientific Conference-International Scientific Conferences of the Union of Scientists, 2-3 June 2016, Stara Zagora/ Bulgaria.
- Yücel G, Ahlat O, Tunç AS, Kutsal O, Vural S, Hazıroğlu R. 2000-2015 Yılları Arasında Saptanan Damar Dokusu Tümörleri. VIII. Ulusal Veteriner Patoloji Kongresi. 01-03 Eylül 2016, SAMSUN.
- Tunç AS. Patolojide Kullanılan Plastinasyon Modellemeleri Veteriner Patoloji’de Plastinasyon Teknikleri ve Kullanım Alanları. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Satı Baran Konferans Salonu. 2.12.2016.

Poster

- Bozkurt MF, Alcigir ME, Yumusak N, Kaya A, **Coskan AS**, Kutsal O. Hydatid Cysts on Lungs of Two African Giraffe. International Scientific Conference Stara Zagora/ Bulgaria. 3-6 June 2009.
- Alçıgır ME, Polat İM, **Coşkan AS**, Atalay Vural S, Vural MR. Safra Kesesinin Kistik Müsinöz Hiperplazisi. V. Ulusal Veteriner Patoloji Kongresi (uluslararası katılımlı) Mudanya/Bursa. 14-18 Eylül 2010.
- Alçıgır ME, Polat İM, **Coşkan AS**, Küplülü Ş, Vural MR, Atalay Vural S, Akıntuğ Z. Bir Köpekte Rete Ovari Adenoma ve Vaginal Fibromanın Klinikopatolojik Değerlendirilmesi. V. Ulusal Veteriner Patoloji Kongresi (uluslararası katılımlı) Mudanya/Bursa. 14-18 Eylül 2010.

- **Coşkan AS**, Alçıgır ME, Atalay Vural S. Bir Köpekte Karşılaşılan Ekstra Genital Canine Transmissible Venereal Tümörde Patomorfolojik ve İmmunohistokimyasal Bulgular. V. Ulusal Veteriner Patoloji Kongresi (uluslararası katılımlı) Mudanya/Bursa. 14-18 Eylül 2010.
- Alcigir ME, **Coskan AS**, Ergin I, Alcigir G, Atalay Vural S. Cytopathological and Immunocytological Findings of Hepatoid Gland Adenoma in a Dog. 36th European Congress of Cytology . Istanbul/Turkey.22-25 September 2011.
- **Coşkan AS**, Önal B, Alcigir ME, Kutsal O. A Canine Hemangiopericytoma Case: Fine Needle Aspiration Cytology and Histopathological Findings. 36th European Congress of Cytology . Istanbul/Turkey.22-25 September 2011.
- Alcigir ME, **Coskan AS**, Ergin I, Atalay Vural S, Alcigir G. Cytopathological and Immunocytological Evaluation of Anal Sac Gland Carcinoma in a Dog. 36th European Congress of Cytology . Istanbul/Turkey.22-25 September 2011.
- Alcigir ME, **Coskan AS**, Kanca H, Atalay Vural S, Hazıroglu R, Vural R, Polat M. Canine Transmissible Venereal Tumour in a Dog: Cytological and Immunocytological Findings. 36th European Congress of Cytology . Istanbul/Turkey.22-25 September 2011.
- Hazıroglu R, **Coşkan AS**, Yumusak N, Yucel G, Ahlat O. Hemangiosarcoma, A Case Report: Cytopathological (Fine Needle Aspiration) and Histopathological Findings in a Dog. 37 th European congress of cytology. 30 September- 03 October 2012, Dubrovnik-Cavtat, Croatia.
- **Coşkan AS**, Ahlat O, Ergin I, Kutsal O. Oral Plasmacytoma in Cat. 37th European Congress of Cytology, 30 September-3 October 2012, Cavtat/CROATIA.
- Çakir L, Çolakoğlu E, **Coşkan AS**, Kutsal O. Cell Block vs. Cytocentrifuge Smear For Cytologic Evaluation with Pleural Effusion from a Dog. 37th European Congress of Cytology, 30 September-3 October 2012, Cavtat/CROATIA
- **Coşkan AS**, Yucel G, Kutsal O. Bilateral Malignant Seminomas in Two Dogs. 37th European Congress of Cytology, 30 September-3 October 2012, Cavtat/CROATIA.
- **Coskan AS**, Ergin I, Kutsal O. Bir Köpekte Oküler Dermoid Olgusu. VI. Ulusal Veteriner Patoloji Kongresi (Uluslararası Katılımlı), 19-23 Eylül 2012, Kuşadası/AYDIN.
- **Coskan AS**, Alcigir ME, Atalay Vural S. Bir Köpekte Aynı Anda Karşılaşılan Hepatoid Bez Karsinom ve Leiomyosarkom Olgusu. VI. Ulusal Veteriner Patoloji Kongresi (Uluslararası Katılımlı), 19-23 Eylül 2012, Kuşadası/AYDIN.

