



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



# **KÖPEK VE KEDİLERDE DERİ VE EKLENTİ TÜMÖRLERİNİN PATOMORFOLOJİSİ**

**Nihat YUMUŞAK**

**PATOLOJİ ANABİLİM DALI  
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Osman KUTSAL**

**2012- ANKARA**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KÖPEK VE KEDİLERDE DERİ VE EKLENTİ  
TÜMÖRLERİNİN PATOMORFOLOJİSİ**

**Nihat YUMUŞAK**

**PATOLOJİ ANABİLİM DALI  
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Osman KUTSAL**

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (HÜBAK)  
tarafından 886 proje numarası ile desteklenmiştir.

**2012- ANKARA**

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Patoloji (Veteriner) Doktora Programı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

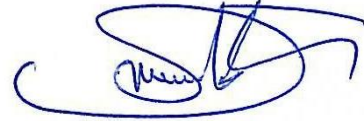
Tez Savunma Tarihi: 16 / 07 /2012




Prof. Dr. Hüdaverdi ERER  
Selçuk Üniversitesi  
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Rıfki HAZIROĞLU  
Ankara Üniversitesi



Prof. Dr. Osman KUTSAL  
Ankara Üniversitesi  
(Danışman)



Prof. Dr. M. Yavuz GÜLBAHAR  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi



Prof. Dr. Sevil ATALAY VURAL  
Ankara Üniversitesi

## İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
İçindekiler	ii
Önsöz	iv
Kısaltmalar	v
Şekiller	vi
Çizelgeler	vii
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Tümör nedir?	2
1.1.1. Atipik Hücrelerin Özellikleri	3
1.1.1.1. Hücresel Malignite Kriterleri	4
1.1.1.2. Sitoplazmik Malignite Kriterleri	4
1.1.1.3. Çekirdeğe Bağlı Malignite Kriterleri	5
1.2. Tümörlerde Tanı Yöntemleri	6
1.2.1. Patolojik Tanı	7
1.2.1.1. Sitopatolojik Yöntemler	8
1.2.1.2. Histopatolojik Yöntemler	8
1.2.1.3. İmmunohistokimyasal Yöntemler	9
1.3. Tümörlerde Sitopatolojik Tanı	10
1.3.1. Sitolojinin Tarihçesi	10
1.3.2. Sitolojik Örnek Alınması	12
1.3.2.1. Dökülmüş Hücre (Eksfoliyatif) Yöntemi	12
1.3.2.2. Kazıma (Scrape) Yöntemi	13
1.3.2.3. Tuşe (İmpresyon) Yöntemi	13
1.3.2.4. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)	13
1.3.2.4.1. Kullanılan Gereçler	14
1.3.2.4.2. İnce İğne Aspirasyon Biyopsi Yöntemi	14
1.3.2.4.3. Aspire Edilen Örneğin Lam Üzerine Yayılması ve Tespiti	16
1.3.2.4.3.1. Islak Tespit Yöntemi	17
1.3.2.4.3.2. Havada Kurutma Yöntemi ile Tespit	17
1.3.2.4.3.3. Özel Amaçlı Tespit Yöntemi	18

1.3.3. Sitolojide Boyama Yöntemleri	18
1.3.3.1. Papanicolaou Boyama (PAP) Yöntemi	18
1.3.3.2. Romanowsky Boyama Yöntemleri	19
1.3.4. Sitopatolojinin Avantajları	19
1.3.5. Sitopatolojinin Dezavantajları	20
1.4. Sitolojik Preparatların Değerlendirilmesi	21
1.4.1. Yangı ve Hiperplazi	21
1.4.2. Neoplaziler	21
1.5. Deri Tümörlerinin Sitopatolojisi	21
1.5.1. Epitelyal Tümörler	22
1.5.2. Mezenşimal Tümörler	22
1.5.3. Yuvarlak Hücreli Tümörler	23
1.6. Derinin Morfolojisi	23
1.7. Deri Tümörleri	25
1.8. Deri Tümörlerinin Sınıflandırılması	27
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	29
2.1. Gereçler	29
2.2. Yöntemler	30
2.2.1. Sitopatolojik Yöntem	30
2.2.2. Histopatolojik Yöntem	31
2.2.3. İmmunohistokimyasal Yöntem	31
<b>3. BULGULAR</b>	33
3.1. Makroskobik Bulgular	39
3.2. Mikroskobik Bulgular	41
<b>4. TARTIŞMA</b>	56
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	62
<b>ÖZET</b>	63
<b>SUMMARY</b>	64
<b>KAYNAKLAR</b>	65
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	72

## ÖNSÖZ

Dünyada ve ülkemizde köpek ve kedilerde deri tümörleri en sık karşılaşılan tümörler arasında yer alır. İnsanlarda hayat standartlarının artmasına paralel olarak köpek ve kedi besleme oranı her geçen gün daha da arttığı görülmektedir. Bununla beraber; sanayileşmenin getirmiş olduğu birçok çevresel kirlenmeye bağlı olarak bu türlerde tümör görülme sıklığının arttığı dikkati çekmektedir. Bundan dolayı tümörlerde tanı ve tedavi süreci önem kazanmaktadır. Bu amaçla, tümörlerin tanısında moleküler teknikler çok hızlı gelişmesine rağmen, gerek maliyetinin yüksek olması ve gerekse sürecin uzun sürmesi nedeniyle veteriner hekimliğinde tam olarak rutin kullanıma girmemiştir. Tanı yöntemlerinin amacı; hastanın en az düzeyde etkilenmesi, mümkün olan en kısa yöntemle yapılabilmesi, hızlı, güvenilir ve ekonomik olmasıdır. Böylece kısa sürede varılacak olan tanı doğrultusunda uygun tedavi yöntemine başlanmış olunacaktır. Her geçen gün veteriner hekimliğinde daha da gelişme gösteren, kolay uygulanabilmesinin yanı sıra fazla laboratuvar gereçlerine gereksinim olmadan uygulanabilen, sitopatoloji uygulamaları önem kazanmaktadır. Sitopatolojik tanı, doğrudan bir teşhis yöntemi olarak kullanılmasından ziyade, diğer tanı yöntemleri ile desteklenerek daha doğru veriler kısa sürede elde edilebilmektedir. Bu çalışmada deri tümörü şüphesi bulunan köpek ve kedilerden alınan sitopatolojik örnekler değerlendirildi. Takip eden süreçte postoperatif alınan biyopsi materyalleri histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak incelendi, elde edilen veriler karşılaştırılarak sitopatolojinin veteriner hekimliğinde deri tümörlerinin tanısında kullanılabilirliği araştırıldı.

Doktora eğitimim boyunca, gerek maddi ve gerekse manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini paylaşan, akademik ve sosyal yaşamıma yön veren değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Osman KUTSAL'a, sonsuz moral ve desteğini hep hissettiğim değerli hocam Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Suni Tohumlama Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nafiz YURDAYDIN'a, tez çalışmamda materyal temininde yardımcı olan Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Ömer BEŞALTI ve Sayın Araş. Gör. Murat ÇALIŞKAN ile maddi katkı sağlayan Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Komisyonu'na; Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Rıfki HAZIROĞLU'na, Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. İ. Ayhan ÖZKUL'a, Prof. Dr. Günay ALÇIĞIR'a, ve merhum Prof. Dr. Yılmaz AYDIN'a; tezim süresince yardımlarını esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet Fatih BOZKURT'a, Dr. Mehmet Eray ALÇIĞIR'a, Araş. Gör. Gözde YÜCEL'e ve Araş. Gör. Arda Selin COŞKAN'a, anabilim dalı personellerinden Sayın Lalegül BARAN'a, Laborant Uzm. Biyolog Selma EKEBAŞ'a, Habibe DEMİRTAŞ'a ve Allahverdi KULA'ya, Ayrıca; gösterdiği sonsuz fedakârlık, emek ve büyük sabırları için *Canım Annem Sultan YUMUŞAK* başta olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkür ederim.

**KISALTMALAR**

ABC-P: Avidin Biotin Complex Peroxidase

AFA: Alkol-Formol-Asetik Asit

CBC: Complete Blood Count

cc: Cubic Centimeter

CK: Cytokeratin

EA: Eosin Azure

HE: Hematoxylin-Eosin

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

MGG: May-Grünwald Giemsa

MÖ: Milattan Önce

MS: Milattan Sonra

OG: Orange G

PAP: Papanicolaou

PAS: Periodic Acid Schiff

PBS: Phosphate Buffer Saline

PCR: Polymerase Chain Reaction

pH: Power of Hydrogen

WHO: World Health Organization

**ŞEKİLLER**

<b>Şekil 1.1.</b> Genel anestezi altındaki köpekte aspirasyon uygulaması.	15
<b>Şekil 2.1.</b> May-Grünwald Giemsa boyama yöntemi.	30
<b>Şekil 3.1.</b> Bazal hücreli kanser. Köpek, (125/10).	44
<b>Şekil 3.2.</b> Bazal hücreli kanser. Köpek, (124/10).	45
<b>Şekil 3.3.</b> Yassı hücreli kanser. Köpek, (107/09).	46
<b>Şekil 3.4.</b> Yassı hücreli kanser. Kedi, (150/12).	47
<b>Şekil 3.5.</b> Sebaceöz epitelyom. Köpek, (154/09).	48
<b>Şekil 3.6.</b> Sebaceöz karsinom. Köpek, (305/09).	49
<b>Şekil 3.7.</b> Ter bezi karsinomu. Köpek, (261/09).	51
<b>Şekil 3.8.</b> Ter bezi karsinomu. Köpek, (467/11).	52
<b>Şekil 3.9.</b> Hepatoid bez adenomu. Köpek, (30/10).	53
<b>Şekil 3.10.</b> Hepatoid bez karsinomu. Köpek, (183/10).	54



**ÇİZELGELER**

<b>Çizelge 2.1.</b> May-Grünwald Giemsa boyama süreci.	31
<b>Çizelge 3.1.</b> Yaşa göre dağılım.	33
<b>Çizelge 3.2.</b> Çalışmada kullanılan hayvanlara ve biyopsilere ait veriler.	35
<b>Çizelge 3.3.</b> Tümörlerin anatomik yerleşimleri.	39

## 1. GİRİŞ

Tümörler canlılığın tarihi kadar eski olup, köpek ve kedilerde ölüm sebeplerinin önemli bir kısmını teşkil etmektedirler. Günümüz sanayileşmenin gelişmesine paralel olarak etkilenen çevresel faktörlerin tümör oluşması üzerine önemli etkileri olduğu düşünülmektedir. Evcil hayvanlarda sayısı ve tipi yönünden giderek artış gösteren tümör olgularının etiopatogenezinde; fiziksel ve kimyasal nedenler, beslenme bozuklukları, hormonal bozukluklar, genetik faktörler ve onkojenik viruslar yer alır (Cotchin, 1972; Dolan ve Adams-Smith, 1978; Cullen ve ark., 2002; Gülçubuk ve Gürel, 2005).

Genel olarak incelendiğinde evcil hayvanlar arasında köpekler ve kedilerde tümör görülme oranı daha yüksektir. Köpek ve kedilerde tümör ile ilgili yapılan istatistiksel çalışmalarda sistem, organ ve dokuların yanı sıra yaş, cinsiyet ve ırk özellikleri de dikkate alınmaktadır. Bu türlerde her yaşta görülebilen tümörlerin oranı yaşın ilerlemesiyle artar. Genç hayvanlarda iyi huylu, daha ileri yaşlarda ise kötü huylu tümörlerin görülme oranlarının arttığı görülür. Bu hayvan türlerinde deri ve deri eklenti tümörleri en sık karşılaşılan tümörlerdendir (Sönmez ve Özmen, 1996; Goldschmidt ve Hendrick, 2002; Gülçubuk ve Gürel, 2005; Sharif, 2006).

Laboratuvar tanı yöntemlerinin amacı; uygulanacak hastanın minimum düzeyde etkilenmesi, hızlı, güvenilir ve ekonomik olmasıdır. Bu sayede kısa sürede varılacak tanı doğrultusunda uygun tedavi yöntemine çabucak başlanmış olunacaktır. Son yıllarda ülkemiz veteriner hekimliğinde hızlı gelişim gösteren sitopatolojik uygulamalar bu yönden önem kazanmaktadır.

### 1.1. Tümör Nedir?

Kanserin insanlık tarihi kadar eski olduğunu söylemek yanlış olmaz. Günümüzde kanser hakkında ilk bilgilere M.Ö. 3000–1500 yıllarına ait olduğu sanılan Mısır papirüslerinde değinilmiştir. İlk kanser vakası Tunç devrine (M.Ö. 1900–1600) ait olduğu sanılan Perulu İnkalara ait bir kadının kafatasında ve boynunda malign melanoma ait bulgulardır. Tümör kelime anlamı olarak vücutta meydana gelmiş olan şişlikleri ifade etmek için kullanılan bir terimdi. Günümüzde tümör; canlıda bulunan herhangi bir hücrenin otonomik olarak kontrolsüz ve sınır tanımadan çoğalması sonucu oluşan ve maruz kaldığı etkiler ortadan kalksa bile gelişimini devam ettiren yeni doku üremelerini ifade etmektedir. Yunan asıllı ve “tıbbın babası” olarak kabul edilen Hippocrates (M.Ö. 460–370) iyi huylu ve kötü huylu tümörleri yazılarında tanımlayan ilk bilim adamıdır (Harvey, 1974; Kardinal ve Yarbrow, 1979; Gallucci, 1985; Conran ve ark., 1989). Hipokrat, malign tümörlerin etrafındaki kan damarlarının birer yengeç pençesine benzediğini fark etmiş ve bu hastalığa “karkinos” (carcinoma-yengeç pençesi) adını vermiştir. Daha sonra Romalı hekim Aulus Cornelius Celsus (M.S. 25–50) yunanca olan bu terimi latinceye “Cancer” olarak çevirmiştir. Diğer bir Romalı hekim olan Galen ise, (M.S. 130–200) tümörü tanımlamak için yunanca şişkinlik anlamına gelen “Oncos” terimini kullanmaya başlamıştır. Her ne kadar Hipokrat ve Celsus yengeç pençesi terimini malign tümörler için kullanmış olsalar da, Galen’in tercihi olan “oncos” günümüzde kanser uzmanları (onkolog) için kullanılmaktadır (Harvey, 1974; Kardinal ve Yarbrow, 1979; Gallucci, 1985; Conran ve ark., 1989; Moss, 1989; Diamandopoulos, 1996; Hajdu, 2011).

Bununla beraber artık günümüzde “yeni doku oluşumu” anlamına gelen “Neoplasm” terimi kullanılmaktadır. Halk arasında ise yaygın olarak kötü huylu (malign) tümörlere “Kanser”, iyi huylu (benign) tümörlere ise “Ur” adı verilmektedir (Conran ve ark., 1989; Cullen ve ark., 2002; Erer ve Kıran, 2009).

Tümörler karakterlerine göre benign (iyi huylu) ve malign (kötü huylu) olmak üzere iki sınıfta değerlendirilirler (Cullen ve ark., 2002; Erer ve Kıran, 2009).

*Benign tümörler:* Sınırlı büyüme gösteren, invaziv olmayan, diğer organ ve dokulara metastaz yapmayan tümörlerdir. Bu tümörler buldukları çevreye fazlasıyla zarar vermezler. Sağlam bir kapsülle sınırlandırılmışlardır. Büyümeleri oldukça yavaştır. Tümörü oluşturan hücreler köken aldıkları hücrelere benzerlik gösterirler. Her ne kadar bu özellikleri nedeniyle “iyi huylu” tümör olarak adlandırılırlarsa da yerleştikleri bölgedeki organ ve dokularda hayati fonksiyonları etkileyebilirler. Bu tümörlerin isimlendirilmesi yapılırken köken alınan dokunun isminin sonuna “-om” veya “-oma” (Örnek: Osteom - osteoma) eki getirilerek yapılır (Contran ve ark., 1989; Cullen ve ark., 2002; Erer ve Kıran, 2009).

*Malign tümörler:* Benign tümörlerin aksine buldukları bölgede hızlı ve sınırsız büyüyerek çevre organ ve dokulara invazyonlar gösterirler. Kan ve lenf yoluyla metastaz yaparak uzaklardaki organlarda benzer tümörler oluşturmaya çalışırlar. Tümörü oluşturan hücreler köken aldıkları dokulardan oldukça farklılık gösterirler. Malign tümörlerde görülen bu hücresel farklılıkları ilk olarak George N. Papanicolaou değerlendirmiş ve “sitolojide malignite kriterleri” olarak da bilinen standardizasyonu geliştirmiştir. Bu tümörlerin isimlendirilmesi epitelyal kökenli tümörlerde “-karsinom” (Örnek: Yassı hücreli karsinom), mezenşimal kökenli tümörlerde “-sarkom” (Örnek: Fibrosarkom) son ekleri getirilerek yapılır (Contran ve ark., 1989; Cullen ve ark., 2002; Erer ve Kıran, 2009).

### **1.1.1. Atipik Hücrelerin Özellikleri**

Malignite kriterleri olarak da bilinen bu özellikler, sitopatolojik ve histopatolojik olarak tümörleri diğer infektif veya noninfektif üremelerden ayırt etmede kullanılmaktadır (Graham, 1972; Mills, 1984; Orell ve ark., 1992). Papanicolaou tarafından tanımlanan malignite kriterleri sitopatolojik yönüyle hücre şekli, çekirdek ve sitoplazmanın özelliği ile tümörlerin tanısında ve karakterinin belirlenmesinde kullanılır (Erozan ve Bonfiglio, 1996; Cowell ve ark., 1999; Erer ve Kıran, 2009).

### **1.1.1.1. Hücresel Malignite Kriterleri**

Tümör dokularının incelenmesinde ilk olarak dikkati çeken hücrelerdeki genel yapısal değişikliklerdir. Pleomorfizm olarak da ifade edilen bu hücre düzeyindeki farklılığı, sitoplazmik ve çekirdek/çekirdekcik arasındaki ayrıntılı farklar takip eder (Cowell ve Tyler, 1989b; Orell ve ark., 1992; Raskin ve Meyer, 2001).

Sitoplazmada görülen büyüklük farklılıkları anizositozis, çekirdeklerdeki büyüklük farklılıkları ise anizokaryozis olarak tanımlanmaktadır (Perman ve ark., 1979; Stirtzinger, 1988). İyi huylu tümörlerde bu farklılıklar çok hafif görülürken, kötü huylu tümörlerde anizositozis ve anizokaryozis oldukça belirgindir (Cowell ve Tyler, 1989b; Raskin ve Meyer, 2001).

Sitolojik tanıda en önemli malignite kriteri olan pleomorfizm aynı zamanda incelenen aspiratın bir tümöre mi, yoksa yangıya mı ait olduğunun ayırımını yapmada oldukça önem taşımaktadır (Perman ve ark., 1979; Cowell ve Tyler, 1989b; Raskin ve Meyer, 2001; Yılmaz, 2004).

### **1.1.1.2. Sitoplazmik Malignite Kriterleri**

Hücre sitoplazması, hücresel fonksiyonuyla birlikte köken aldığı dokuya bağlı olarak sitoplazmik farklılıklar gösterir. Sitoplazmanın normalden daha koyu veya daha açık renkte boyanması önemli malignite kriteri olarak kabul edilir. Fizyolojik sınırlar içindeki hücrelerde bulunan çeşitli granüller, yağ vakuelleri, enzimler ve bir takım proteinlere bağlı olarak sitoplazmik değişiklikleri preparatlarda görmek mümkündür (Perman ve ark., 1979; Griffiths ve ark., 1984). Buna karşılık kimi tümör olgularında bu sitoplazmik değişiklikler bazı özel tümör olgularının ayırımında kullanılmaktadır. Yassı hücreli kanserlerde hücre sitoplazmasında keratin damlacıklarının görülmesi, mast hücreli tümörlerde hücre sitoplazmasında granül artışı ve bez dokusu tümörlerinde yine sitoplazmadaki salgı artışı bunlara örnek verilebilir (Stirtzinger, 1988; Raskin ve Meyer, 2001; Yılmaz, 2004).

### 1.1.1.3. Çekirdeğe Bağlı Malignite Kriterleri

Çekirdeklerdeki yapısal değişiklikler tümör olgularının belirlenmesinde son derece önemlidir. Hücre çekirdekleri köken aldıkları dokuya bağlı olarak farklı şekillerde ve büyüklüklerde olabilirler. Hücreler genellikle tek çekirdekli olup, çekirdek sınırları belirgindir. Sağlıklı hücrelerde, sitolojik ve histolojik boyamalarda çekirdek kromatininin homojen boyandığı ve düzenli olduğu görülür (Stirtzinger, 1988; Raskin ve Meyer, 2001). Tümör olgularında ise bu yapılar, tümörün malign karakterine paralel olarak farklılıklar gösterir. Malign tümörlerde en sık karşılaşılan çekirdeğe bağlı değişiklikler; çok çekirdeklilik, büyük/küçük çekirdek yapıları, mitotik figürler, hiperkromatik/hipokromatik çekirdekler ve çekirdek zarında görülen kıvrımsal değişikliklerdir (Griffiths ve ark., 1984; Raskin ve Meyer, 2001; Yılmaz, 2004; Gözükızıl, 2009).