- **Coşkan AS**, Atalay Vural S, Mustak K, Alcığır ME. Bir Tavşanda Generalize Pasteurellozis. VI. Ulusal Veteriner Patoloji Kongresi (Uluslararası Katılımlı), 19-23 Eylül 2012, Kuşadası/AYDIN.
- Turgut D, Çolakoğlu EÇ, Cansız F, Aydemir E, **Coşkan AS**, Vural SA, Kalınbacak A. FIP ve FeLV Pozitif Bir Kedide Viral Ülseratif Dermatitis. 7. KHVHD Sürekli Eğitim Kongresi, 9-10 Kasım 2012, İstanbul.
- Turgut D, Çolakoğlu EÇ, Cansız F, Özkaptan İ, **Coşkan AS**, Atalay Vural S, Kalınbacak A. Rottweiler Irkı Bir Köpekte Foliküler Displazi Olgusu. 7. KHVHD Sürekli Eğitim Kongresi, 9-10 Kasım 2012, İstanbul.
- Cansız F, Çolakoğlu EÇ, Haydardedeoğlu AE, **Coşkan AS**, Atalay Vural S, Kalınbacak A. Bir Buzağda Parakeratoz Olgusu. 10. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi (Uluslararası Katılımlı), 27-30 Haziran 2013, Kapadokya.
- Aslan Ö, Çakır, L, Karaca Bekdik İ, Doğan Z, **Coşkan AS**. Bir Siyam Kedisinde Kolanjiyelöler Karsinom. 10. Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi (Uluslararası Katılımlı), 27-30 Haziran 2013, Kapadokya.
- Hazıroğlu R, **Tunç AS**, Ergin I, Kutsal O. Yeni Zellanda Tavşanında (*Oryctolagus Cuniculus*) Unilateral Malign İntratubuler Noninvaziv Seminoma. VII. Ulusal Veteriner Patoloji Kongresi (uluslararası katılımlı). 8-10 Eylül 2014. Kars.
- **Tunç AS**, Ergin I, Atalay Vural S, Kutsal O. Chinchilla Irkı Kedide Yumuşak Dokunun Malign Dev Hücreli Tümörü. VII. Ulusal Veteriner Patoloji Kongresi (uluslararası katılımlı). 8-10 Eylül 2014. Kars.
- Radgozar A, **Tunç AS**, Keskin N, Şen Y, Şahal M, Alcığır G. Golden Retriever Irkı Bir Köpekte Alimenter Lenfoma ve Plöral Metastazı. 9. KHVHD Sürekli Eğitim Kongresi, 31-1 Kasım 2014, İstanbul.
- Kutsal O, Caliskan M, **Tunc AS**. Amelanotic Malignant Melanoma in a Budgerigar. International VETistanbul Group Congress, 7-9 Nisan 2015, St. Petersburg, RUSSIA.
- Colakoglu HE, Yazlik MO, Oz B, Babas A, Ergin, **Tunc AS**. Pelvic Organ Prolapse in Two Djungarian Hamsters with Ovarian Cystic Papillar Hyperplasia. 18th EVSSAR Congress. Reproduction and Pediatrics in Dogs, Cats and Exotics. 11-12 September 2015, Hannover-GERMANY.
- Özbakiş G, Öge H, Öge S, **Tunç AS**, Aştı C. Identification and Genetic Characterization of Cyst Hydatid in a Wild Boar in Turkey. The XXVIth World Congress on Echinococcosis. 1-3 October 2015. Bucharest-ROMANIA.