Çekirdekte bulunan kromatin hücrelerin aktif olma durumlarına göre farklılık gösterse de, genellikle homojen dağılımlı ve homojen boyanma gösterirler. Malign olgularda, kromatin düzensiz dağılmış olup yer yer çekirdekte öbekler halinde kaba granüler yapıda görülürler. Kimi malign olgularında ise bu granüler yapılar çekirdeccikle karıştırılabilir. Sitolojik boyamalarda kromatinin daha koyu boyanması hiperkromazi olarak tanımlanmaktadır (Perman ve ark., 1979; Stirtzinger, 1988; Gupta ve Erozan, 1989; Raskin ve Meyer, 2001).

Çekirdecciklerde meydana gelen değişiklikler çoğu zaman çekirdecciklerin preparatlarda görünmesindeki güçlüklerden dolayı gözden kaçabilmektedir. Çekirdeccikler hücre morfolojisine göre farklı şekil, büyüklük ve sayıda bulunurlar. Malign olgularda sınırları tam olarak seçilemeyen büyük ve kimi olgularda çok sayıda çekirdeccikle karşılaşılır (Griffiths ve ark., 1984; Stirtzinger, 1988; Raskin ve Meyer, 2001; Gözükızıl, 2009).

Özellikle kötü huylu tümörlerde hücre sayısı artışına paralel olarak hücrelerin çeşitli çoğalma formlarını görmek mümkündür. Bu çoğalma aşamaları ya normal hücrelerde olduğu gibi hücre içerisinde zıt kutuplara doğru kromozomların

toplanmasıyla olur ya da anormal şekilde üç tarafa hatta birçok farklı bölgeye doğru toplanmasıyla bölünme gerçekleşebilir. Özellikle anormal şekildeki bölünme formları malign tümörlerde yaygın olarak karşılaşılr. Yaygın mitozis malign tümörler için belirleyici olsa da diğer malignite kriterleri de mutlaka dikkate alınmalıdır (Perman ve ark., 1979; Gupta ve Erozan, 1989; Raskin ve Meyer, 2001).

## 1.2. Tümörlerde Tanı Yöntemleri

Bütün tanı yöntemlerinin asıl amacı; uygulanacak yöntemde uygulama yapılan hastanın minimum düzeyde etkilenmesi, mümkün olan en kısa yöntemle yapılabilmesi, hızlı, güvenilir ve ekonomik olmasıdır (Dunstan, 1990; Goldschmidt, 1993; Moriello ve Mason, 1995; Carlotti, 1999; Dattani ve Farouk, 2007).

Özellikle tecrübeli veteriner hekimler tarafından bazı tümörlerin fiziki olarak teşhisi yapılabilmektedir. Sırt, karın bölgesi, deri veya ağızda meydana gelmiş olan tümörler kolaylıkla palpe edilebilmektedirler. Bununla birlikte lösemi gibi bazı kanser türlerinde bir kısım tümör hücreleri kemik iliğinden ayrılır ve kan dolaşımına karışır. Bu hücreler çoğu zaman CBC (complete blood count) denilen kan yayma preparatlarında görülebilmektedirler. Kan testleri insan hekimliğinde rutin olarak kanser ve diğer hastalıkların tanısına yardımcı olmak amacıyla kullanılmaktadır. Veteriner hekimliğinde de CBC yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (Dunstan, 1990; Goldschmidt, 1993; Moriello ve Mason, 1995; Carlotti, 1999; Dattani ve Farouk, 2007; Khalid ve ark., 2011).

Son yirmi yılı aşkın sürede veteriner hekimlikte fiber-optik endoskopi oldukça yaygın kullanım alanı bulmuştur. Bunlar ağız, özofagus, akciğer, karaciğer ve diğer organların görüntülenmesinde ve büyük cerrahi ensizyonlara gerek kalmadan tümör biyopsisi işlemlerine kolaylık sağlamaktadırlar (Kopf ve Popkin, 1974; Lever ve Schaumburg-Lever, 1983; Dunstan, 1990). Vücut boşluğunun radyografik olarak görüntülenmeye başlamasıyla özellikle akciğer, karaciğer ve gastrointestinal sistem tümörlerinin tanısında önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Ayrıca

ses dalgaları kullanılarak yapılan gerçek zamanlı ultrasound taramaları palpe edilemeyen karın boşluğu organ tümörlerinin saptanmasında oldukça kullanışlıdır (Goldschmidt, 1993; Moriello ve Mason, 1995; Carlotti, 1999; Dattani ve Farouk, 2007).

Operatif biyopsi yöntemi, hayvan ve insanlarda kanserlerin kesin tanısında oldukça yaygın kullanılan bir yöntemdir. Cerrahlar tarafından alınan kitleler daha sonra patoloğlar tarafından değerlendirilerek mikroskop altında kanser hücreleri kontrol edilir. Bu çalışmalarda %90'lık doğru bir verim elde edilir. Pratikte yaygın olarak kullanılan biyopsi yöntemlerinden *Panç Biyopsisinde*; genellikle 2-6 mm çapında dokudan parça koparılması esasına dayanır. Alınacak biyopsi mümkünse tümör ve normal dokuyu da içermelidir. Bu yöntem deri altında yağ dokusunun bulunmasından dolayı deri altı dokular için pek elverişli değildir. *Ensizyonel biyopsi ise*; yüzeysel lezyonlarda eliptik şekilde ve normal dokuyla beraber örneklerin alındığı bir yöntemdir (Kopf ve Popkin, 1974; Lever ve Schaumburg-Lever, 1983). Panç biyopsisi de aynı zamanda ensizyonel biyopsi olarak değerlendirilir. Günümüzde en sık başvuru olan yöntem ise *eksizyonel biyopsi* yöntemi olup sınırlı kitlelerin total olarak bölgeden uzaklaştırılmasıdır. Bu yöntem uygulanmadan önce tümörün prognozunu bilmesinde yarar vardır. *Tıraş biyopsisi*; Deri yüzeyinden taşkın tümörlerde (papillom ve benzeri) bistirü yardımıyla yüzeyden taşkın olan kısmın dikkatli bir şekilde, derinlerine inilmeden ve aşırı kanamalara yol açmadan yüzeysel örneklerin alınmasıdır (Dunstan, 1990; Goldschmidt, 1993; Moriello ve Mason, 1995; Carlotti, 1999; Dattani ve Farouk, 2007).

### 1.2.1. Patolojik Tanı

Tümörlerin tanısında, sınıflandırılmasında ve klinik çalışmalara katkısı nedeniyle patolojik tanı tartışılmaz en önemli yöntemdir. Çok farklı patolojik tanı yöntemleri kullanılıyor olsa da günümüzde pratikte yaygın olarak sitopatolojik, histopatolojik ve immunohistokimyasal yöntemler rutin olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemlere ek olarak elektron mikroskobu, PCR (Polymerase Chain Reaction) ve Western-blood



yöntemleri araştırma laboratuvarlarında tümörlerin tanısında kullanılmaktadır (Gupta ve Erozan, 1989; Cowell ve ark., 1989b; Cullen ve ark., 2002).

#### **1.2.1.1. Sitopatolojik Yöntemler**

Her geçen gün daha da gelişme gösteren, kolay uygulanabilmesinin yanı sıra fazla laboratuvar gereçlerine gereksinim olmadan uygulanabilen hızlı tanıda sitopatoloji uygulamaları önem kazanmaktadır (Perman ve ark., 1979; Griffiths ve ark., 1984; Stirtzinger, 1988). Özellikle insanlarda meme ve serviks kanserlerinin tanısının bu yöntemle yapılması sonucu, infertiliteyle ve hatta ölümlerle sonuçlanabilecek olgularda azalma görülmektedir. Ancak sitopatolojik tanı yöntemleri patolojide kullanılan diğer tanı yöntemleri ile desteklendiğinde daha doğru veriler elde edilebilmektedir (Gupta ve Erozan, 1989; Aygenç ve ark., 2001; Raskin ve Meyer, 2001).

Sitopatolojinin uygulama alanı oldukça geniş olup başlıca; neoplazilerin tanısında, tümör karakterlerini tanıyarak uygun tedavi yönteminin seçilmesinde, tümörlerin gelişim ve tedavi sonrası takibinde, yangısal lezyonlarda teşhis ve etken identifikasyonunda, nekropsi yapmaya engel durumlarda, postmortal incelemeler ve epidemiyolojik araştırmalarda kullanılmaktadır (Perman ve ark., 1979; Griffiths ve ark., 1984; Stirtzinger, 1988; Cowell ve ark., 1989b; Gray, 1995; Aygenç ve ark., 2001; Bibbo ve Wilbur, 2008).

#### **1.2.1.2. Histopatolojik Yöntemler**

Cerrahi olarak uzaklaştırılan veya nekropsiden elde edilen çeşitli doku örneklerinin patoloji laboratuvar yöntemleri kullanılarak hazırlanan lam üzerindeki dokunun ışık mikroskop altında incelenmesidir. Çeşitli tümörlerde, hücrelerde meydana gelen morfolojik değişiklikleri saptamak amacıyla belirli kimyasal reaksiyonlar esasına dayanan histokimyasal boyalardan yararlanır. Patoloji laboratuvarlarında “Gold Standart” olarak kabul edilen Hematoksilen-Eosin (HxE) boyama yöntemi yaygın

olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bazı özel tümörlerin tanısında özel boyamalardan da yararlanılır. Bunlara örnek olarak, melanositik tümörlerde Fontana-Masson, mast hücreli tümörlerde Toluidine mavisi, mukus oluşturan karsinomlarda PAS (periodik asit shiff), fibrosit ve kas tümörlerinin identifikasyonunda Masson'un üçlü boyama yöntemlerinden yararlanılmaktadır (Luna, 1968; Cullen ve ark., 2002).

### 1.2.1.3. İmmunohistokimyasal Yöntemler

İlk olarak 1930'lu yıllarda kullanılmaya başlanılan bu yöntem; hücre ve dokulardaki endojen ve ekzojen antijenlerin spesifik antikorlar kullanılarak mikroskop altında görünür hale getirilmesi prensibine dayanır. Son on yıl içerisinde hızla gelişmiş ve birçok laboratuvarında kanser çalışmalarında ve tanısında rutin kullanım alanı bulmuştur. Bu yöntemde kullanılan antikorlar daha çok laboratuvar ortamında poliklonal ve monoklonal olarak elde edilmektedir (Andreasen ve ark., 1988; Rabanal ve ark., 1989; Walter, 2000). Poliklonal antikorlar antijen spesifik olmayıp antijen üzerinde bulunan birçok farklı epitopa bağlanabilirler. Bu nedenle hatalı yöntemlerde ya da uygun pozitif kontrollerin kullanılmadığı durumlarda yanıltıcı sonuçlar elde edilebilir. Monoklonal antikorlar ise antijen yüzeyinde bulunan sadece belirli epitoplara bağlanır ve daha spesifik sonuçlar elde edilir (Kozaki ve ark., 2001; Walter, 2001; Kato ve ark., 2007; Jasik ve ark., 2009). İmmunohistokimyasal yöntemler; kullanma yöntemleri ve amaçları dikkate alındığında immunofloresan, immunoperoksidaz ve enzim-anti-enzim kompleksi olmak üzere farklı yöntemlerle yapılmaktadır (Rabanal ve ark., 1989; Walter, 2000; Kozaki ve ark., 2001; Walter, 2001; Wick, 2008).

Tümöral dokular sinir hücreleri, mezenşimal ve epitelyal hücreleri ihtiva edebilirler. İmmunohistokimyasal olarak bu hücrelerin farklı antikorlarda ayırımı yapılarak köken aldıkları dokular ortaya konmaktadır (Andreasen ve ark., 1988; Rabanal ve ark., 1989; Vos ve ark., 1992). Örneğin bu amaçla immunoperoksidaz tekniği ile sitokeratin (CK) ve vimentin kullanılarak hücrelerin epitelyal veya mezenşimal olduklarının ayırımı yapılır (Jasik ve ark., 2009; Kurokawa ve ark.,

2011). Daha uniform molekül yapısına sahip vimentin daha çok mezenşimal kökenli intermedier filamentleri belirlemek amacıyla kullanılır. Kas dokusunda aktin ve desmin proteinlerinin varlığını tespit ederek kas dokusu tümörlerinin ayırımı mümkündür. Sinir dokusu tümörlerinde S100, damar dokusu tümörlerinde Faktör-VIII, ayrıca; meme, testis ve prostat tümörlerinin tanısında hormon reseptör antikoları kullanılmaktadır (Andreasen ve ark., 1988; Rabanal ve ark., 1989; Wick, 2008; Jasik ve ark., 2009; Kurokawa ve ark., 2011).

Epitelyal keratinler ilk olarak 1982 yılında molekül ağırlıklarına ve isoelektrik pH'larına göre 19'a ve daha sonra da 20 alt grupta sınıflandırılmıştır. Çeşitli epitel hücrelerinde yine bu proteinin farklı molekül ağırlıklarındaki tipleri bulunur. Buna bağlı olarak belirli dokulara ait epitel hücrelerinin aynı antikolara farklı reaksiyon verdikleri görülür (Rabanal ve ark., 1989; Vos ve ark., 1992; Walter, 2000; Kozaki ve ark., 2001; Walter, 2001; Kato ve ark., 2007). Kozaki ve ark. (2001) yaptıkları çalışmada sağlıklı köpek derisinde CK10'un epidermiste pozitif reaksiyon verirken ter bezleri epitellerinde negatif sonuç verdiğini; CK19 ile yapılan çalışmada ise ter bezleri epitellerinin pozitif, epidermisin ise negatif sonuç verdiğini belirlemişlerdir. Yine aynı çalışmada CK 8,18,19'un sadece ter bezlerinde pozitif reaksiyon verdiği, CK4'ün ise kıl foliküllerinde zayıf pozitif oldukları görülmüştür. Son yıllarda geliştirilen "Pan-Sitokeratin" olarak da bilinen sitokeratin kokteylleri birçok farklı molekül ağırlığındaki sitokeratinlerin bir arada bulunduğu ticari antikolardır. Sıklıkla KL1 (1,2,5-8,11,14,16-18), AE3 (1,2,3-8), MNF116 (5,6,8,17,19) ve AE1 (10,14-16,19) kullanılan pan-sitokeratin örnekleridir (Rabanal ve ark., 1989; Walter, 2001; Wick, 2008).

### **1.3. Tümörlerde Sitopatolojik Tanı**

#### **1.3.1. Sitolojinin Tarihçesi**

Kelime anlamı olarak sitoloji "cyto" ve "logos" sözcüklerinin birleşmesiyle oluşan ve normal hücreleri inceleyen bilim dalı anlamına gelmektedir. Sitopatoloji

(Cytopatology) ise bu hücrelerde meydana gelen değişiklikleri inceleyen bilim dalıdır (Barton, 1987; Long ve Cohen, 1993; Gray, 1995).

Yaklaşık 3–3.5 milyar yıl önce moleküllerin bir araya gelmeleri ile ilk hücrenin meydana geldiği düşünülür. Hücrenin tanımlanması ise ilk mikroskobun geliştirilmesi ile olmuştur. Hücreyi ilk tanımlayan kişinin İngiliz bilim insanı Robert Hooke olduğu kabul edilir. Hooke şişe mantarını mikroskopta incelediğinde mantarın gözenekli yapıda olduğunu gördü ve bu yapıları manastırlarda rahiplerin kaldığı odalara benzeterek “hücre” adını verdi (Inwood, 2003). Anton van Leeuwenhoek ise, havuz suyunu mikroskopta incelediğinde hareketli küçük canlıları gördü (Porter, 1976). 1838’de, Alman Matthias Schleiden, arada yapısal farkların bulunmasına rağmen, bitkilerin de hücrelerden oluştuğu sonucuna vardı. 1839 yılında, Alman zoolog Theodor Schwann da, hayvan ve bitki hücrelerinin temelde aynı yapıda oldukları sonucuna varmış ve hücre teorisini şu şekilde dile getirmiştir: “Bütün organizmalar bir ya da daha fazla hücreden oluşmuştur” (Turner, 1890; Karling, 1939; Anday, 1961; Porter, 1976; Koss, 1980; Tavassoli, 1980; Mazzarello, 1999; Magner, 2002; Inwood, 2003; Mallery, 2008; Dawes, 2011). 1855’te Alman patolog Rudolf Virchow “Hücreler yalnızca kendilerinden önceki hücrelerin bölünmesiyle oluşurlar” teorisini savundu. Daha sonra: 1857’de Albert Kolliker, mitokondriyi tanımladı. Santiago Ramón y Cajal 1881’de farklı boyama teknikleri geliştirip mikroskopik anatomiye kurdu. 1898’de Camillo Golgi, gümüş nitratla boyanmış hücrelerde Golgi aygıtını ilk defa görüp tanımladı. 1928 yılında modern sitoloji dönemini George N. Papanicolaou ve Aurel Babes başlatmışlardır (Karling, 1939; Anday, 1961; Tavassoli, 1980; Mazzarello, 1999; Magner, 2002; Inwood, 2003; Mallery, 2008; Dawes, 2011). 1947’de Papanicolaou’nun eğitmenliğinde sitoloji kursu düzenlenmiş ve farklı ülkelere toplam 70 patolog katılmıştır. Ülkemizden de bu kursa Prof. Dr. Osman Nuri Aker katılmıştır. Aker, ayrıca Amerika’da Papanicolaou ile çalışmıştır. Ülkeye dönüştü, bugünkü anlamıyla Türkiye’de sitopatoloji uygulamalarını Gülhane Askeri Tıp Akademisi’nde başlatmış ve birikimini öğrencilerine aktarmıştır (Usubütün ve Gedikoğlu, 2007).

### 1.3.2. Sitolojik Örnek Alınması

Sitolojik incelemelerin yapılabilmesi için söz konusu lezyon veya kitlelerden uygun koşullarda ve doğru yöntemlerle hücresel örnekler elde edilmelidir (Keebler ve Reagan, 1975; Canti, 1979). İdeal bir sitolojik örnekleme yapabilmek için dokunun anatomik yerleşimi ve yapısal özelliği göz önüne alınarak en uygun yöntemin kullanılması gerekmektedir (Griffiths ve ark., 1984; Gupta ve Erozan, 1989). Bu amaçla laboratuvarlarda rutin olarak çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bunlara örnek olarak pamuklu çubuklar kullanılarak vajina veya konjunktiva gibi yüzeysel bölgelerden hücre örneklerinin lam üzerine yayılması verilebilir (Koss, 1992; Aygenç ve ark., 2001; Ramzy, 2001; Raskin ve Meyer, 2001). Ayrıca, akciğer ve uterus gibi organlardan özel solüsyonlarla yıkama sonrası elde edilen sıvıların santrifüje edilmesiyle elde edilen tortunun lam üzerine yayılması ile hazırlanan örneklerin incelenmesi sayılabilir (Barton, 1987; Wellman, 1990; Palatianos ve ark., 1992; Long ve Cohen, 1993; Aygenç ve ark., 2001; Raskin ve Meyer, 2001; Gözükızıl, 2009).

#### 1.3.2.1. Dökülmüş Hücre (Eksfoliyatif) Yöntemi

Kapladıkları yüzeyden dökülen hücrelerin sitolojik olarak incelenmelerine 'eksfoliyatif sitoloji' denilmektedir. Romalı Dr. Aurel Babes tarafından 1927'de ilk kez kullanılmaya başlanmıştır (Cowell ve Tyler, 1989b; Wellman, 1990; Kini, 1999; Aygenç ve ark., 2001). Özellikle vajina, uterus ve trakea gibi dış ortamla bağlantılı organlarda yüzeylerinden dökülen hücrelerin incelenmesine dayanmaktadır. Burada dökülen hücreler farklı organlardan olmasından dolayı bir bölgede birden çok farklı doku hücresiyle karşılaşılabilir (Aygenç ve ark., 2001; Raskin ve Meyer, 2001). Bununla beraber geniş bir alandan hücrelerin elde ediliyor olması daha fazla hücrenin incelenmesine olanak vermektedir. Bu yöntemin dezavantajı ise ortamda bulunabilecek yoğun miktarda yangısal hücrelerin asıl bulguları örtme ihtimalinin olmasıdır (Watchel, 1964; Cowell ve Tyler, 1989b; Wellman, 1990; Morrison ve Denicola, 1993; Kini, 1999).

### **1.3.2.2. Kazıma (Scrape) Yöntemi**

Deri ve mukozaların yüzeylerinden spatül veya fırça yardımıyla hücrelerin elde edilmesi amaçlanmaktadır (Perman, 1966; Stanley ve Löwhagen, 1993; Aygenç ve ark., 2001). Özellikle son zamanlarda insan hekimliğinde sıklıkla kullanılmaya başlanılan bu yöntem ile daha geniş bir alandan elde edilen hücrelerin incelenmesine olanak sağlanmaktadır (Lamberg ve Rothistein, 1978; Wellman, 1990; Aygenç ve ark., 2001; Ramzy, 2001).

### **1.3.2.3. Tuşe (İmpresyon) Yöntemi**

Oldukça kolay uygulanabilen bu yöntem ilk zamanlarda asetatlı filtre kağıtları ile konjunktival infeksiyonların tanısında kullanılsa da bugün birçok farklı alanda kullanım alanı bulmuştur. Bu yöntemle cerrahi operasyonlarla alınan dokunun taze kesit yüzünün lam üzerine dokundurulmasıyla doku hücrelerinin lam üzerine aktarılması sağlanmaktadır (Wellman, 1990; Long ve Cohen, 1993; Radin ve Wellman, 2001). Ayrıca özellikle yüzeysel kitlelerde üst yüzünün hafifçe bir bistüri yardımıyla kazındıktan sonra kazıntının yapıldığı bölgeye lamı değdirmek suretiyle de yapılabilmektedir. Ülseratif kitlelerde yüzeydeki eksudatın kurutma kağıdı ile hafifçe kurutulmasından sonra aynı işlem yapılabilir (Perman ve ark., 1979; Valli, 1988; Wellman, 1990). Uygulamalar yapılırken lamın dokuya değdirilmesi veya dokunun lama bastırılması sırasında şiddetli basınç uygulanmamalıdır. Aksi halde atrifaktların oluşmasına neden olunur (Lamberg ve Rothistein, 1978; Long ve Cohen, 1993; Stanley ve Löwhagen, 1993; Powers ve ark., 1994).

### **1.3.2.4. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)**

Günümüzde en sık kullanılan yöntemdir. Palpe edilebilen bütün organ ve dokulara anesteziye veya özel aletlere gereksinim duyulmadan bir enjeksiyon iğnesi yardımıyla girilerek aspire edilen materyalin lam üzerine püskürtülerek incelenmesi

esasına dayanır (Hall ve Macwilliams, 1988; Valli, 1988; Aygenç ve ark., 2001). Palpasyonu zor ve daha derin lezyonlarda ise ultrasound veya tomografi gibi görüntüleme yöntemleri rehberliğinde dokuya girilebilir (Stanley ve Löwhagen, 1993; Powers ve ark., 1994; Ramzy, 2001). Kolay, yeterli sitopatolojik örnek elde edilebilmesi ve hastada anesteziye gereksinim duyulmaması nedeniyle yaygın kullanım alanı bulmuştur (Graham, 1972; Coulsen, 1979; Powers ve ark., 1994; Erozan ve Bonfiglio, 1996; Gözükızıl, 2009).

#### **1.3.2.4.1. Kullanılan Gereçler**

- Enjektör tutucu (holder).
- 20 cc'lik enjektör.
- 18–22 gauge'lik enjektör iğnesi.
- Lam, lamel, pamuk ve eldiven (Griffiths ve ark., 1984; Erozan ve Bonfiglio, 1996; Aygenç ve ark., 2001).

#### **1.3.2.4.2. İnce İğne Aspirasyon Biyopsi Yöntemi**

Bu yöntem sadece canlıya bir iğne acısı kadar rahatsızlık vermektedir. Yöntem uygulanırken genel veya lokal anesteziye çoğu zaman gereksinim duyulmaz. Bunun yerine bölgeye bir pamuk yardımıyla alkol sürüldüğünde deride bir soğuma ve bölgede hafif uyuşma şekillenir. Hayvanlarda yapacakları çarpınma ve ani hareketleri nedeniyle bu durum biraz daha zordur. Bu nedenle hayvanın göstereceği ani hareketler sonucu oluşabilecek olumsuzlukların önüne geçmek için hafif sedatifler kullanılarak gerekli işlemler yapılmalıdır (Şekil 1.1) (Coulsen, 1979; Griffiths ve ark., 1984; Erozan ve Bonfiglio, 1996; Aygenç ve ark., 2001).

Yöntem uygulanırken ilk olarak kitlenin lokalizasyonunu tespit ederek palpasyon yapılır ve bu sayede kitlenin kıvamı hakkında fikir edinilmiş olunur. Kitle

sol el parmakları arasında sabitlenir, deriye pamuk ile alkol sürülür (Hall ve Macwilliams, 1988; Koss ve ark., 1992).



Şekil 1.1. Genel anestezi altındaki köpekte aspirasyon uygulaması.

Dokuya girmeden önce enjektörün aspirasyon sırasında sıkışmasını önlemek amaçlı birkaç kez havaya emme-basma hareketi yapılmalıdır. Tutucuya sabitlenmiş iğne ile dik olarak kitleye girilir. Özellikle büyük tümöral kitlelerde kitlenin merkezinin nekrotik olduğu düşünülerek iğne ile kitlenin biraz daha kenarına doğru girilmelidir. Kitlenin içindeki iğne ileri-geri bir kaç kez hareket ettirilmelidir. Aşırı hareketlerden kaçınılmalıdır aksi halde kanamalara neden olunacağı ve elde edilen aspiratta yoğun kan hücreleri ile karşılaşılacağı unutulmamalıdır (George ve ark., 1979; Linsk, 1985; Zajdela ve ark., 1987; Linsk ve Franzen, 1989). Diğer taraftan aspirasyon işlemi yapılırken iğne içindeki materyalin enjektör haznesine geçmemesine dikkat edilmelidir. Çünkü İİAB’de en önemli sitolojik materyal iğne içinde birikmiş olandır. Bunun önüne geçmek için iğne kitleden çıkarılmadan önce piston serbest bırakılır ve negatif basınç ortadan kaldırılır. Bu yolla materyalin enjektör haznesine geçmesi engellenir (Marty, 1994; Aygenç ve ark., 2001; Ramzy, 2001).



İğne çıkarıldıktan sonra uygulama yerine bir pamuk ile hafif bir basınç uygulayarak hematoma ve kanamanın önüne geçilir (Marty, 1994; Aygenç ve ark., 2001; Ramzy, 2001).

İnce iğne aspirasyon biyopsisinden maksimum doğru veriler elde edebilmek için tecrübeli kişiler tarafından aynı yöntem, aynı koşullarda ve aynı donanımlar kullanılarak preparat haline getirilmelidir. Bu sayede laboratuvar hatalarının önüne geçilmiş olunur (Linsk, 1985; Zajdela ve ark., 1987; Linsk ve Franzen, 1989; Marty, 1994; Aygenç ve ark., 2001; Ramzy, 2001).

#### **1.3.2.4.3. Aspire Edilen Örneğin Lam Üzerine Yayılması ve Tespiti**

Tutucudan çıkarılan enjektör ucundaki iğne, dikkatli bir şekilde ayrılır ve enjektör içerisine bir miktar hava doldurulduktan sonra iğne tekrar yerine takılır. Aspirat lamlar üzerine püskürtülür. Örneği lam üzerinde yaymak için başka bir lam, örneğin olduğu lam üzerine hafifçe bırakılır (Perman, 1966; Keebler ve Reagan, 1975; Perman ve ark., 1979; Mills, 1984). Son olarak her iki lam uçlarından tutularak bir birlerine zıt yönde yavaşça çekilir. Bu yolla iki adet sitolojik preparat elde edilmiş olunur. En kısa süre içerisinde kullanılacak boyama yöntemine göre tespit işlemi yapılmalıdır (Long ve Cohen, 1993; Gray, 1995; Cowell ve ark., 1999; Radin ve Wellman, 2001; Masserdotti ve Ubbiali, 2002).

Sitolojik preparatlarda hızlı tespit, hücresel morfolojinin korunmasında yardımcı olur. Tespit işleminin asıl amacı hücrelerde meydana gelebilecek otolitik veya dejeneratif değişikliklerin önüne geçmek, hücrenin mevcut özelliklerini korumasını sağlamaktadır (Perman ve ark., 1979; Mills, 1984; Long ve Cohen, 1993; Gray, 1995). Boyama işlemine geçmeden ve aspiratın alınmasını takip eden kısa süre içerisinde tespit işlemi yapılmalıdır (Cowell ve ark., 1999; Aygenç ve ark., 2001; Radin ve Wellman, 2001; Gözükızıl, 2009).

Uygulanacak yöntem; hücresel yapıları değişikliğe uğratmamalı, hücrelerde ve çekirdekte şişme veya büzüşme yapmamalı, sitoplazmada bulunabilecek enzim, protein ve lipid benzeri maddelerde değişikliğe neden olmamalı, hücrelerin boyanma reaksiyonlarını etkilememeli ve antimikrobiyal olmalıdır (Keebler ve Reagan, 1975; Mills, 1984; Long ve Cohen, 1993). Sitoloji preparatların hazırlanmasında rutin olarak ıslak tespit, havada kurutma ve özel amaçlı tespit yöntemleri kullanılır (Gray, 1995; Cowell ve ark., 1999; Aygenç ve ark., 2001; Radin ve Wellman, 2001; Gözükızıl, 2009).

#### **1.3.2.4.3.1. Islak Tespit Yöntemi**

Rutin olarak sitolojik tespit amacıyla %95'lik etil alkol, aseton, %80'lik propanol ve %10'luk formalin kullanılmaktadır. Bu tespit yöntemi daha çok Papanicolaou ve hematoksilen boyamaları yapılacaksa tercih edilmeli ve aspirat yayıldıktan hemen sonra yapılmalıdır (Gompel, 1978; Perman ve ark., 1979; Mills, 1984; Long ve Cohen, 1993). Bekleyen aspiratlar kuruyarak boyama hatalarının oluşmasına neden olur. Bu yöntemde hücre detayları ve malignite kriterleri daha belirgindir. Aspiratlar en az 15 dakika tespit edilmelidirler. Elde edilen preparatlar bu yöntemle uzun süre bozulmadan muhafaza edilebilir (Gray, 1995; Cowell ve ark., 1999; Radin ve Wellman, 2001; Gözükızıl, 2009).

#### **1.3.2.4.3.2. Havada Kurutma Yöntemi ile Tespit**

May-Grünwald Giemsa (MGG), Diff-Quik ve Giemsa boyamaları amacıyla kullanılan tespit yöntemidir. Müsin, sitoplazmik granüllerin ve hematolojik örneklerin incelenmesinde oldukça yararlı bir yöntemdir (Perman, 1966; Mills, 1984; Long ve Cohen, 1993). Islak tespitte olduğu gibi hazırlama hatalarını önlemek için kısa süre içerisinde yapılarak boyama işlemine geçilmelidir (Gray, 1995; Cowell ve ark., 1999; Radin ve Wellman, 2001).

### **1.3.2.4.3.3. Özel Amaçlı Tespit Yöntemi**

Bu yöntemde preparatlar hazırlanır hazırlanmaz hücreler üzerine Carbowax damlatılarak ya da Diaphine tespit spreyleri kullanılarak hücrelerin lama yapışmalarının sağlanması hedeflenmektedir. Son zamanlarda kullanışlı olması nedeniyle birçok laboratuvarda bu yöntemden yararlanılmaktadır. Özellikle yeni hazırlanan kan yaymalarında eritrosit yığınlarının oluşması nedeniyle spreylere uygulamaları tavsiye edilmemektedir (Perman ve ark., 1979; Mills, 1984; Long ve Cohen, 1993; Gray, 1995; Cowell ve ark., 1999; Radin ve Wellman, 2001; Gözükızıl, 2009).

Kanın yoğun olduğu durumlarda uygulama hatalarının önüne geçmek amacıyla preparatlar asetik asit içeren Carnoy'un tespit solüsyonu kullanılarak kanın hemolize olmasına yardımcı olunur ve hücreler bu yolla kolay görülebilir duruma getirilir. Yine hücre blokları için AFA (Alkol-Formol-Asetik Asit) tespit solüsyonu kullanılabilir (Gray, 1995; Cowell ve ark., 1999; Radin ve Wellman, 2001; Gözükızıl, 2009).

### **1.3.3. Sitolojide Boyama Yöntemleri**

#### **1.3.3.1. Papanicolaou Boyama (PAP) Yöntemi**

Sitolojik detayların en iyi şekilde ortaya konulması amacıyla George N. Papanicolaou tarafından geliştirilen bir boyama yöntemidir. Hücreye ait birçok morfolojik detayı, metabolik aktiviteyi ve özellikle çekirdekte meydana gelen değişiklikleri 3 boyutlu olarak ortaya koyabilen, birçok renk kombinasyonunu bir arada bulunduran bir boyama yöntemidir. Bu boyama yönteminde hücre çekirdeğinin boyanması amacıyla Hematoksilen boyası kullanılır ve çekirdek boyanarak mavilacivert bir renk alır. Sitoplazma ise Orange G (OG-6) ve Eosin Azure (EA-36) boya ile yeşil renkte boyanır. Esas unsur olarak bu yöntem çekirdek boyanmasında kullanılan yöntemle yoğun hücreli preparatlarda üst üste binen

hücrelerin sitoplazmaları solgun boyandığından bir çok hücrenin incelenmesine olanak sağlamaktadır (Lamberg ve Rothistein, 1978; George ve ark., 1979; Boon ve ark., 1982). Özellikle tümörlerde malignite kriterleri açısından önemli olan çekirdeklerin incelenmesinde PAP oldukça üstündür. Yine içeriğinde bulunan OG-6 epitel hücrelerinde bulunan keratinin ortaya konmasında başarılıdır. Uygulama prosedürünün uzun ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle günümüzde veteriner hekimlikte PAP boyaması daha çok servikal smearlerde östrus sürecinin belirlenmesinde ve çeşitli araştırmalarda kullanılmaktadır (Rebar, 1978; Boon ve ark., 1982; Palatianos, 1992; Richard, 1996; Raskin ve Meyer, 2001; Yılmaz, 2004).

### **1.3.3.2. Romanowsky Boyama Yöntemleri**

İlk defa 1891 yılında Ernst Malachowski ve Dmitry Leonidovich Romanowsky isimli araştırmacılar Eosin ve Metilen mavisi boyalarını kombine bir şekilde kullanmışlardır. Boya solüsyonu metilen mavisi, eosin Y ve Azur'dan oluşmaktadır. Temel olarak bu boyama metodunda belirgin mor çekirdek ve daha mavi-menekşe renkteki sitoplazmaya ait yapılar detaylı bir şekilde elde edilmektedir (Lamberg ve Rothistein, 1978; George ve ark., 1979). Romanowsky boyamaları olarak da bilinen Giemsa, May-Grünwald Giemsa, Hemacolor veya Diff-Quick günümüzde kolay bir yöntem olması nedeniyle sadece tümörlerin tanısında değil, çeşitli parazitlerin, bakterilerin ve ekstraselüler (müsin ve benzeri) materyallerin belirlenmesinde de kullanılmaktadır. Bu boyama yönteminde tespit olarak havada kurutma yöntemi kullanılmakta ve boyama sonrasında kapatma işlemi gerekmemektedir (Boon ve ark., 1982; Valli, 1988; Gray, 1995; Kini, 1999; Yılmaz, 2004; Krafts ve ark., 2011).

### **1.3.4. Sitopatolojinin Avantajları**

Sitopatolojinin en büyük avantajı yarım veya bir saat içerisinde tanıya gidilebilmesidir. Ağrı ve kanama riski çok düşüktür. Anesteziye gereksinim olmadığından anestezi sırasında karşılaşılabilecek olumsuzluklar önlenmiş olur.

Uygulama sonrası hastanın gözlem altında tutulmasına ihtiyaç duyulmaz ve hasta uygulamayı takiben normal yaşamına devam eder (George ve ark., 1979; Linsk ve Franzen, 1989). Operasyon öncesi ve sonrası dönemde bakıma gereksinim duyulmaz, bu dönemlerde görülen komplikasyonlarla karşılaşılmaz. Biyopsi örneklerinde olduğu gibi kısa süre içerisinde laboratuvar işlemlerine alınmasına gerek duyulmaz. Hazırlanan preparatlar uzun süre uygun koşullarda muhafaza edilebilir. İyi huylu tümörlerde hasta takibi son derece kolaydır. Uygulamanın yapıldığı bölgede estetik olarak iz kalmaz. Kullanılan ekipmanlar son derece sınırlı olup maliyet çok daha düşüktür (Koss, 1992; Morrison ve Denicola, 1993; Aygenç ve ark., 2001).

### **1.3.5. Sitopatolojinin Dezavantajları**

Hatalı uygulama veya yetersiz materyal sonucu yanlış tanıya gidilebilir. Kimi dokularda fazla kanamaya bağlı olarak kan hücreleri doku hücrelerini maskeleyebilir. Ayrıca nekrotik tümörlerde merkezden alınacak aspiratlarda yoğun miktarda nekrotik hücre artığı ile karşılaşılır bu da hatalı tanıya yönlendirir. Solit kitlelerde uygulaması oldukça kolay olsa da özellikle hayati öneme sahip organlarda bu yöntemin uygulanması risklidir. Düşük bir ihtimal de olsa tümörlere yapılan uygulamalarda iğne geri çekilirken iğne ucunun geçtiği yol boyunca tümör hücrelerinin bulaştırılma riski göz ardı edilemez. Vücut boşluğunda bulunan organlara yapılacak uygulamalarda ise görüntüleme aletlerinden yararlanılması uygulamayı güçleştirmektedir. Özellikle operasyon bölgelerine ve radyoterapi uygulanmakta olan dokularda sorun oluşturabilmektedir (Linsk ve Franzen, 1989; Koss, 1992; Morrison ve Denicola, 1993; Aygenç ve ark., 2001).

## **1.4. Sitolojik Preparatların Değerlendirilmesi**

### **1.4.1. Yangı ve Hiperplazi**

Bazen tümör hücreleri yangısal gelişimlere de neden olabilirler. Bu yangısal değişiklikler aspirasyonda tümörü maskeleyerek hekimin yanılmasına neden olabildiği gibi tümörlerle de karışabilmektedirler. Yangısal reaksiyonlarda preparatlarda daha çok lenfosit, plazma hücresi, makrofaj ve nötrofil lökositlerle karşılaşılır. Tümörlerle karıştırılan diğer bir değişiklik de hiperplazilerdir. Hiperplazik hücreler büyük bir çekirdeğe, az kromatine ve belirgin çekirdekçiğe sahiptirler. Sitoplazma genellikle bazofiliktir. Hiperplazi ve benign tümörlerin ayırımında histopatolojik veriler oldukça önemlidir (Cowell ve Tyler, 1989b; Orell ve ark., 1992; Raskin ve Meyer, 2001).

### **1.4.2. Neoplaziler**

Sitolojik olarak tümör hücreleri birbirlerinden oldukça farklılık göstermeler de genel olarak neoplazik hücrelerde pleomorfizm belgindir. Hücreler farklı büyüklüklerde çekirdeklere sahipken bazen birden fazla çekirdeğe de sahip olabilirler. Sitoplazma miktarlarında ve hücre boyutlarında farklılıklarda görülebilir (Allen ve Prasse, 1986; Cowell ve Tyler, 1989b; Baker ve Lumsden, 2000; Raskin ve Meyer, 2001).

## **1.5. Deri Tümörlerinin Sitopatolojisi**

Deriye ilişkin neoplazilerin sitopatolojisi hücrenin şekli, boyutu ve aspirat özelliğine göre epitelyal, mezenşimal ve yuvarlak hücreli tümörler olmak üzere üç sınıfta değerlendirilir.

### 1.5.1. Epitelyal Tümörler

Sitopatolojik olarak epitelyal tümörlerin tanısı daha kolaydır. Aspirasyon biyopsisinde kolaylıkla hücre elde edilebilir. Hücreler gruplar halinde adeta üzüm salkımı şeklindedir. Hücreler yuvarlak veya polihedral şekilli olup belirgin sitoplazmalıdır. Çekirdekleri ise büyüktür (Canti, 1979; Perman ve ark., 1979; Barton, 1987; Hall ve Macwilliams, 1988). Epitelyal tümörler arasında hücrelerin sitoplazma miktarları, rengi, granüler yapısı ve vakuoller görünümü farklılık gösterebilir. Düşük malignite gösteren tümörlerin ve benign tümörlerin ayrımını sitopatolojik olarak yapmak güçtür. Birkaç malignite kriterlerini gösteren tümörlere malign tanısı sitopatolojik olarak kolayca konulabilirken, düşük malignite gösterenlerde ise histopatolojik olarak değerlendirme yapmak gerekebilir (Wellman, 1990; Daskalopoulou ve ark., 1993; Stanley ve Lowhagen, 1993; Raskin ve Meyer, 2001).

### 1.5.2. Mezenşimal Tümörler

Mezenşimal kökenli tümörlerden dökülme sitopatolojisinde hücre elde edilmesi epitelyal ve yuvarlak hücreli tümörlerden daha güçtür. Bunun sebebi ise hücreler arası fibröz bağ dokusu, kıkırdak dokusu veya kemik dokusuna hücrelerin gömülü olmasındandır. Her ne kadar güçlü aspirasyon yapılsa da sadece birkaç ve dağınık hücre elde edilebilir. Bu gibi tümörlerde daha çok tuşe ya da kazıma sitolojisi yapılmaktadır (Graham, 1972; Perman ve ark., 1979; Barton, 1987; Cowell ve Tyler, 1989a; Wellman, 1990). Bu tümörlerin sitopatolojisinde az sayıda ve birbirinden bağımsız halde hücreler dikkati çeker. Hücreler, belirgin olmayan sitoplazmik uzantılara sahip olup genellikle yuvarlak ya da oval çekirdekli ve iç şeklindedir. Çoğu zaman benign tümörler veya az differensiyel malign tümörler proliferatif granülasyon dokusu hücreleri ile karıştırılabilir. Bu nedenle bu tümörlerin de histopatolojik tanıyla desteklenmesinde yarar vardır (Stirtzinger, 1988; Daskalopoulou ve ark., 1993; Powers ve ark., 1994; Stanley ve Lowhagen, 1993; Raskin ve Meyer, 2001).