- Yazlik MO, Vural MR, **Tunc AS**, Colakoğlu HE, Kuplulu S, Polat M, Oz B, Vural Atalay S. “The Evaluation of Cell Differentiation Markers in Dog Adenomyosis“, 18th International Congress on Animal Reproduction ICAR 2016, 26-30 June 2016, Tours / FRANCE.
- **TUNC AS**, COLAKOGLU HE, ATALAY VURAL S, VURAL R. Complex adnexal tumor with sebaceous and apocrine differentiation in a nulliparous guinea pig. 33rd World Veterinary Congress. 27-31August 2017, Incheon, Korea
- **TUNC AS**, ATALAY VURAL S, COLAKOGLU HE, KARABULUT S, VURAL R. Uterine primitive neuroectodermal tumor (Ewing's sarcoma, PNET) in a boxer. 33rd World Veterinary Congress, 27-31August 2017, Incheon, Korea
- **TUNC AS**, KAVUR D, YUCEL TENEKECI G, ABOU MOUNSEF Y, SAGLAM M, KUTSAL O. Triple different synchronous tumors of sinus, kidney and penis in a dog. 33rd World Veterinary Congress, 27-31August 2017, Incheon, Korea
- **TUNC AS**, SAGLAM M, KUTSAL O, CAGATAY S. Digital Dermatitis (Mortellaro Disease) in a Dairy Cattle. 33rd World Veterinary Congress, 27-31August 2017, Incheon, Korea

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Projeleri

Biten Projeler

- ✓ Geleneksel ve Zenginleştirilmiş Kafeslerde Barındırılan Farklı Genotipteki Tavuklarda Bazı Refah Kriterlerinin Belirlenmesi (Determination of Some Welfare Criteria in Different Genotypes of Laying Hens Kept in Conventional and Enriched Cages). Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu Projesi (10A3338005). 2010 – 2012 (Yardımcı Araştırmacı).
- ✓ Kedilerin Aşı İlişkili Yumuşak Doku Sarkomlarında Patomorfolojik Bulguların Değerlendirilmesi (The Evaluation of Pathomorphological Findings in Soft Tissue Tumour of Cats). Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu Projesi (10A338004). 2010 – 2012 (Yardımcı Araştırmacı).

- ✓ Köpeklerin Bulaşıcı Venereal Tümörünün Klinikopatolojik, İmmunhistolojik ve İnsitu PCR Metoduyla Bulgularının Değerlendirilmesi (The Evaluation of Findings of Pathomorphological, Immunohistochemical and Insitu PCR (IS-PCR) methods in Canine Transmissible Venereal Tumor). Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu Projesi. (10B3338008). 2010 – 2013 (Yardımcı Araştırmacı).
- ✓ Farelerde Visceral Larva Migrans (*Toxocara canis*) Tedavisinde Albendazole ve Çörek Otu Yağının (Thymoquinone) Kombinasyonunun Etkisi. Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu Projesi (13B3338006) 2013 – 2017 (Yardımcı Araştırmacı).

Devam Eden Projeler

- ✓ Köpek Meme Tümörlerinde Miyoepitel Hücrelerinin Hücre Değişimindeki Rolünün Patomorfolojik ve İmmunhistokimyasal Yöntemlerle Saptanması (Determination of The Myoepithelial Cells Roles in Cell Differentiation in Canine Mammary Tumors by Pathomorphological and Immunohistochemical Methods). Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu Projesi (15L0239003) 12.02.15-
- ✓ Yara İyileşmesinde Sildenafil Lipid Peroksidasyonu ve Antioksidan Enzim Düzeyleri Üzerine Etkisinin Araştırılması. Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler (V-057) 25/10/2016 25-10-2018 bütçesi: 37,706 TL
- ✓ Deneysel Koyun Osteotomi Modelinde Kemik İçi Düşük Yoğunlukta ve Aralıklı Olarak Uygulanan Ultrason Dalgasının Kemik İyileşmesi Üzerine Etkisinin Araştırılması. Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu Projesi. (16B239006). 07.11.2016-