### 1.5.3. Yuvarlak Hücreli Tümörler

Bu tümörler gerek sitopatolojik ve gerekse histopatolojik olarak oldukça belirgin sitoplazmalı yuvarlak hücrelerden oluşurlar. Bu hücrelerin karakteristik yuvarlak görünümünden dolayı yuvarlak hücreli tümörler olarak adlandırılırlar (Perman ve ark., 1979; Barton, 1987; Cowell Tyler, 1989a; Wellman, 1990; Daskalopoulou ve ark., 1993). Aspirasyon biyopsisinde hücreler genellikle tek tek düşer. Yuvarlak hücreli tümörlere örnek olarak lenfom, mastositom ve plasmositom verilebilir (Stanley ve Lowhagen, 1993; Raskin ve Meyer, 2001).

### 1.6. Derinin Morfolojisi

Deri, hayvan ve bütün omurgalıların vücudunu saran, elastik bir yapıda olan ve en geniş yer kaplayan örtü sistemi organıdır. Literatür kaynaklarında “cutaneous” olarak adlandırılan deri, latince “cutis” kelimesinden köken alır. Memelilerde ektodermal kökenden oluşan ve çok katmanlı olan deri kas, kemik, bağ dokusu ve iç organların korunmasında görev almaktadır (Samuelson, 2006; Özer, 2008). Ayrıca deri altında bulunan yağ tabakasının da yardımıyla vücuda dışardan gelebilecek darbelere karşı esneklik sağlarken, vücut ısısının sabit kalabilmesini de sağlar. Bunlarla beraber katmanlarında bulunan salgı bezleri metabolizmaya yardımcı olmaktadır. Deri yüzeyinde çok miktarda kıl, kürk veya tüy olarak adlandırılan yapılar bulunmaktadır. Bunların fonksiyonu ise vücut ısısını korumak, cinsiyetin göstergesi ve hayvanlarda kamuflaj görevi yapmaktır (Junqueira ve Carneiro, 2005; Samuelson, 2006; Özer, 2008; Aughey ve Frye, 2010; Ross ve Pawlina, 2010).

Histolojik olarak epidermis, dermis ve subkutis olmak üzere deri üç tabakadan oluşmaktadır (Özer, 2008; Aughey ve Frye, 2010; Ross ve Pawlina, 2010).

*Epidermis:* Derinin en dış kısmını oluşturur. Sırasıyla stratum bazale, stratum spinozum, stratum granulosum, stratum lucidum ve stratum korneum tabakalarından oluşmaktadır. Epidermisi oluşturan hücreler dermis tabakasında bulunan kılcak



damarlardan difüzyonla beslenirler (Junqueira ve Carneiro, 2005; Samuelson, 2006; Özer, 2008; Aughey ve Frye, 2010; Ross ve Pawlina, 2010).

*Dermis:* Epidermisen altında bulunan, derinin kıvamını ve elastikiyetini sağlayan tabakadır. Dermiste kan ve lenf damarları, yağ ve ter bezleri, kıl follikülleri ve çeşitli duyarları alan sinirler bulunur. Dermis, papiller ve retiküler kat olmak üzere iki tabakadan oluşmuştur (Junqueira ve Carneiro, 2005; Samuelson, 2006; Özer, 2008). Stratum papillare kıl foliküllerinin, ter bezlerinin ve yağ bezlerinin bulunduğu fibrosit ve fibroblastlarca zengin bağ dokusundan oluşan katmandır. Stratum retikulare, str. papillare ile girift olan kıl köklerinin ve ter bezlerinin de bulunduğu katmandır (Aughey ve Frye, 2010; Ross ve Pawlina, 2010).

*Subcutis:* Aralarında yağ hücrelerinin de bulunduğu, fibrosit, fibroblast ve yoğun kollagen demetlerden oluşan deri altı bağ dokusudur. Bağ doku hücrelerinin birbirine paralel seyrettiği yoğun damar ve sinir yapılarının bulunduğu katmandır (Junqueira ve Carneiro, 2005; Samuelson, 2006; Özer, 2008; Aughey ve Frye, 2010; Ross ve Pawlina, 2010).

*Derinin eklentileri:* Epidermisten köken alan farklı fonksiyon ve yapılarca sahip deri bezlerinden ve keratinize yapılardan oluşur (Junqueira ve Carneiro, 2005; Samuelson, 2006). Kıllar hayvanlarda hemen hemen vücudun tamamını örterken epidermisen deri içerisine çökmesi ile oluşmuşlardır. Derinin bez eklentileri, ter bezleri (*Glandula sudoriferae*) ve yağ bezleri (*Glandula sebaceae*) gibi metabolizmada görev alan yapılardan oluşur. Ter bezleri salgılarına göre ektrin ve apoktrin ter bezleri olmak üzere iki farklı yapıya sahiptirler. Ektrin ter bezleri, vücut ısının dengelenmesinde görev alan bezlerdir (Junqueira ve Carneiro, 2005; Samuelson, 2006). Özellikle köpek ve kedilerde az kıllı bölgelerde yerleşim gösterirler. Salgıları kokusuz olup duktuslar aracılığıyla vücut dışına akıtılırlar. Apoktrin ter bezleri ise koku salgılamakla sorumludurlar. Özellikle bazı hayvanların gelişim döneminde ve çiftleşme zamanlarında bu bezlerin salgısı artar. Salgıları kokulu olup daha çok kıl foliküllerinin çevresine akıtılırlar (Özer, 2008; Aughey ve Frye, 2010; Ross ve Pawlina, 2010).

Sebaseöz bezler (Glandula sebaceae), kesecik şeklindeki yapılardır. Kıl foliküllerinin çevresinde bulunurlar. Bu bezler sebumun salgılanmasından sorumludurlar. Sebum ise kılların kurummasını engeller, geçirgenliğini kontrol eder ve sürtünmelere karşıda deriye kayganlık özelliği verir (Junqueira ve Carneiro, 2005; Samuelson, 2006; Özer, 2008; Aughey ve Frye, 2010; Ross ve Pawlina, 2010).

### 1.7. Deri Tümörleri

Deri ve eklemlerinin tümörleri köpek ve kedilerde en yaygın görülen tümörlerdendir. Hemen her yaşta bu tümörlerle karşılaşılırsa da 6-12 yaşlı köpek ve 10-12 yaşlı kedilerde daha yaygındır (Richardson ve ark., 1984; Rothwell ve ark., 1987; Pulley ve Stannard, 1990; Miller ve ark., 1991; Merlo ve ark., 2008; Jasik ve ark., 2009). Yapılan çalışmalarda melez, Alman çoban köpeği, Poodle ve Bokser köpek ırkları ile Avrupa kıtası ve İran kedisi ırklarının deri tümörlerine yatkın oldukları saptanmıştır. Gerek kedilerde ve gerekse köpeklerde erkek hayvanlarda dişilere göre daha sık karşılaşılmaktadır. Kastre edilmiş hayvanlarda kastre edilmeyenlere oranla daha ender tümör olduğu düşünülmektedir. Vücudun her bölgesinde oluşurlarsa da genellikle kafa, sırt, bacaklarda ve kuyrukta yerleştikleri görülür. Bununla birlikte perianal tümörler ve ter bezi tümörleri gibi özel tümörler, buldukları anatomik bölgede yerleşim gösterirler (Rothwell ve ark., 1987; Pulley ve Stannard, 1990; Miller ve ark., 1991; Abramo ve ark., 1999; Merlo ve ark., 2008; Jasik ve ark., 2009).

Deri tümörleri köken aldıkları dokuya göre epitelyal, mezenşimal ve melanositik tümörler olarak sınıflandırılır. Epitelyal ve melanositik tümörler mezenşimal kökenli tümörlere oranla daha yaygındır (Goldschmidt ve ark., 1998).

Goldschmidt ve Shofer (1992) 1985–1990 yılları arasında 65 000 köpek, 13 250 kedi biyopsisini incelemiş ve köpek tümörlerinin %45'i ile kedi tümörlerinin %24'ünü deri tümörü ve tümör benzeri lezyonların oluşturduğunu belirlemişlerdir.

Sharif (2006) Almanya'da 768 köpek ve 194 kedide yaptığı çalışmada, köpeklerde deri tümörlerinin görülme yaşının ortalama 7.5, kedilerde 10.6 olarak tespit etmiştir. Aynı çalışmada köpeklerde tespit edilen primer tümörlerin; %49.3'ünün epitelyal, %45.3'ünün mezenşimal, %5.3'ünün melanositik tümörleri olarak, kedilerde, %54'ünün mezenşimal, %40.5'inin epitelyal ve %1.5'inin melanositik tümörler olduğunu göstermiştir. Tümörlerin cinsiyet üzerine yaygınlığına baktığında; köpeklerin %56.4'ünün erkek, %43.6'sının dişi olduğunu, kedilerde ise %55.5'inin erkek, %44.5'inin dişi olduğunu bildirmiştir.

Kaldrymidou ve ark. (2002) Kuzey Yunanistan'da 174 köpeğe ait biyopsiyi değerlendirmiş %47.7'sini epitelyal, %40.8'ini mezenşimal ve %2.9'unu melanositik tümörler olarak belirlemişlerdir. Tümörlerin lokalizasyonunun %18.4'ünü boyun, %49.4'ünü gövdede, %25.9'unu bacaklarda ve %6.3'ünü farklı bölgelerde tespit etmişlerdir.

Pires ve Pires (2003) Portekiz'de 1790 köpek üzerinde yaptıkları araştırmada 535 (%29.9)'inin derinin mezenşimal tümörleri ve 312 (%17.4)'sinin ise derinin epitelyal ve melanositik tümörleri olduğunu tespit etmişlerdir.

Bronden ve ark. (2010) Danimarka'da 1878 köpek tümöründe yaptıkları çalışmada tümörlerin 802 (%43)'sinin deri ilişkili tümörlerin oluşturduğunu bildirmişlerdir.

Vascellari ve ark. (2009) 2005–2008 yılları arasında Kuzey İtalya'da 2509 köpek ve 494 kedi tümörünü incelemiş ve köpeklerde görülen tümörlerden %40.8'inin deri ilişkili olduğunu, kedilerde ise %55.1'inin deri tümörleri olduğunu tespit etmişlerdir. Merlo ve ark. (2008) 1985–2002 İtalya Genova'da yaptıkları çalışmada 40996 biyopsi örneğini incelemiş; erkek köpeklerde %19.2'sini melanom dışındaki deri tümörleri olarak tespit etmişlerdir. Yine dişi köpeklerde %3.8'inin deri tümörlerinin olduğunu belirlemişlerdir.

İngiltere’de ise Dobson ve ark. (2002) 4187 köpek üzerinde yaptıkları çalışmada deri tümörlerinin %37.5’lik oranla ilk sırada olduğunu tespit etmişlerdir.

Pakhrin ve ark. (2007) 2003–2006 yılları arasında Kore’de 2952 köpek biyopsisinde %25.34 ile deri tümörlerinin ilk sırada olduğunu saptamışlardır.

Yurdumuzun çeşitli bölgelerinde yapılan çalışmalarda da epitelyal tümörlerin oldukça yaygın olarak görüldüğü bildirilmiştir. Bu amaçla Pamukçu ve Ertürk (1962) Ankara’da 1933–1960 yılları arasında inceledikleri 106 köpeğe ait tümörün %23.6’sının deri ve eklemlerinden köken aldıklarını saptamışlardır.

Gülçubuk ve Gürel (2005) İstanbul’da 1993–2004 yılları arasında kedilerde yaptıkları çalışmada; tümörlerin %45.45’inin derinin epitelyal, %50.75’inin mezenşimal kökenli olduğunu, yine Gülçubuk ve Gürel (2003) 1995–2000 yılları arasında İstanbul’da köpeklerde görülen tümörlerin değerlendirmesinde vakaların %31.34’ünün deri ve eklemlerinden köken aldıklarını tespit etmişlerdir.

Erer ve Kıran (1993) 1985–1992 yılları arasında Konya’da 27 köpekte görülen tümörlerin %23.6’sının deri ve eklemlerinde, Sönmez ve Özmen (1996) 1988–1996 yılları arasında Bursa’da tespit ettikleri 89 köpekteki tümör vakasından %20.3’ünün deri ve eklemlerinde, Yüksel ve Aslan (2005) 1998–2003 yılları arasında Van ilinde yaptıkları çalışmada 34 tümör vakasından 29’unda deri ve derinin yumuşak dokusu tümörü olduğunu bildirmişlerdir.

### **1.8. Deri Tümörlerinin Sınıflandırılması**

Daha önceleri insan ve veteriner hekimliğinde tümörlerin tanımlanmasında ve sınıflandırılmasında oldukça güçlüklerle karşılaşılmaktaydı. Tümör biliminde ortak dilin kullanılmıyor olması birçok sorunu beraberinde getirmekteydi. İlk zamanlar bu sorunun önüne geçmek amacıyla tümörler yayılma ve metastaz yapma özelliklerine göre malign ve benign tümörler olmak üzere iki sınıfta değerlendirilmeye

başlanmıştır. Fakat bu yaklaşımın zamanla tümörlerin prognozunda yeterli olmadığı anlaşılmıştır (Weiss ve Fezer, 1968; Weiss ve Frese, 1974; Sobin, 1981; Goldschmidt ve ark., 1988; Sharif, 2006).

Bütün bu karmaşıklığın önüne geçmek ve dünyada ortak dilin oluşturulması amacıyla Dünya Sağlık Teşkilatı 1966 yılında toplanmış ve 1974 yılında ilk kez veteriner bilim dünyasında kabul gören evcil hayvan tümörlerinin histopatolojik sınıflandırılması yapılmıştır (Weiss ve Frese, 1974; Sobin, 1981; Goldschmidt ve ark., 1998; Sharif, 2006). 1998 yılında ise 1974 yılında ilk olarak kabul edilen evcil hayvanlarda derinin melanositik ve yumuşak doku tümörlerinin sınıflandırılması yeniden düzenlenerek yayınlanmıştır. Günümüzde de bu sınıflandırma geçerliliğini korumaktadır.

Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı'na ve Ankara'da bulunan özel veteriner kliniklerine deri tümörü şüphesi ile getirilen köpek ve kedilerden elde edilen sitolojik ve doku biyopsi örnekleri kullanılacaktır. Sitopatolojik inceleme amacıyla hazırlanan preparatlar değerlendirilecektir. Ayrıca elde edilen doku biyopsi örneklerine histopatolojik ve immunohistokimyasal boyamaları da uygulanacaktır. Böylece elde edilen sitopatolojik veriler ile histopatolojik ve immunohistokimyasal verilerin karşılaştırılması yapılarak, sitopatolojinin doğruluk payının ortaya konulması ile veteriner sitopatolojinin gelişmesine katkıda bulunulması amaçlanmaktadır.

## **2. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **2.1. Gereçler**

Çalışmada 2009–2012 yılları arasında Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı'na ve Ankara'da bulunan özel veteriner kliniklerine deri tümörü şüphesi ile getirilen değişik yaş, ırk ve cinsiyetten toplam 47 adet köpek ve kediye ait biyopsi kullanıldı. Çalışmada kullanılan köpek ve kedilere ait yaş, ırk ve cinsiyet dağılımı Çizelge 3.2' de ayrıntılı olarak verildi.

## 2.2. Yöntemler

### 2.2.1. Sitopatolojik Yöntem

Kliniklere deri tümörü şüphesi ile getirilen 41 köpek ve 4 kediden operasyon öncesi dönemde sedasyon altında metal tutucuya sabitlenmiş 22 geuge'lik iğneli enjektör yardımıyla İİAB yöntemine göre aspiratlar alındı. 2 köpekten ise sitopatolojik örnek alınamadı. Preparatlar havada kurutularak May-Grünwald Giemsa yöntemine göre boyandı. Bu amaçla; preparatlar 5 dakika May-Grünwald solüsyonunda bekletildi. Daha sonra fazla boyayı uzaklaştırmak amacıyla distile su ile 1 dakika yıkandı. Sitoplazma boyaması için preparatlar Giemsa solüsyonu ile 15 dakika boyandı. Çeşme suyunda yıkanan preparatlar havada kurutuldu (Şekil 2.1) (Çizelge 2.1).



Şekil 2.1. May-Grünwald Giemsa boyama yöntemi.

**Çizelge 2.1.** May-Grünwald Giemsa boyama süreci.

Aşama	Solüsyon	Süre
1	May-Grünwald	5 dk
2	Distile su	1 dk
3	Giemsa (1 ml stok solüsyon + 8 ml distile su)	15 dk
4	Akan su	1-2 dk
5	Havada kurutma	

### 2.2.2. Histopatolojik Yöntem

Genel anestezi altında uzaklaştırılan biyopsi örneklerinin ağırlıkları hassas terazide tartıldıktan sonra boyutları cetvelle ölçülerek makroskopik tanımlaması yapıldı. Doku örnekleri %10'luk nötral formalin solüsyonunda (pH 7.2-7.4) tespit edildi. Tespit edilen dokular vertikal ve horizontal olarak 3-4 mm kalınlığında küçültülerek bir gece çeşme suyunda yıkandı. Doku takip cihazında (Leica TP 1020) alkol, ksilol ve parafin serilerinden geçirilerek parafinde bloklandı. Bu bloklardan mikrotom (Leica RM 2125RT) ile 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitler Harris'in Hematoksilen-Eozin (HxE) yöntemi ile boyandı (Luna, 1968).

### 2.2.3. İmmunohistokimyasal Yöntem

Dokularda tümör antijenlerinin belirlenmesinde Avidin-Biotin-Peroksidaz Kompleks (ABC-P) yöntemi kullanıldı. Bu amaçla biyopsi örneklerinden hazırlanmış parafin bloklardan Poly-L lysine (3-aminopropyltriethoxsilane) kaplı lamlara 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitler, ksilol ve alkol serilerinden geçirilerek deparafinize ve rehidrasyon yapılarak phosphate buffer saline (PBS) ile yıkandı. Dokular antijenik geri kazanımı amacıyla 1/40 oranında sulandırılan Proteinaz K ile 10 dakika muamele edildi. Endojen peroksit aktivitesini azaltmak için kesitler %3'lük hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)'de 20 dakika bekletildi. Kesitlere 1/50 oranında sulandırılan Monoclonal Mouse, anti-human Pan-Cytokeratin (Klon: MNF116) (Dako, M0821) primer antikoru damlatılarak 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Daha sonra kesitler biyotinle işaretli keçi anti-mouse sekonder antikorida (Dako,



Biotinlated Secondary Antibodies, AB2) 10 dakika inkübasyona alındı. Kesitlere streptavidin-peroksidaz kompleksi (Dako, Streptavidin Proxidase, HRP) damlatılarak 10 dakika bekletildi. Reaksiyonu görünür hale getirmek amacıyla kesitlere 10 dakika renklendirici olarak substrat-kromojen (DAB) (Dako, Substrate Solution, CHROM) damlatıldı. Distile su ile yıkanan kesitler zemin boyaması için 20 saniye Mayer'in hematoksileni ile boyandı.

Pozitif kontrol amacıyla böbrek dokusu kullanıldı. Negatif kontrol amacıyla ise kesitlere primer antikor yerine PBS damlatılarak aynı işlemlerden geçirildi. Tüm basamaklar arasında kesitler 3'er kez 5'er dakika PBS ile yıkandı. İşlemler oda sıcaklığında ve nemli kamaralarda gerçekleştirildi.

Tüm mikroskopik bulgular ışık mikroskopta incelendi ve gerekli görüldüğünde DM-2500M mikroskop üzerine yerleştirilmiş Leica DFC-290 fotoğraf makinesi ile Leica application Suite V3.1.0 programı kullanılarak resmedildi.