VIII- Diğer Bilgiler

Kongre – Toplantılar ve Sertifikalar

- Ankara Üniversitesi Enformatik Bölümü Bilgisayar Sertifikası- 2001.
- Akredite Veteriner Hekim - ISO 22000 Kursu Sertifikası- 2007.
- Radyoloji Sertifikası (Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi)- 2007.
- Çevre Toksikolojisinde Hızlı Tarama Testleri Kursu, 03-06 Şubat 2010, Ankara.
- Veteriner Dermatoloji Semineri ve Kursu, 21-22 Ekim 2010, Ankara Üniversitesi

Veteriner Fakültesi, Ankara.

- Temel Laparoskopi Kursu, 4 Ocak 2011, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.
- Optimization Techniques for Western Blot, Immunoprecipitation, and Immunohistochemistry, 12 Nisan 2011, Abcam-Kimera, Ankara.
- Tıbbi Atıkların Kontrolü Yerel Eğitim Programı, 14-15 Haziran 2011, Ankara Valiliği-İl Çevre ve Orman Müdürlüğü, Ankara.
- Kök hücre kursu ve VI. Kök Hücre Sempozyumu, 24-25 Haziran 2011, TÜBA, Ankara
- Deney Havyaları Kullanım Sertifikası. 05-13 Eylül 2011. GATA AR-GE Merkez Başkanlığı, Ankara.
- Certificate of Animal Use in Experimental Research. 05-13 September 2011. GATA Center of Research and Development, Ankara.
- Mikroskopik, Görüntüleme ve Stereoloji. 14-15 Ocak 2012. Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- Tıbbi Atıkların Kontrolü Yerel Eğitim Programı, 29 Mayıs 2012, Ankara Valiliği-İl Çevre ve Orman Müdürlüğü, Ankara.
- Eppendorf PCR Semineri. 18 Ekim 2012. İncekaralar, Ankara.
- Tumours of The Urinary System and Male Genital Organs Pathology Course. 24-26 May 2014. ESP Working Group on Uropathology. European Society of Pathology. Ankara.
- Tarım Bilimleri Alanında TÜBİTAK Proje Yazma, Hazırlama ve Yönetme Eğitimi. 17-19 Ekim 2014. Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Süt Teknolojisi Bölümü, Ankara.
- Yıllık Servikal Tarama ve Sitopatoloj Çalıştayı. 10 Ocak 2015. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi, Hasan Ali Yücel salonu, Sıhhiye, Ankara.
- “Meme Kanseri Yaklaşım, Tanı Zorlukları Ve Biyolojik Belirleyicilerdeki Yeni Gelişmeler Kursu” 3-4 Nisan 2015, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Konferans Salonu, Erzurum.
- “European society of pathology: European school of pathology – Breast pathology course” 16-18 Nisan 2015. Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, İtalya.
- Update In Soft Tissue Pathology From Morphology to Molecular Diagnosis. 2nd Meeting of the Turkish Division of International Academy of Pathology (IAP). 02-03 Mayıs 2015. Ufuk Üniversitesi Prof. Dr. Rıdvan Ege Konferans Salonu, ANKARA.

- Introductin and optimization of ChIP and Optimization of ELISA. “Epigenetik analiz: Kromatin immünpresipitasyon (ChIP) yöntemi ve ELISA yöntemi optimizasyonu”.13 Mayıs 2015.Turgut  zal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Gimat Yenimahalle
- "MOLEKÜLER PATOLOJ  – I: TEORİK TEMEL EĞİTİM KURSU".13 Haziran 2015. Trabzon KT  Prof Dr Osman Turan Kongre Merkezi, TRABZON.
- “‘Sitopatoloji Kursu: İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi”. 27 Şubat 2016. İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL.
- Araştırma Görevlileri İçin Eğiticilerin Eğitimi (Hizmet İçi Eğitim Kavram ve Teknikleri) Sertifika Programı. 02 Mayıs-06 Haziran 2017. ANK SEM, ANKARA.

Düzenleme komitesi

- Veteriner Patoloji’de Plastinasyon Teknikleri ve Kullanım Alanları  alıştayı. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Satı Baran Konferans Salonu. 02.12.2016.