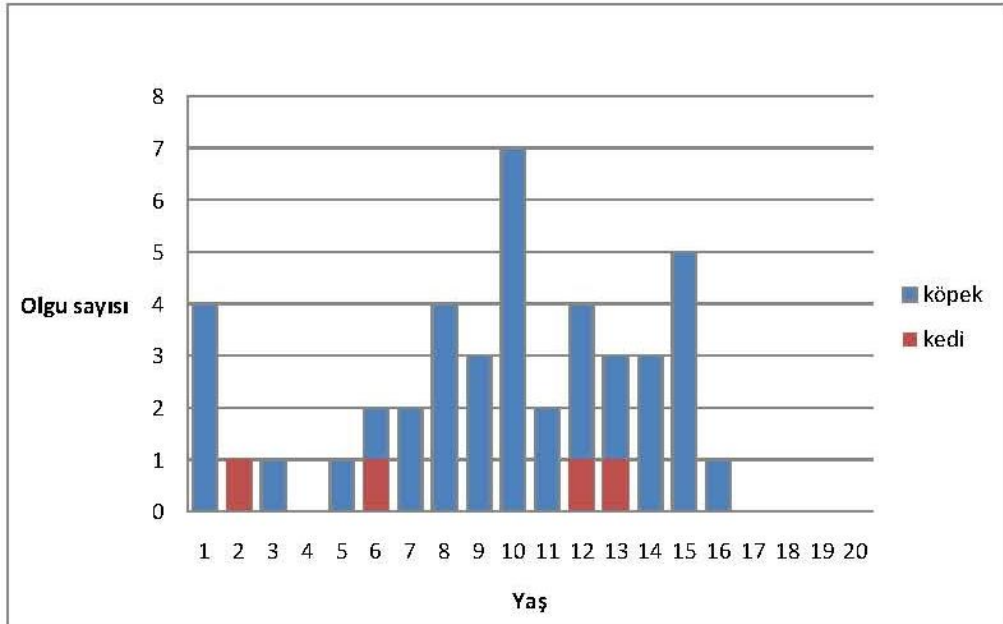
### 3. BULGULAR

Çalışmada deri tümörü şüphesiyle elde edilen farklı ırk ve cinsiyetten 43 köpek ve 4 kediye ait toplam 47 biyopsi değerlendirildi.

Köpeklerde tümörler ırklarına göre; 14 Terrier, 14 melez, 4 Golden retriever, 3 Cocker, 3 Bokser, 2 Kangal, 2 Husky ve 1 Alman çoban köpeği olarak dağılım gösterdi. Kedilerde 4 örnekten hepsi tekir ırklarından elde edildi.

Tümör saptanan köpeklerden en küçüğü 6 aylık, en büyüğü 16 yaşında; kedilerde ise en küçük 2, en büyük 13 yaşındaydı. Buna karşılık köpeklerde en fazla deri tümörünün karşılaşıldığı yaş grubunun 8–15 yaşları arasında olduğu dikkati çekti. Kedilerde ise 12–13 yaşları arasında tümör olgularına daha sık rastlandı. Köpeklerden 29'u erkek, 14'ü ise dişi iken, kedilerden 2'si erkek, 2'si ise dişiydi. Yaşlara göre tümörlerin görülme sıklığı Çizelge 3.1'de verildi.

Çizelge 3.1. Yaşa göre dağılım.



Sitopatolojik olarak tanısı konulan toplam 45 olguya ait tümörlerin dağılımı Çizelge 3.2’de verildi. İncelenen 45 olgudan 7 (4,7,9,17,28,31,32)’sinin sitopatolojik ve histopatolojik tanıların uyuşmadığı görüldü. Sitopatolojik olarak 38 (%84.4) olguda doğru erken tanı konulabildi. Sitopatolojik olarak erken tanısı konulan 38 olguya yapılan immunohistokimyasal işlemler sonucu elde edilen veriler sitopatolojik tanıyla örtüştü (Çizelge 3.2).

**Çizelge 3.2.** Çalışmada kullanılan hayvanlara ve biyopsilere ait veriler.

No	Protokol no	Tür	İrk	Yaş	Cinsiyet	Tümörün yerleşimi	Ağırlık (gr)	Boyut (cm)	Sitopatolojik tanı	Histopatolojik Tanı
1	09/09	Köpek	Terrier	12 yaşlı	Erkek	Boyun	8	5x5x4	Malign epitelyal tümör	Ter bezi karsinomu
2	12/09	Kedi	Tekir	13 yaşlı	Dişi	Sol kulak	3	3	Malign epitelyal tümör	Yassı hücreli kanser
3	16/09	Köpek	Kangal	9 yaşlı	Erkek	Boyun	105	6x6x3	Benign epitelyal tümör	Ter bezi adenomu
4	81/09	Köpek	Melez	14 yaşlı	Erkek	Sağrı	5	3x4x3	Epitelyal tümör	Sebaseöz epitelyom
5	107/09	Köpek	Terrier	15 yaşlı	Dişi	Sırt	17	5x4x2	Malign epitelyal tümör	Yassı hücreli kanser
6	154/09	Köpek	Terrier	14 yaşlı	Dişi	Sağ kulak	6	4x3x1	Benign Epitelyal tümör	Sebaseöz epitelyom
7	196/09	Köpek	Melez	5.5 yaşlı	Erkek	Sağ koltuk altı	12	3x5x3	Epitelyal tümör	Ter bezi karsinomu
8	261/09	Köpek	Melez	9 yaşlı	Erkek	Omuz	64	8x6x5	Malign epitelyal tümör	Ter bezi karsinomu
9	267/09	Kedi	Tekir	12 yaşlı	Dişi	Kasık	8	3x3x2	Epitelyal tümör	Bazal hücreli kanser
10	270/09	Köpek	Terrier	15 yaşlı	Dişi	Sırt	7	3x3x2	Malign epitelyal tümör	Yassı hücreli kanser
11	305/09	Köpek	Terrier	16 yaşlı	Erkek	Sağ ön bacak	3	3x2x2	Malign epitelyal tümör	Sebaseöz karsinom
12	325/09	Köpek	Terrier	13 yaşlı	Erkek	Anüs çevresi	2	1	Malign epitelyal tümör	Yassı hücreli kanser
13	327/09	Köpek	Bokser	12 yaşlı	Erkek	Sol ön bacak	0.5	1	Yetersiz örnek	Bazal hücreli kanser
14	338/09	Köpek	Terrier	14 yaşlı	Erkek	Perianal bölge	28	5x4x4	Malign epitelyal tümör	Hepatoid bez karsinomu

**Çizelge 3.2. Devam.** Çalışmada kullanılan hayvanlara ve biyopsilere ait veriler.

No	Protokol no	Tür	İrk	Yaş	Cinsiyet	Tümörün yerleşimi	Ağırlık (gr)	Boyut (cm)	Sitopatolojik tanı	Histopatolojik Tanı
15	397/09	Köpek	Terrier	15 yaşlı	Erkek	Perianal bölge	8	3	Malign epitelyal tümör	Hepatoid bez karsinomu
16	406/09	Köpek	Golden retriever	2 yaşlı	Erkek	Sol kulak	2	3x3x2	Malign epitelyal tümör	Bazal hücreli kanser
17	22/10	Köpek	Melez	12 yaşlı	Erkek	Sol ön bacak	95	2	Epitelyal tümör	Kistik ter bezi adenomu
18	30/10	Köpek	Cocker	12 yaşlı	Erkek	Kuyruk	70	5x4x5	Benign epitelyal tümör	Hepatoid bez adenomu
19	48/10	Köpek	Terrier	10 yaşlı	Erkek	İnguinal bölge	7	4x3x1	Malign epitelyal tümör	Yassı hücreli kanser
20	81/10	Kedi	Tekir	2 yaşlı	Erkek	Omuz	0.5	1	Malign epitelyal tümör	Malign trikoepitelyom
21	88/10	Köpek	Golden retriever	3 yaşlı	Dişi	Sağ ön bacak	3	2	Malign epitelyal tümör	Bazal hücreli kanser
22	111/10	Köpek	Melez	8 aylık	Erkek	Karın bölgesi	3	3x2x2	Malign epitelyal tümör	Yassı hücreli kanser
23	112/10	Köpek	Terrier	14 yaşlı	Dişi	Sağ kulak	1	1	Benign epitelyal tümör	Sebasöz epitelyom
24	124/10	Köpek	Melez	5 yaşlı	Dişi	Sol üst çene	78	8x4x3	Malign epitelyal tümör	Bazal hücreli kanser
25	125/10	Köpek	Husky	6 yaşlı	Erkek	Sol üst çene	28	5x4x4	Malign epitelyal tümör	Bazal hücreli kanser

**Çizelge 3.2. Devam.** Çalışmada kullanılan hayvanlara ve biyopsilere ait veriler.

No	Protokol no	Tür	İrk	Yaş	Cinsiyet	Tümörün yerleşimi	Ağırlık (gr)	Boyut (cm)	Sitopatolojik tanı	Histopatolojik Tanı
26	160/10	Köpek	Terrier	15 yaşlı	Erkek	Sağ üst çene	1	3	Malign epitelyal tümör	Yassı hücreli kanser
27	183/10	Köpek	Cocker	10 yaşlı	Dişi	Perianal bölge	9	5x5x3	Malign epitelyal tümör	Hepatoid bez karsinomu
28	195/10	Köpek	Bokser	8 yaşlı	Erkek	Boyun	5	3	Malign tümör	Ter bezi karsinomu
29	284/10	Köpek	Melez	11 yaşlı	Erkek	Kuyruk	0.5	1	Malign epitelyal tümör	Yassı hücreli kanser
30	289/10	Köpek	Melez	10 yaşlı	Erkek	Perianal bölge	9	3x2x4	Benign epitelyal tümör	Hepatoid bez adenomu
31	361/10	Köpek	Melez	7 yaşlı	Erkek	Perianal bölge	2	4x1x2	Epitelyal tümör	Hepatoid bez adenomu
32	385/10	Köpek	Golden retriever	6 aylık	Erkek	Göz kapağı	0.6	1x1x2	Epitelyal tümör	Papillom
33	391/10	Köpek	Melez	10 yaşlı	Dişi	Sağ arka bacak	10	2x2x1	Malign epitelyal tümör	Yassı hücreli kanser
34	405/10	Köpek	Melez	6 aylık	Dişi	Ağız çevresi	3	2	Benign epitelyal tümör	Papillom
35	12/11	Köpek	Terrier	7 yaşlı	Erkek	Sol koltuk altı	6	3x2x3	Malign epitelyal tümör	Bazal hücreli kanser
36	86/11	Köpek	Melez	11 yaşlı	Erkek	Perianal bölge	1	1.5	Malign epitelyal tümör	Hepatoid bez karsinomu
37	180/11	Köpek	Melez	7 yaşlı	Dişi	Sağ ön bacak	3	2	Malign epitelyal tümör	Bazal hücreli kanser

**Çizelge 3.2. Devam.** Çalışmada kullanılan hayvanlara ve biyopsilere ait veriler.

No	Protokol no	Tür	İrk	Yaş	Cinsiyet	Tümörün yerleşimi	Ağırlık (gr)	Boyut (cm)	Sitopatolojik tanı	Histopatolojik Tanı
38	294/11	Köpek	Husky	15 yaşlı	Erkek	Göz kapağı	0.2	0.5	Malign epitelyal tümör	Yassı hücreli kanser
39	357/11	Köpek	Melez	8 yaşlı	Dişi	Kuyruk	29	6x3x3	Malign epitelyal tümör	Yassı hücreli kanser
40	435/11	Köpek	Terrier	13 yaşlı	Erkek	Perianal bölge	2	3	Malign epitelyal tümör	Hepatoid bez karsinomu
41	464/11	Köpek	Kangal	10 yaşlı	Dişi	Sırt	80	6x6x5	Malign epitelyal tümör	Malign pilomatikom
42	467/11	Köpek	Alman çoban köpeği	10 yaşlı	Dişi	Boyun	620	18x10x10	Malign epitelyal tümör	Ter bezi karsinomu
43	470/11	Köpek	Cocker	9 yaşlı	Erkek	Sol kulak	0.5	1	Malign epitelyal tümör	Sebaseöz karsinom
44	474/11	Köpek	Golden retriever	6 aylık	Dişi	Sağ kulak	4	2x1x1	Malign epitelyal tümör	Yassı hücreli kanser
45	63/12	Köpek	Terrier	13 yaş	Erkek	Perianal bölge	3	2x2x1	Malign epitelyal tümör	Hepatoid bez karsinomu
46	135/12	Köpek	Bokser	8 yaş	Erkek	Göz kapağı	0.3	0.5	Yetersiz örnek	Yassı hücreli kanser
47	150/12	Kedi	Tekir	6 yaşlı	Erkek	Sol kulak	5	3x2x2	Malign epitelyal tümör	Yassı hücreli kanser

Biyopsi örneklerinin anatomik yerleşimlerine ait veriler Çizelge 3.3'te verildi. Buna göre vücudun bütün bölgelerine ilişkin tümör olguları ile karşılaştırıldı. Çizelge incelendiğinde; kafa, toplam 14 tümör olgusu ile en sık tümör karşılaşılan bölge olmuştur. Yine 11 tümör olgusu gövdede saptanmış olup, bunu 9 tümörle perianal bölge, 6 tümörle ön ve arka bacaklar, 4 tümörle boyun ve 3 tümörle kuyruk izlemektedir, kedilerde ise 2 kafa, 1 omuz ve 1'de gövdede tümör olgusuna rastlandı.

**Çizelge 3.3.** Tümörlerin anatomik yerleşimleri (\* Kedilere ait olgular).

	Kafa	Boyun	Gövde	Ön ve Arka Bacaklar	Perianal Bölge	Kuyruk	TOPLAM
Papillom	2	0	0	0	0	0	2
Bazal hücreli kanser	3	0	1+1*	3	0	0	8
Yassı hücreli kanser	4+2*	0	4	1	1	2	14
Malign trikoepitelyom	0	0	1*	0	0	0	1
Malign pilomatrikom	0	0	1	0	0	0	1
Sebaseöz bez tümörleri	3	0	1	1	0	0	5
Ter bezi tümörleri	0	4	2	1	0	0	7
Hepatoid bez tümörleri	0	0	0	0	8	1	9
TOPLAM	14	4	11	6	9	3	47

### 3.1. Makroskobik Bulgular

Çalışma süresi boyunca elde edilen biyopsi örneklerinin tamamının üzeri deriyle kaplıydı. Aspirat alınmasını takiben, bütün örnekler üç boyutlu olarak çapları ölçüldü, ağırlıkları kayıt altına alındı, elde edilen veriler Çizelge 3.2'de ayrıntılı olarak verildi.



Papillom olarak tanısı konulan biyopsiler; dar saplı, yüzeye doğru taşkın, dikensi uzantılar gösteren ve adeta karnabahar manzarasında, hafif sert kıvamdaydı. Üzerlerindeki deride hiperkeratoz dikkati çekti (385/10, 405/10). Kesit yüzlerinin boz-beyaz renkte olduğu, bazı alanların ise şeffaf parlak manzarada olduğu görüldü.

Bazal hücreli kanser tanısı konulan biyopsiler; genellikle solid kitleler halinde olup yuvarlak görünümdeydiler (406/09, 124/10, 125/10). Yüzeylerinde 0.5–2 cm arasında değişen çaplarda, kanamalı ve ülserli alanlar mevcuttu (267/09, 88/10, 124/10, 125/10). Deri ödemli ve yer yer depigmentasyon gösterirken bölgedeki kıllarda azalma dikkati çekti (Şekil 3.1.A ve 3.2.A). Kesit yüzleri lobuler manzarada, kahverengi-siyah renkte, yer yer nekrotik görünümde olup, küçük kanama alanları mevcuttu. Bazı olgularda geniş kistik yapılar fark edildi.

Yassı hücreli kanser tanısı konulan biyopsiler; genellikle sert kıvamlı, yüzeylerinde geniş alanlar halinde, kanama, irin ve kenarlarından düzensiz ülserler mevcuttu (107/09, 16/10, 270/09, 357/11). Kimi olgularda ülserli alanların aşağıya doğru çöküntüler yaptıkları ve adeta krater manzarası görünümündeydiler (Şekil 3.3.A). Deri oldukça incelmış olup ödemliydi. Kabuklanma ve kepeklenmelerin olduğu alanlar depigmentasyonlu manzaradaydı (Şekil 3.4.A). Kılların seyreltiği ve pigmentten yoksun oldukları dikkati çekti. Tümörlerin kesit yüzleri genişçe alanlar halinde kanamalı olup solgun beyaz renkte odaklarla bezeli ve multilobuler görünümdeydi. Çok sayıda çevresinden sınırlı bir şekilde ayrılmış ve hafif gevrek kıvamda değişik çaplarda beyaz renkte odaklar mevcuttu.

Sebaseöz bez tümörleri tanısı konulan biyopsiler; genellikle çevreleri düzensiz, multilobuler manzarada ve yumuşak kıvamlıydı (Şekil 3.5.A). Yüzeylerinde değişik çaplarda ülserler mevcuttu (Şekil 3.6.A). Çevrede bulunan kılların azaldığı dikkati çekti. Kesit yüzleri; boz-beyaz renkte ve parlak görünümdeydi. Ayrıca küçük kanamalı alanlar ile birlikte kistik yapıların olduğu görüldü.

Malign trikoepitelyom tanısı konulan biyopsi; sert kıvamlı olup üzerindeki deri hiperkeratinize manzaradaydı. Yüzeyinde çok sayıda, düzensiz dağılımlı, normalden daha kalın sert kıllar mevcuttu. Kesit yüzü; kahverengi-siyah renkte olup, çok sayıda genişlemiş kıl kökleri ile karşılaşıldı.

Malign pilomatrikom tanısı konulan biyopsi; çevresinden sınırlı, fluktuan kıvamlı solid kitle görünümündeydi. Deri ödemli manzarada olup üzerinde küçük ülser alanları mevcuttu. Deride ve kıllarda depigmentasyonlu alanlar görüldü. Kesit yüzünden şeffaf seröz bir sıvının aktığı dikkati çekti. Ayrıca çok sayıda irili ufaklı, sert kıvamlı, beyaz kalsifiye yapılar fark edildi.

Ter bezi tümörleri tanısı konulan biyopsiler; genellikle çevresi sınırlı, fluktuan ve yer yer elastik kıvamda, solid kitleler halindeydi (Şekil 3.8.A). Bölgede bulunan kıllarda azalma dikkati çekti. Kesit yüzleri; değişik miktarlarda seröz, bazı olgularda hafif mukoid bir sıvının olduğu, farklı genişliklerde bal peteği manzarasında kistik yapıların bulunduğu görüldü (Şekil 3.7.A). Kist duvarları ince olmakla birlikte aralarında kalın fibröz dokunun varlığı gözlemlendi.

Hepatoid bez tümörü tanısı konulan biyopsiler; yüzeylendeki deri, kanamalı, irinli ve çevresi düzensiz ülserli olduğu görüldü (397/09, 183/10, 86/11, 435/11). Genellikle elastik, bazı alanları yumuşak kıvamlıydı. Geniş alanlar halinde kıllarda dökülmeler ve şiddetli ödem fark edildi. Kesit yüzleri; multilobuler manzarada, kimi alanlar iyi sınırlandırılmış, kahverengi-boz renkte ve nekrotik manzaradaydı (Şekil 3.9.A ve 3.10.A).

### **3.2. Mikroskopik Bulgular**

Olguların sitopatolojik olarak genel incelemesinde, preparat zeminlerinde yaygın eritrositlerle karşılaşıldı. Ülser görülen olgularda nekrotik hücre artıkları ile birlikte dejeneratif nötrofil lökosit, lenfosit ve makrofajlardan oluşan yangısal hücreler görüldü. Preperat zemininde kırmızı-pembe renkte nekrotik materyal ve mukus

dikkati çekti. Ayrıca hatalı boyamaya bağlı olarak boya kalıntılarıyla karşılaşıldı. Bazı biyopsi örneklerinin (327/09, 135/12) çapının küçük olması nedeniyle yeterli sitopatolojik örnekleme yapılamadı. Kimi preparatlarda yine hatalı sürme işlemine ve tespitte bağlı uygulama hataları ile karşılaşıldı. En sık karşılaşılan uygulama hatası basınca bağlı olarak oluşan hücrelerdeki patlama ya da yassılaşıyordu. Aynı şekilde, yüzeysel yapılan uygulamalarda hücrelerin kümeleşerek üst üste yığınlar halinde kaldığı görüldü. Yeteri kadar havada kurutulmayan preparatlarda boyama sırasında hücrelerde şişme ve dökülmeler en sık karşılaşılan hatalardandı.

Olguların histopatolojik olarak genel incelenmesinde birçok örnekte çok katlı yassı epitelde ülserlerle karşılaşıldı. Kornifiye tabakanın kalınlaştığı ve hiperkeratoz dikkati çekti. Bu bölgelere nötrofil lökosit, lenfosit ve makrofajlardan oluşan yangısal hücre infiltrasyonları eşlik etmekteydi. Ayrıca ödem ve kanama alanları oldukça belirgindi. Bölgede bulunan ter bezleri kistik manzarada ve lümenlerinde pembe materyal mevcuttu.

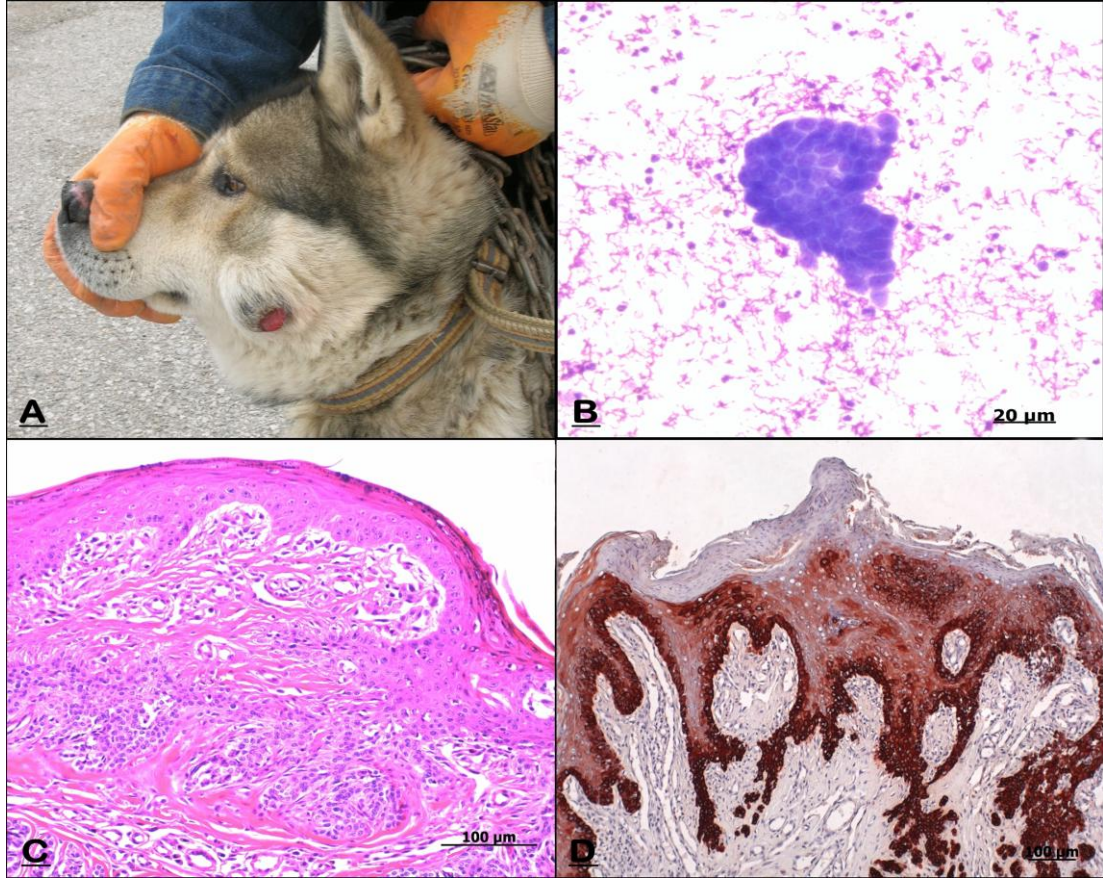
Bütün çalışma materyallerinin genel immunohistokimyasal incelemelerinde tümör hücrelerinin granüler tarzda sitoplazmik sitokeratin antijeni için pozitif reaksiyon verdikleri görüldü. Çok katlı yassı epitelin stratum bazale katmanının diğer katmanlara oranla daha belirgin koyu kırmızı pozitif olduğu dikkati çekti. Daha üst katmanların ise açık kırmızı renkte reaksiyon verdiği görüldü. Deri eklentilerinden kıl foliküllerinin, kıl kanalı hariç bütün katmanlarının pozitif oldukları saptandı. Yağ bezlerinin çevresinde bulunan bazal rezerv hücreleri ve ter bezlerinin epitel tabakasının belirgin antijenik pozitif reaksiyon verdikleri fark edildi. Buna karşılık, tümör stromasındaki bağdokusu hücrelerinin, çevrede bulunan damarların ve yangısal hücrelerin antijenik negatif oldukları gözlemlendi.

**Papillom:** Sitopatolojik olarak, genellikle tek tek veya gruplar halinde kümelenmiş, poligonal şekilli, açık bazofilik, granüler sitoplazmalı ve oval, hiperkromatik çekirdekli squamous epitel hücreleri dikkati çekti. Kimi hücrelerin sitoplazmalarında köpük manzarasında vakuollerin olduğu gözlemlendi.

Histopatolojik incelemelerde, çok katlı yassı epitelin aşırı derecede arttığı, dermise doğru akantotik uzantılar yaptığı dikkat çekti. Stratum korneum tabakasında hiperkeratoz görüldü. Epidermisteki hücrelerin genellikle uniform yapıda, geniş sitoplazmalı, oval hiperkromatik çekirdekli, bazılarının piknotik çekirdekli bazılarının ise nekrotik manzarada oldukları gözlemlendi. Granüler hücre tabakasında kimi hücrelerin sitoplazmasında hidropik dejenerasyon ile birlikte keratin damlacıklarına rastlandı. Ayrıca dermiste damarların hiperemik olduğu ve çok sayıda nötrofil lökositlerden oluşan yangısal hücreler görüldü.

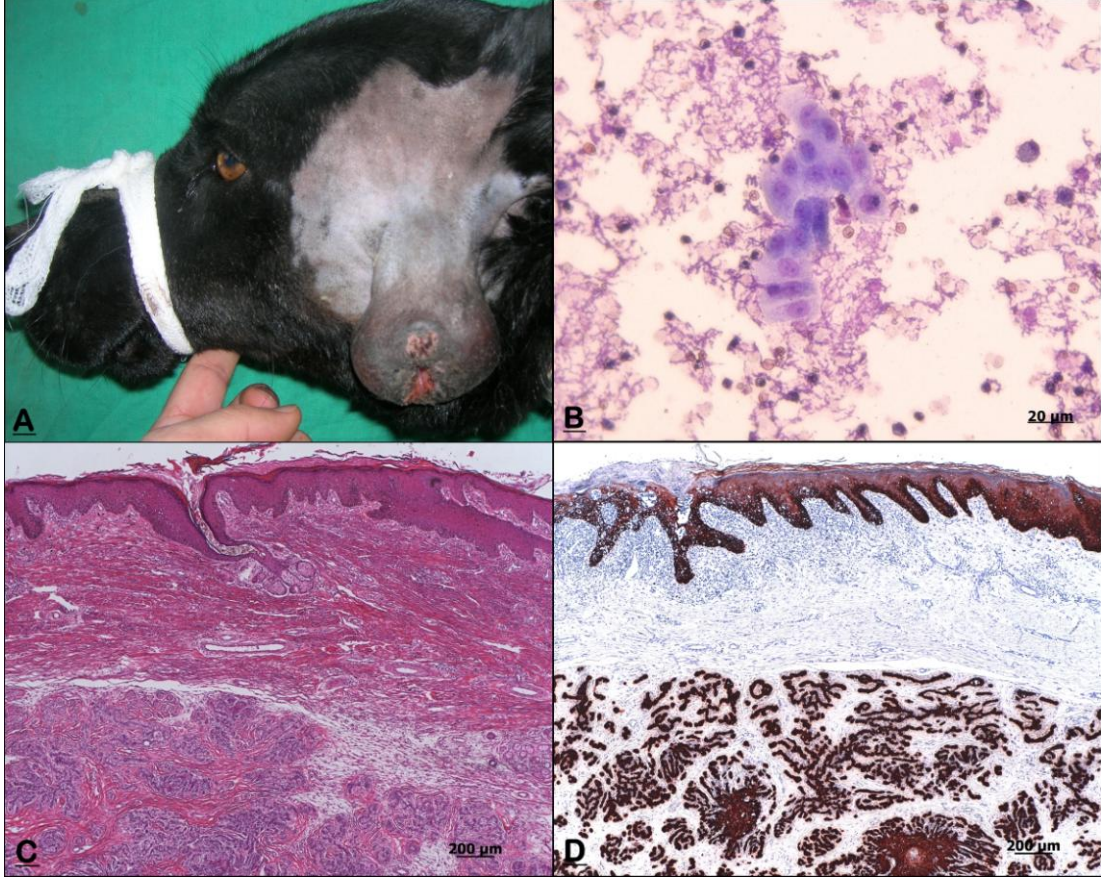
İmmunohistokimyasal yönüyle, tümör hücrelerinden bazal tabaka hücrelerinin koyu kırmızı renkte güçlü sitoplazmik sitokeratin antijen pozitif oldukları görüldü. Buna karşılık diğer katmanların daha zayıf reaksiyon verdiği dikkati çekti.

**Bazal hücreli kanser:** Sitopatolojik olarak, kordonlar ya da üzüm salkımı şeklinde bir araya gelmiş küçük ve bazıları uniform şekilli epitel hücreleri görüldü. Sitoplazma sınırlı olup solgun bazofilik renkteydi (Şekil 3.1.B). Çekirdek yoğun kromatine sahip, küçük ve koyu boyanmıştı. Hücreler arasında anizositozis ve anizokaryosiz hafif derecedeydi (Şekil 3.2.B).



**Şekil 3.1.** Bazal hücreli kanser. Köpek, (125/10). A: Sol çenede ülserli tümöral kitle. B: Salkım şeklinde dizilmiş epitel hücreleri, MGG. C: Tümörün histopatolojik görünümü, Hx&E. D: Sitokeratin pozitif tümör hücreleri, ABC-P.

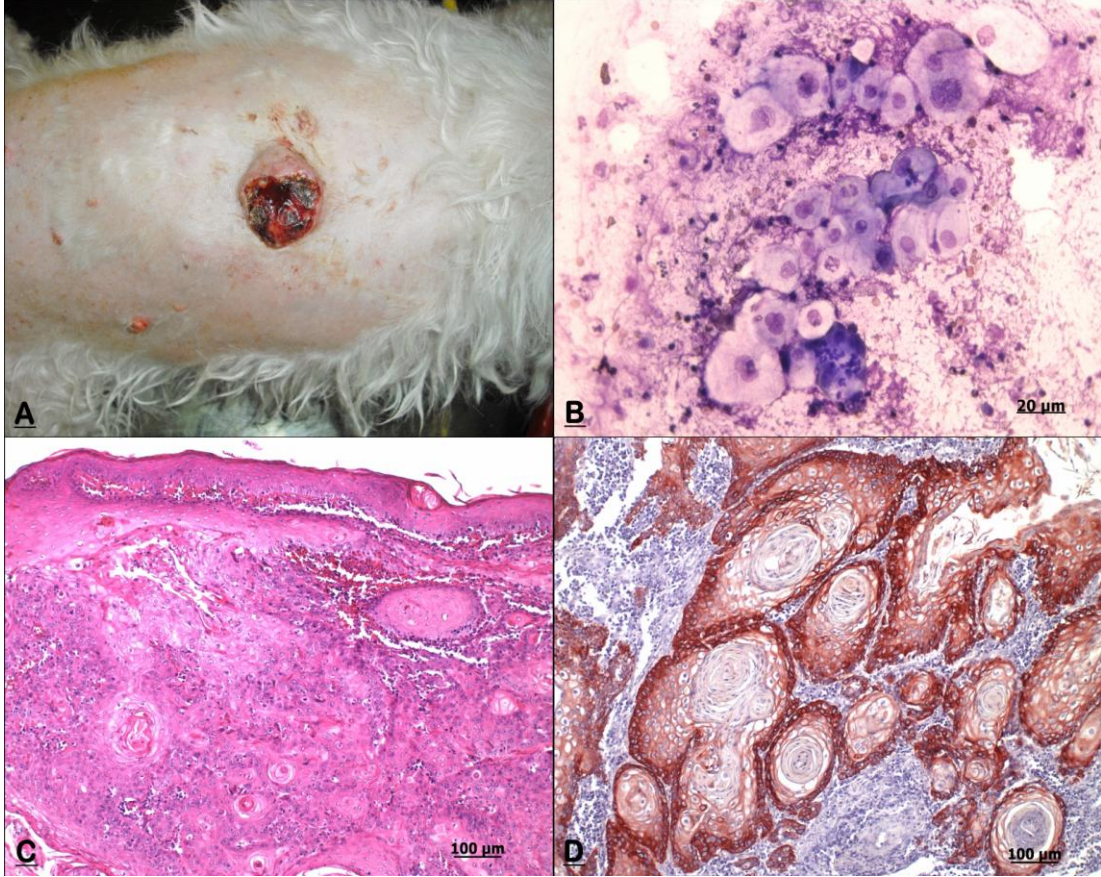
Histopatolojik incelemelerde, epidermisin bir bölgede bütünlüğünü kaybetmesi yanında nötrofil lökosit, lenfosit ve makrofajlardan oluşan yangısal hücre infiltrasyonları görüldü. Bu yapıların aralarında küçük kanama alanları ile birlikte kollajenlerde ödeme rastlandı. Epidermiste stratum bazalenin bir bölgeden koparak dermise doğru uzantılar yaptığı dikkati çekti (Şekil 3.1.C). Dermiste ise küçük, bazofilik görümlü, dar sitoplazmalı, yoğun kromatinli, yuvarlak çekirdeklere sahip, kısmen atipik özellikler gösteren hücrelerin çit yada kordonlar şeklinde dizildikleri görüldü. Bazı hücrelerin sitoplazmasında ise melanin pigmentine rastlandı. Hücrelerin aralarında kapillar damarlardan ve ince bağ dokusu hücrelerinden oluşan bir stroma mevcuttu (Şekil 3.2.C).



**Şekil 3.2.** Bazal hücreli kanser. Köpek, (124/10). A: Sol çenede kanamalı ve ülserli tümöral kitle. B: Yan yana dizilmiş bazal tümör hücreleri, MGG. C: Tümörün histopatolojik görünümü, Hx&E. D: Sitokeratin pozitif tümör hücreleri, ABC-P.

İmmünohistokimyasal yönüyle, epidermisten ve dermise doğru uzantılar veren bazal hücrelerin belirgin sitoplazmik sitokeratin antijen pozitif oldukları görüldü (Şekil 3.1.D). Buna karşılık çekirdeklerin ise negatif oldukları dikkati çetti (Şekil 3.2.D).

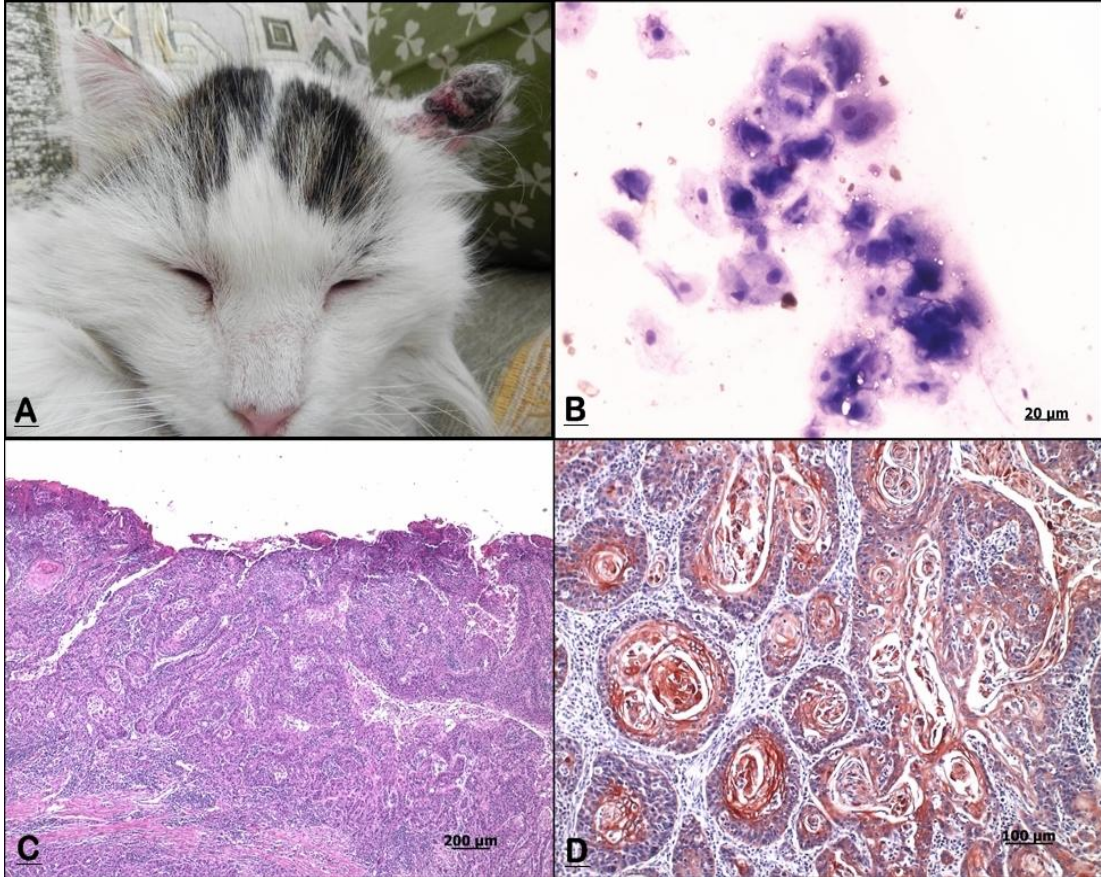
**Yassı hücreli kanser:** Sitopatolojik olarak, genellikle gruplar halinde, polihedral şekilli, büyük çekirdekli, açık bazofilik sitoplazmalı epitel hücreleri görüldü. Bazı hücrelerde büyük, iki ya da üç çekirdekle karşılaşıldı (Şekil 3.3.B). Çekirdekcik kaba granüler kromatinli, büyük ve düzensizdi. Kimi hücrelerin sitoplazmasında şeffaf perinükleolar vakuollerle karşılaşıldı. Bazılarının sitoplazmasında ise pembe keratin damlacıkları fark edildi. Çekirdek/sitoplazma oranı yüksek olup anizositozis ve anizokaryozis belirgindi (Şekil 3.3.B ve 3.4.B).



**Şekil 3.3.** Yassı hücreli kanser. Köpek, (107/09). A: Sırtta kanamalı ve ülserli tümöral kitle. B: Atipik tümör epitel hücreleri, 2 ve 3 çekirdekli dev hücreleri, MGG. C: Dermiste glob corne ve yangısal hücreler, HxE. D: Sitokeratin pozitif globe corne, ABC-P.

Histopatolojik incelemelerde, epidermis geniş alanlar halinde bütünlüğünü kaybetmiş ülserli bir yapıdaydı. Yer yer hiperplazi ve hiperkeratoz görüldü. Ayrıca geniş kanama alanları ile birlikte nekrotik ve hatta karyoreksize uğramış nötrofil lökositler mevcuttu. Hemen bu bölgede, çok katlı yassı epitelin bazal membranı da yırtarak dermise uzantılar yaptığı dikkati çekti (Şekil 3.3.C). Geniş bağdoku hücrelerine sahip bir stromada, yuvarlak şekilli, geniş sitoplazmalı, büyük oval çekirdekli, pleomorfizm gösteren stratum spinozum hücrelerinin gelişi güzel öbekler halinde dizilim yaptıkları gözlemlendi. Hücrelerin sitoplazmasında eozinofilik keratin damlacıkları fark edildi. Hücreler arasında belirgin anizositozis ve anizokaryozisle birlikte çok sayıda mitotik figürle karşılaşıldı. Tümör hücre öbeklerinin merkezinde karyoreksize uğramış stratum spinozum hücrelerinden oluşan parakeratotik keratin adacıkları (parakeratozik globe-corne), bazılarında ise hücre kalıntılarının tamamen ortadan kalktığı ve hiperkeratotik keratin adacıkları (hiperkeratozik globe-corne) görüldü (Şekil 3.4.C). Böyle keratozik alanların çevresini hipokromatik, küçük, dar

eozinofilik sitoplazmalı ve yuvarlak ya da oval şekilli çekirdeklere sahip bazaloid hücrelerle çevrildikleri dikkati çekti. Ayrıca, küçük kanama alanları ile birlikte çok sayıda lenfosit, plazma hücresi ve makrofajlardan oluşan yangısal hücre infiltrasyonları gözlemlendi.

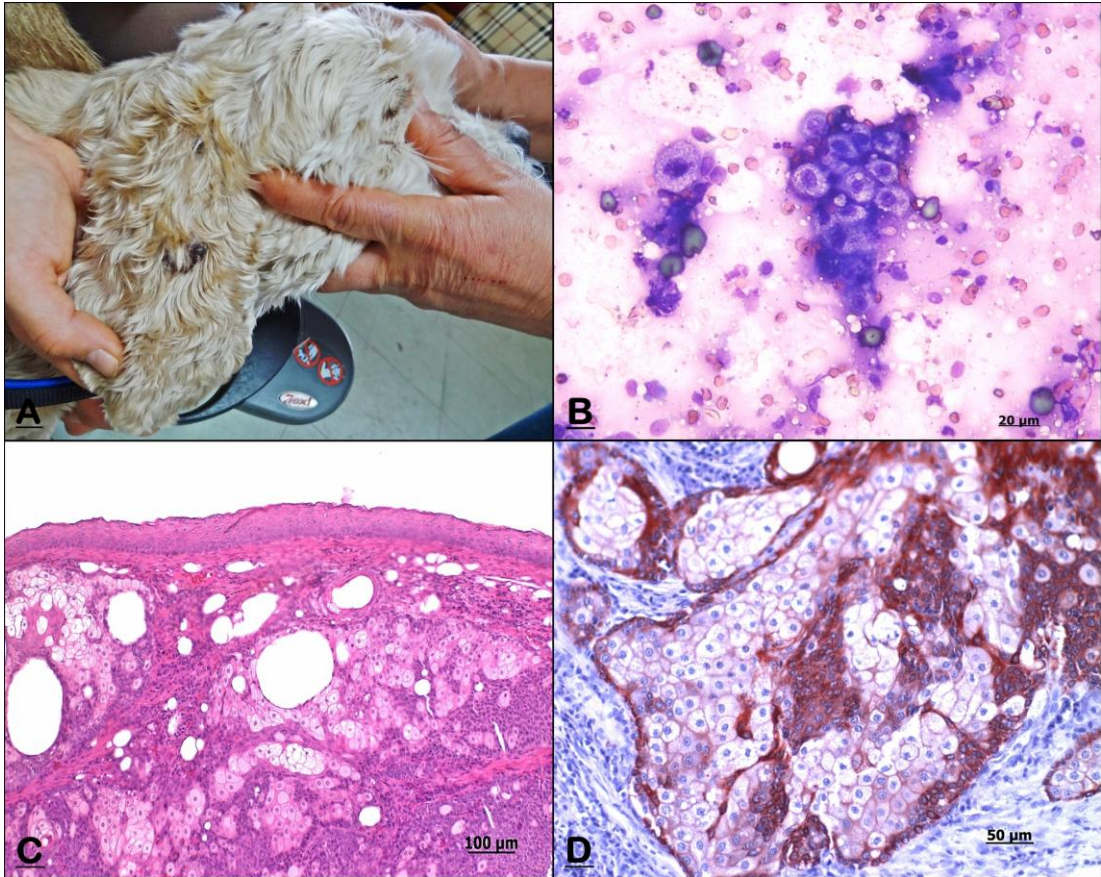


**Şekil 3.4.** Yassı hücreli kanser. Kedi, (150/12). A: Sol kulakta nekrotik tümöral kitle. B: Gelişi güzel dağılmış atipik tümör epitel hücreleri, MGG. C: Deride ülser, dermiste glob corne yapıları, Hx E. D: Sitokeratin pozitif globe corneler, ABC-P.

İmmunohistokimyasal yönüyle, çok katlı yassı epitelin sitokeratin için pozitif reaksiyon vermesi yanında stratum spinosum tabakasının stratum bazale tabakasına göre daha zayıf reaksiyon verdiği dikkati çekti. Dermise doğru kordonlar şeklinde uzanan çok katlı yassı epitelde ve globe corne yapılarının çevresinde bulunan hücrelerinde belirgin antijenik pozitif oldukları, daha içeri tabakada bulunan stratum spinosum hücrelerinin ve keratin birikimlerinin daha zayıf pozitif oldukları görüldü (Şekil 3.3.D ve 3.4.D).



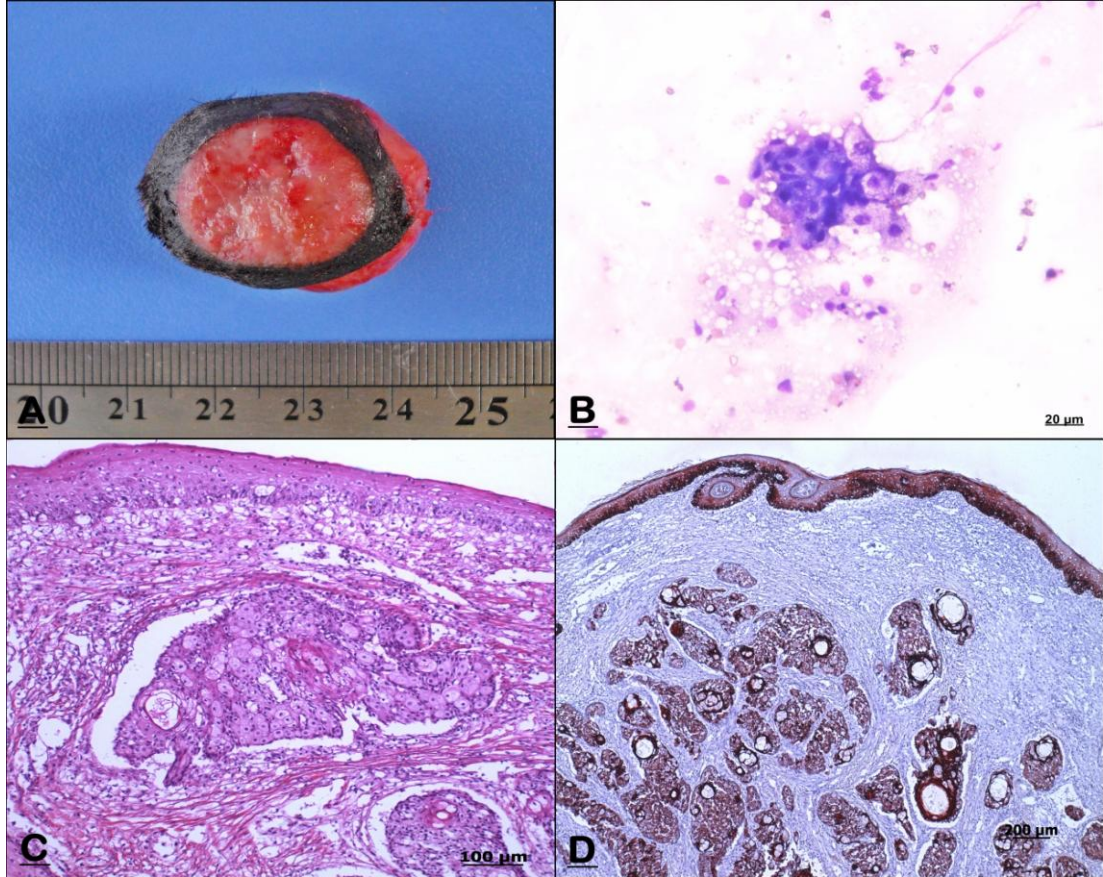
**Sebaseöz bez tümörleri:** Sitopatolojik olarak, genellikle öbekler halinde dizilmiş, köpük benzeri sitoplazmik vakuollere sahip atipik sebaseöz bez epitel hücreleri görüldü. Sitoplazma geniş olup hafif bazofilik manzaradaydı (Şekil 3.5.B). Çekirdek hiperkromatik, küçük ve hücre merkezine yerleşim göstermekteydi. Bu hücreler arasında dar ve bazofilik sitoplazmalı, büyük hiperkromatik çekirdekli epitel hücreleri dikkati çekti (Şekil 3.6.B). Çekirdek/sitoplazma oranı düşük, anizositozis ve anizokaryozis belirgindi.



**Şekil 3.5.** Sebaseöz epitelyom. Köpek, (154/09). A: Sağ kulakta multilobuler tümöral kitle. B: Öbekler şeklinde dizilmiş yağ bezi epitel hücreleri, MGG. C: Genişlemiş akıtıcı kanallar ve vakuollü tümör hücreleri, HxE. D: Sitokeratin pozitif tümör epitel hücreler, ABC-P.

Histopatolojik incelemelerde, epidermiste ve dermise doğru invaze olmuş, ince bağdoku trabekülleri ile çevrelenmiş, vakuoler sitoplazmalı ve oval şekilli, hiperkromatik, veziküler çekirdekli, belirgin çekirdekcikli atipik yağ bezi epitel hücreleri görüldü (Şekil 3.6.C). Hücrelerin etrafında geniş alanlar halinde yuvarlaktan ovale doğru farklı şekillerde, dar sitoplazmalı, atipik özellikler gösteren epitel hücrelerinin olduğu dikkati çekti (Şekil 3.5.C). Bu yapıların aralarında

lumenleri boş, farklı genişlikte duktuslarla birlikte, skuamöz metaplazilere rastlandı. Epitelyal hücrelerde çok sayıda mitotik figürle karşılaşıldı.



**Şekil 3.6.** Sebaceöz karsinom. Köpek, (305/09). A: Ülserli tümöral kitle. B: Atipik yağ bezi tümör epitel hücreleri, MGG. C: Genişlemiş akıtıcı kanallar ve vakuollü tümör hücreleri, HxE. D: Sitokeratin pozitif epitel hücreler, ABC-P.

İmmunohistokimyasal yönüyle, anaplazik özellikteki yağ bezi hücrelerinin orta şiddette sitoplazmik sitokeratin antijeni için pozitif oldukları, özellikle bu hücrelerin çevresinde bulunan epitel hücrelerinde belirgin antijen pozitif oldukları dikkati çekti. Bez akıtıcı kanallarını çevreleyen hücrelerin sitoplazmalarında ve metaplazik alanlarda belirgin antijen varlığı tespit edildi (Şekil 3.5.D ve 3.6.D).

**Malign trikoepitelyom:** Sitopatolojik olarak, çok sayıda nekrotik hücresel artık, nötrofil lökositler ve kolesterol kristalleri arasında keratinize olmuş atipik squamous epitel hücreleri görüldü. Anılan bu hücrelerin çekirdeklerinde nekrobiyotik

değişiklikler yanında vakuollerin varlığı dikkati çekti. Ayrıca çok sayıda dar sitoplazmalı, oval ve hiperkromatik çekirdekli hücrelerin eşlik ettiği görülmekteydi.

Histopatolojik incelemelerde, epidermis ve dermise doğru uzanan bölgede kalınca fibrotik bir stroma üzerinde değişik çaplarda, sayıları artmış ve kimilerinin lumenlerinde kılların veya keratinin olduğu çok sayıda kıl folikülleri görüldü. Bu yapılar çevresinden küçük, hiperkromatik çekirdekli, az sitoplazmalı, belirgin çekirdekcikli, atipik özellikler gösteren hücrelerle çevriliydi. Bazı hücrelerde nekrobiyotik değişiklikler gözlenirken bazılarının çekirdeklerinin karyoreksize uğradığı dikkati çekti. Böyle hücrelerin arasında çok sayıda mitotik figürle karşılaşıldı.

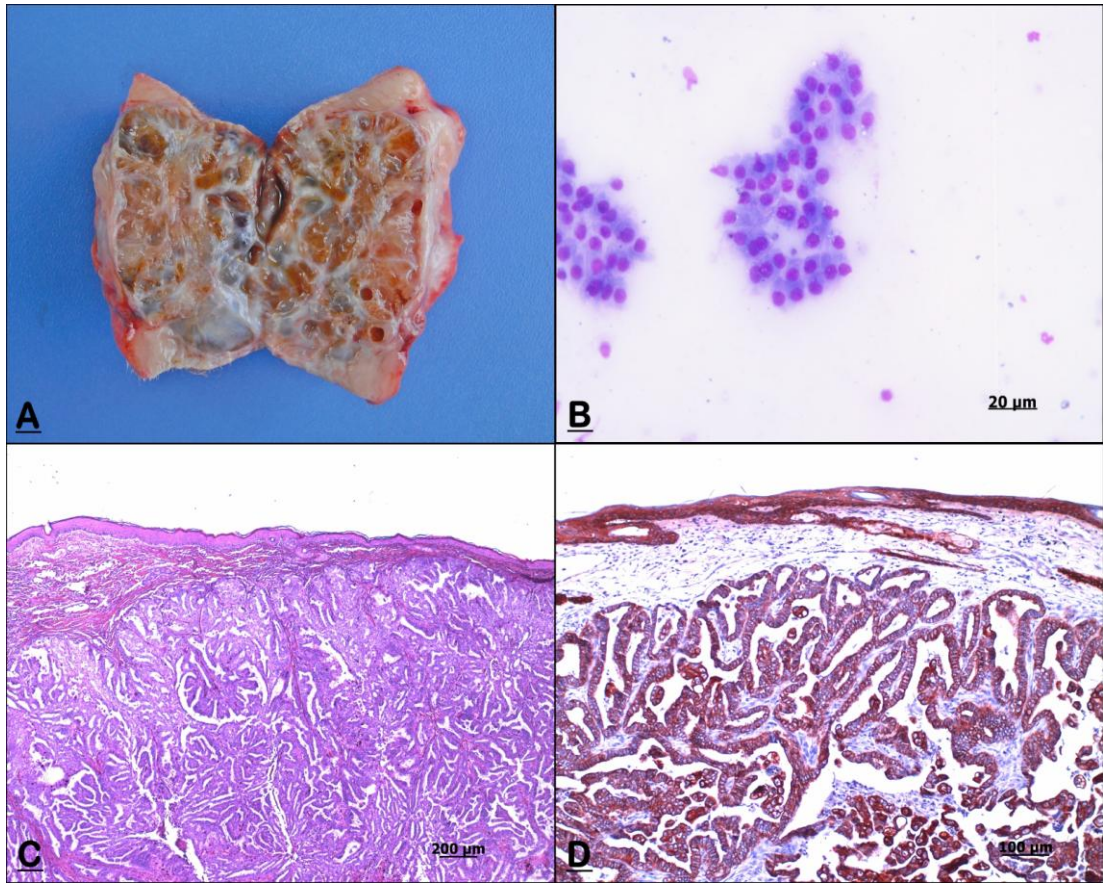
İmmunohistokimyasal yönüyle, sitokeratin için negatif olan bağdokusu stroması arasındaki kıl foliküllerinin medulla ve korteksi dışındaki diğer kısımları oluşturan anaplazik hücrelerin oldukça belirgin sitokeratin pozitif oldukları görüldü.

**Malign pilomatrom:** Sitopatolojik olarak, üzüm salkımı tarzında dizilim gösteren, genellikle bazofilik ve geniş sitoplazmalı, büyük ve oval şekilli, hiperkromatik çekirdekli epitel hücreleri dikkati çekti. Ayrıca tek tük çok çekirdekli dev hücreleri ile karşılaşıldı. Tümör hücrelerinin aralarında ve sitoplazmalarında yoğun miktarda bazofilik, kaba granüllü kalsiyum çöküntüleri dikkati çekti.

Histopatolojik incelemelerde, dermiste genişçe alanlar halinde lamelasyonlar yapan keratin adacıkları, kordonlar şeklinde dizilim gösteren, anaplazik özellikte, poligonal şekilli, hiperkromatik oval çekirdekli ve az sitoplazmalı bazal hücrelerle çevriliydi. Bu hücrelere çok sayıda mitotik figür eşlik etmekteydi. Ayrıca hücre sitoplazmalarında ve yer yer hücreler arasında eozinofilik keratin çöküntüleri ile birlikte, lenfosit ve histiyositlerden oluşan yangısal hücre infiltrasyonları görüldü.

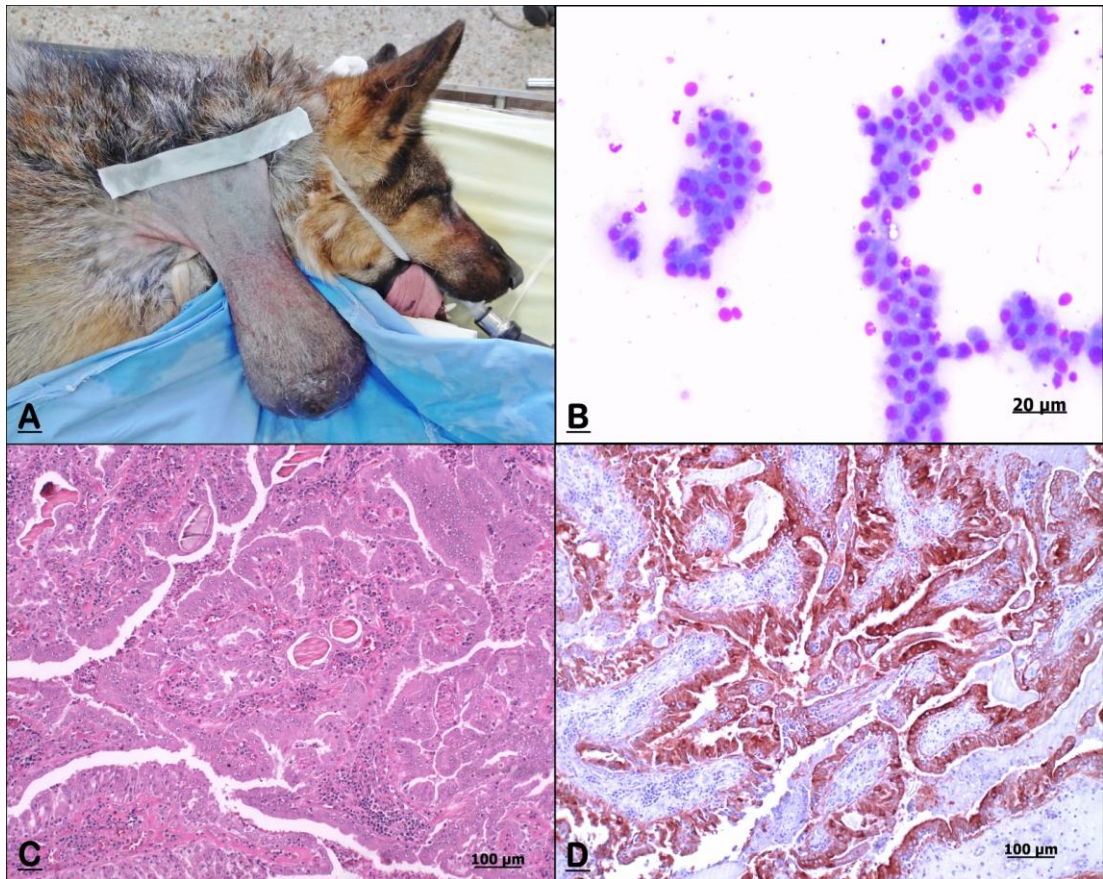
İmmunohistokimyasal yönüyle, lamellasyonlar yapan keratinin sitokeratin için antijen negatif olduğu, buna karşılık bu yapıların çevresindeki bazal hücrelerin belirgin şekilde antijenik pozitif oldukları gözlemlendi.

**Ter bezi tümörleri:** Sitopatolojik olarak, tümör hücrelerinin tubuler ya da gruplar halinde dizildikleri görüldü (Şekil 3.7.B ve 3.8.B). Malign tümörlerde çekirdekler genellikle hiperkromatik ve oval şekilli olup hücre periferine yerleşim göstermekteydiler. Sitoplazma hafif granüllü ve bazofilik renkteydi. Hücrelerde çekirdek/sitoplazma oranının yüksek olduğu dikkati çekti (Şekil 3.7.B). Adenom tanısı konulan tümör hücrelerinin üniform yapıda, yuvarlak şekilli, hipokromatik çekirdekli, geniş eozinofilik sitoplazmalı oldukları görüldü.



**Şekil 3.7.** Ter bezi karsinomu. Köpek, (261/09). A: Tümörün kesit yüzü. B: Tubul şeklinde dizilmiş ter bezi tümör hücreleri, MGG. C: Papillar uzantılar yapmış ter bezi epiteli, H&E. D: Sitokeratin pozitif tümör epitel hücreler, ABC-P.

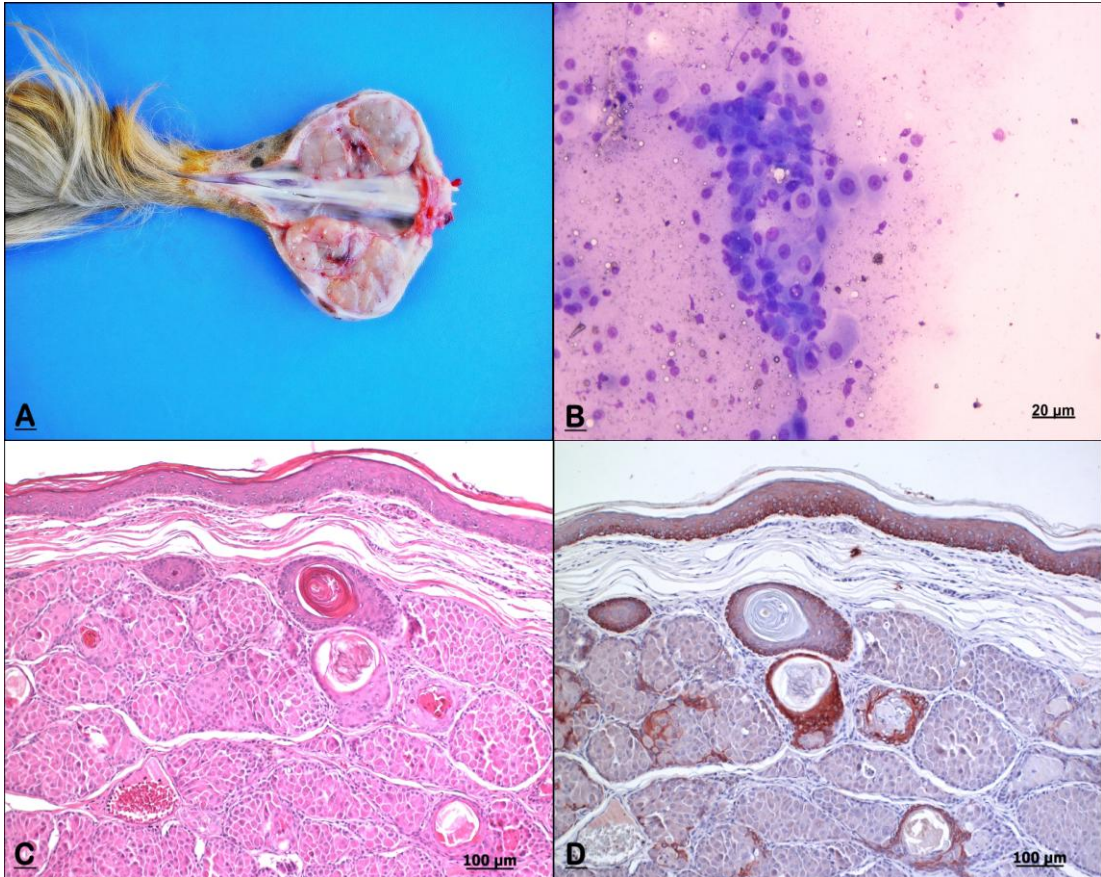
Histopatolojik incelemelerde, ter bezlerinin lümenlerinin oldukça genişlediği, yer yer dermise doğru uzantılar yaptıkları görüldü. Bazı bez epitellerinin iki ya da üç sıralı oldukları, bazılarının ise yassılaştığı ve kistik bir manzarada oldukları dikkati çekti. Benign ter bezi tümörlerinde bu yapıların çevresinde kalınca bir stromanın olduğu görüldü. Genişlemiş bez lümenlerine doğru bez epitellerinin papillar tarzda uzantılar yaptıkları fark edildi (Şekil 3.7.C). Belirgin atipik özellikler gösteren bez epitel hücreleri, yuvarlaktan ovale kadar değişen şekillerde, geniş eozinofilik sitoplazmalı, hiperkromatik çekirdekli ve belirgin çekirdekcikliydi. Bu hücrelere çok sayıda mitotik figür eşlik etmekteydi. Genişlemiş bez lümenlerinde ayrıca dökülmüş epitel hücreleri, lenfosit, plazma hücresi, tek tük nötrofil lökositler ile birlikte nekrotik hücre kalıntıları olduğu fark edildi (Şekil 3.8.C).



**Şekil 3.8.** Ter bezi karsinomu. Köpek, (467/11). A: Boyunun sağ tarafındaki tümöral kitle. B: Atipik ter bezi epitel hücreleri, MGG. C: Papillar uzantılar yapmış ter bezi epiteli, HxE. D: Sitokeratin pozitif tümör epitel hücreler, ABC-P.

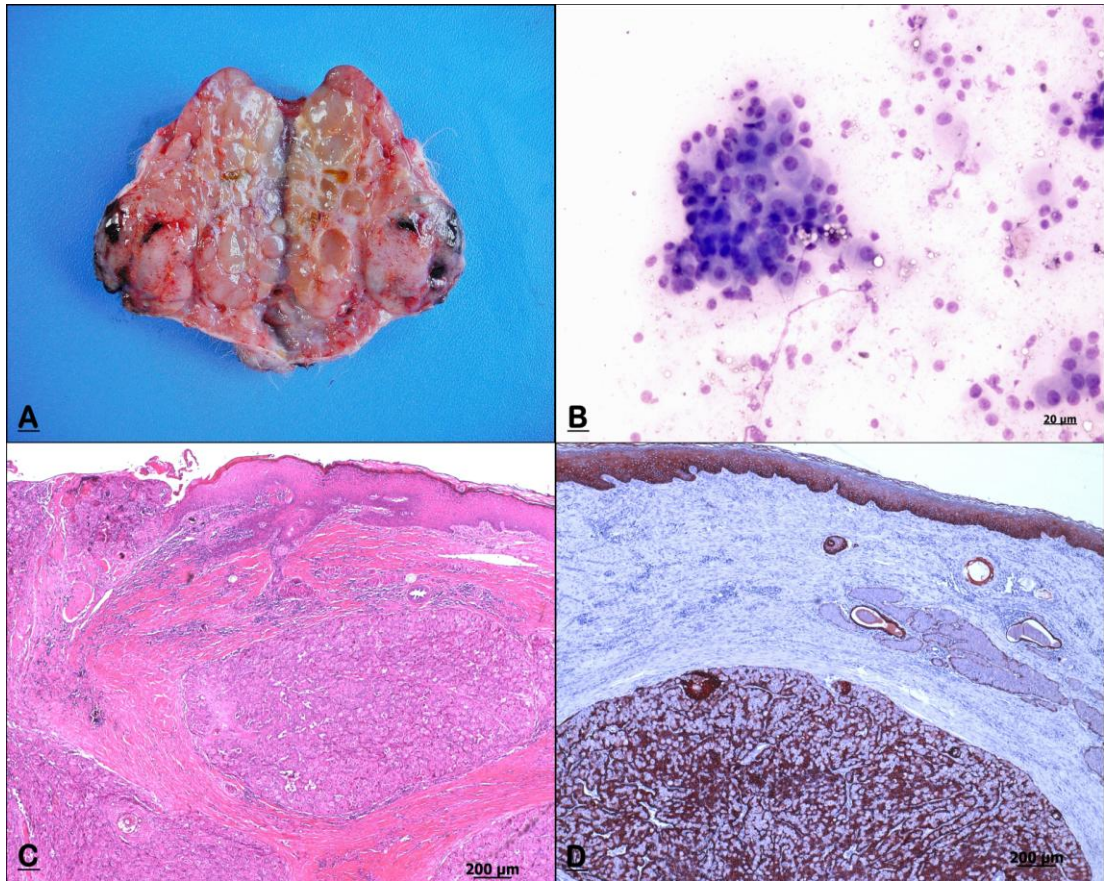
İmmunohistokimyasal yönüyle, anaplazik özellikler gösteren bez epitel hücrelerinin sitoplazmalarında granüler tarzda sitokeratin antijeni için antijenik reaksiyonun belirgin pozitif olduğu dikkati çekti (Şekil 3.7.D ve 3.8.D).

**Hepatoid bez tümörleri:** Sitopatolojik olarak, adenom tanısı konulan olgularda, üniform özellikte, geniş bazofilik sitoplazmalı ve yuvarlak büyük çekirdekli hücreler dikkati çekti. Hücreler arasında ayrıca dar sitoplazmalı ve yuvarlak çekirdekli epitel hücreleri görülmekteydi (Şekil 3.9.B). Karsinom tanısı konulan olgularda, öbekler halinde dizilmiş, atipik özellikler gösteren, geniş ve hafif bazofilik, granüler sitoplazmaya sahip, büyük ve yuvarlak hücreler dikkati çekti. Çekirdekler büyük, yuvarlak, dantela tarzında ve yoğun kromatinliydi. Kimi hücrelerde ikili ya da üçlü çekirdeğe rastlandı (Şekil 3.10.B).



**Şekil 3.9.** Hepatoid bez adenomu. Köpek, (30/10). A: Kuyrukta tümöral kitle. B: Üniform hepatoid bez epitelyum tümör hücreleri, MGG. C: Tümörün histopatolojik görünümü, H&E. D: Sitokeratin pozitif akıtıcı kanal epitelleri ve periferde dizilmiş hücreler, ABC-P.

Histopatolojik incelemelerde, genişçe alanlar halinde, polihedral şekilli, belirgin eozinofilik sitoplazmalı büyük, oval, veziküler çekirdekli, hiperkromatik çekirdekcikli, hepatosit benzeri perianal bez epitel hücrelerinin adacıklar halinde dizildikleri görüldü. Bu yapıların çevresinde tek sıra halinde dizilim gösteren, dar sitoplazmalı, küçük, hiperkromatik çekirdekli tümör epitel hücreleri dikkati çekti. Bu yapıların arasında bazı hücrelerin skuamous metaplaziye uğradıkları ve ortalarında keratin adacıklarının olduğu fark edildi (Şekil 3.9.C). Hücreler arasında stromanın ince olduğu gözlemlendi. Malign olgularda genişçe alanlar halinde eozinofilik sitoplazmalı, hepatosit benzeri anaplazik özellikler gösteren hücrelerin dizildikleri görüldü (Şekil 3.10.C). Ayrıca ülser görülen epidermisin altında çok sayıda nötrofil lökositlerden oluşan yangısal hücre infiltrasyonu ile birlikte kanama alanlarının olduğu gözlemlendi.



**Şekil 3.10.** Hepatoid bez karsinomu. Köpek, (183/10). A: Tümörün kesit yüzü. B: Atipik tümör epitel hücreleri ve 2-3 çekirdekli dev hücreleri, MGG. C: Tümörün histopatolojik görünümü, Hx&E. D: Sitokeratin pozitif tümör hücreleri, ABC-P.

İmmunohistokimyasal yönüyle, tümör hücrelerinin sitoplazmasında sitokeratin için zayıf pozitif reaksiyon oldukları görüldü. Buna karşılık tümör hücre trabekülleri çevresindeki hücrelerin belirgin antijenik pozitif oldukları dikkati çekti. Ayrıca duktusların çevresindeki hücrelerin benzer reaksiyon gösterdikleri fark edildi. Yine squamous metaplazilerin görüldüğü alanlarda da sitokeratin pozitiflik saptandı (Şekil 3.9.D ve 3.10.D).



#### 4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, deri tümörü şüphesi bulunan, değişik ırk, yaş ve cinsiyetteki toplam 47 köpek ve kediden alınan örneklerden hazırlanan sitopatolojik preparatlar ve dokulara ait histopatolojik ve immunohistokimyasal kesitler değerlendirilerek elde edilen veriler karşılaştırıldı.

Deri tümörleri dünyada ve ülkemizde yapılan birçok çalışmada meme tümörlerinden sonra köpek ve kedilerde en sık karşılaşılan tümörler olduğu bildirilmiştir (Richardson ve ark., 1984; Madewell ve Theilen, 1987; Rothwell ve ark., 1987; Pulley ve Stannard, 1990; Miller ve ark., 1991; Erer ve Kıran, 1993; Merlo ve ark., 2008; Jasik ve ark., 2009). Merlo ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada deri tümörlerinin %48.9'unun malign, %51.1'inin ise benign olduklarını; Kaldrymidou ve ark. (2002) ise 174 köpek üzerinde yaptıkları çalışmada %46.6'sının malign, %53.4'ünün benign olduğunu saptamışlardır. Sanja ve ark. (2005) 211 deri tümöründen %53.55'inin malign, %46.44'ünün ise benign olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan bu çalışmada ise toplam 47 tümörden %78.7'sinin malign, %21.3'ünün ise benign olarak belirlenmiştir.

Yapılan farklı çalışmalarda bu türlerde erkek hayvanların dişilere oranla daha duyarlı oldukları bildirilmiştir (Nielsen ve Cole, 1960; Weiss ve Frese, 1974; Rothwell ve ark., 1987; Pulley ve Stannard, 1990; Miller ve ark., 1991; Merlo ve ark., 2008; Jasik ve ark., 2009). Bu çalışmada literatür verilerine paralel bulgular saptanmış olup, incelenen köpeklerin 29'u erkek, 14'ü dişi; kedilerde ise eşit sayıda olup 2 erkek ve 2 dişi olguyla karşılaşıldı.

Sharif (2006) köpeklerde ortalama deri tümörlerinin görülme yaşını 7.5, kedilerde ise 10.6 olarak; Lakatos ve ark. (2008) köpeklerde sık görülme yaşını 4-6 olarak bildirmişlerdir. Pakhrin ve ark. (2007) ise yaptıkları çalışmada bu yaşın ortalama 8.3 olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada ise Çizelge 3.1

incelendiğinde; köpeklerde 8–15 yaşları arasında tümör görülme sıklığının arttığı, kedilerde ise 12–13 yaşlarındaki hayvanların daha duyarlı oldukları görülmüştür.

Özellikle Alman çoban köpeği, Rottweiler ve İspanyol cocker köpek ırklarında, kedilerde ise İran, Siyam ve Avrupa kısatüy ırklarının bu tümörlere daha duyarlı oldukları bildirilmektedir (Nielsen ve Cole, 1960; Weiss ve Frese, 1974; Stannard ve Pulley, 1978; Richardson ve ark. 1984; Ginn ve ark., 2007; Madewell ve Theilen, 1987; Marino ve ark., 1995; Vail ve Withrow, 1996; Goldschmidt ve Hendrick, 2002). Terrier ve melez ırkı köpeklerde ve tekir kedilerde tümöre rastlanma oranının yüksek olduğu, ayrıca Husky ve Alman çoban köpeği ırklarında ise ender karşılaşıldığı yapılan bu çalışmada tespit edildi. Yapılan literatür taramalarında, bu çalışmada materyali oluşturan yerli ırk köpeklerden Kangal ırkına ilişkin olarak karşılaşılan malign pilomatrikom (464/11) ve ter bezi adenomu (16/09) olguları ile ilgili yeterli verilere ulaşılamamıştır.

Tümörler yerleşim yeri olarak sıklıkla kafa, boyun, anal bölge ve bacaklarda görülmektedir (Weiss ve Frese, 1974; Madewell ve Theilen, 1987; Marino ve ark., 1995; Vail ve Withrow, 1996; Goldschmidt ve Hendrick, 2002). Bu çalışmada elde edilen veriler ile literatür verileri arasında paralellik görüldü. Buna karşılık, 1 (48/10) olguda ingüinal bölgede ve 1 (81/09) sağrı bölgesinde karşılaşılan iki olgu ile deri tümörlerinin daha az karşılaşıldığı bölgeler olarak belirlenmiştir.

Tümörlerin genel dağılımına bakıldığında sıklıkla yassı hücreli kanser, bazal hücreli kanser, papillom ve hepatoid bez tümörlerinin diğer deri tümörlerine oranla daha sık karşılaşıldığı görülmektedir (Nielsen ve Cole, 1960; Richardson ve ark., 1984; Marino ve ark., 1995; Vail ve Withrow, 1996; Goldschmidt ve Hendrick, 2002). Çalışmada, 14 yassı hücreli kanser ile 9 hepatoid bez tümörleri ve 8 bazal hücreli kanser olgusuyla karşılaşıldı. Diğer tümörlere ait sayısal veriler Çizelge 3.3' de verilmiştir. Bu verilerin literatür verilerini desteklediği görülmektedir. Buna karşılık hayvanlarda daha seyrek rastlanılan tümörlerden olan bir köpekte gözlenen malign pilomatrikom ve bir kedideki malign trikoepitelyom olguları önemli bulunmuştur.

Ghisleni ve ark. (2006) deri tümörlerinde yapmış oldukları çalışmada sitopatolojik tanının doğruluğunu %83.2 olarak belirlemişlerdir. Macneil (2011) yaptığı çalışmada ise %90.9 olarak belirlemiştir. Bu çalışmada sitopatolojik olarak değerlendirilen 45 olgudan 7'inde hatalı tanıya gidildiği görüldü. Ancak 45 olgunun 38 (%84.4)'inin tanısı histopatolojik ve immunohistokimyasal çalışmalarla doğrulandı.

Papillomlara sıklıkla genç setter ve poddle ırkı köpeklerde ayak, tırnak ve ağız çevresinde karşılaşılır (Weiss ve Frese, 1974; Stannard ve Pulley, 1978; Richardson ve ark., 1984; Ginn ve ark., 2007; Marino ve ark., 1995; Vail ve Withrow, 1996; Goldschmidt ve Hendrick, 2002). Çalışmada papillom tanısı konulan iki olgudan birincisi literatür verilerine paralel olarak ağız çevresinde gözlemlendi. Diğer olguya ise göz çevresinde rastlandı. Her iki olguda 6 aylık köpeklerde belirlenmiş olup literatür verileriyle örtüşmektedir. Sitopatolojik olarak granüler sitoplazmalı, kimi olgularda sitoplazmik keratohiyalin artışı ile karşılaşılır. Hücreler arasında pleomorfizm belirgin olmasa da mitotik figür artışı görülür (Goldschmidt ve Hendrick, 2002). Oysa ki bazı olguların (385/10) sitopatolojik incelemesinde nekrotik ve vakuoler sitoplazmalı epitel hücreleri dikkati çekti. Bazı olgularda mitotik figürler görülmezken, bazılarında (örneğin 405/10) atipik mitozla karşılaşıldı. Histopatolojik bulgular genellikle diğer literatür çalışmaları (Vail ve Withrow, 1996; Goldschmidt ve Hendrick, 2002) desteklemektedir.

Bazal hücreli kanserler kedilerde yaygın olup köpeklerde daha az karşılaşılır. Genellikle 5-12 yaşları arasındaki köpek ve kediler daha duyarlıdır (Stannard ve Pulley, 1978; Richardson ve ark., 1984; Nielsen ve Cole, 1960; Diter ve Walsh, 1984; Marino ve ark., 1995; Madewell ve Theilen, 1987; Goldschmidt ve Hendrick, 2002). Çalışmada bazal hücreli kanser tanısı konulan toplam 8 örnekten 7'si köpekten alındığı, 1 tanesinin ise kediden alındığı görüldü. En küçük olgunun 2 yaşında en büyüğünün ise 12 yaşında olduğu dikkati çekti. Genel olarak incelendiğinde 3 olgu hariç diğerleri 2-7 yaşlar arasındaydı. Bazal hücreli kanserlere sıklıkla kafa ve boyun bölgesinde karşılaşılır (Nielsen ve Cole, 1960; Stannard ve Pulley, 1978; Richardson ve ark. 1984; Madewell ve Theilen, 1987; Marino ve ark.,

1995; Goldschmidt ve Hendrick, 2002). Oysaki yapılan bu çalışmada 3 olguya kafada, 3 olguya bacaklarda ve 2 olguya ise gövdede rastlandı.

Yassı hücreli kanserlerin görülme yaşının genellikle köpeklerde 9.5, kedilerde ise 12 olduğu bildirilmiştir (Sugiyama ve ark., 1987; Clarke, 1991; Lakatos ve ark., 2008). Köpeklerde sıklıkla kafa, gövde ve bacaklarda yerleşim gösterir (Nielsen ve Cole, 1960; Stannard ve Pulley, 1978; Richardson ve ark., 1984; Madewell ve Theilen, 1987; Marino ve ark., 1995; Goldschmidt ve Hendrick, 2002; Gülçubuk ve Gürel, 2005). Yapılan çalışmada yassı hücreli kanser tanısı konulan köpeklerde ortalama yaşın 10.1 olduğu, kedilerde ise karşılaşılan yalnızca 1 olgunun ise 6 yaşlı olduğu görüldü. Çalışmada elde edilen verilerin literatür verilerine paralel olduğu ve 6 olgunun kafa, 4 olgunun ise gövdede yerleştiği dikkati çekti. Yine 1 kedinin kulak kepçesindeki olgu literatür verilerine paralellik gösterdi. Sitopatolojik ve histopatolojik bulgular literatürle uyum sağlamaktaydı.

Sebaseöz epitelyomlar kedilerde ender olarak görülsede köpeklerde sıklıkla karşılaşılan yağ bezi tümörleridir. Her iki türde de 8-12 yaşları arasında tümör insidensinin arttığı görülür (Nielsen ve Cole, 1960; Scott ve Anderson, 1990; Scott ve Anderson 1991; Marino ve ark., 1995; Goldschmidt ve Hendrick, 2002; Atasever ve ark., 2005). Çalışmada karşılaşılan üç olgu kaynaklardan farklı olarak daha yaşlı köpeklerde (14 yaş) görülmüştür. İngiliz cocker, Husky ve Samoyed ırkları daha duyarlıyken, çalışmadaki 3 olgudan 2'si terrier, 1'i melezdi. Tümörler genellikle köpeklerin kafa bölgesine yerleşim gösterir (Stannard ve Pulley, 1978; Scott ve Anderson, 1990; Scott ve Anderson 1991). Çalışmada üç olgudan 2'sinin kulakta olması literatür verileriyle örtüşmektedir. Ancak bir olgu ise sağrı bölgesinde şekillenmiş olup bu tümör için ender karşılaşılan bölge olarak kabul edilmektedir. Histopatolojik olarak akıtıcı kanallarda kistik değişiklikler görülebildiği bildirilmiştir (Scott ve Anderson, 1990; Atasever ve ark., 2005). Benzer bulgular çalışma materyallerinde de görüldü. Sebaseöz karsinomlar ise köpeklerde ender karşılaşılan tümörlerdendir. Sıklıkla 8-12 yaşlı hayvanlarda görülür. Bu tümörlerin Cocker ve terrier ırklarında görülme oranı yüksektir (Stannard ve Pulley, 1978; Richardson ve ark. 1984; Goldschmidt ve Hendrick, 2002). Çalışma süresince toplam 2 karsinom

olgusuyla karşılaşıldı. Bir olgu (470/11) gerek ırk ve gerekse yaş aralığı olarak literatür verilerine paralellik göstermekteyken, bir olgu (305/09) 16 yaşında gözlemlendiğinden bu tümörlerin yaşlı köpeklerde de karşılaşılabileceği görülmüştür.

Malign trikoepitelyom için yapılan literatür taramalarında sadece köpeklerde karşılaşıldığı bildirilmiştir (Nielsen ve Cole, 1960; Stannard ve Pulley, 1978; Richardson ve ark., 1984; Madewell ve Theilen, 1987; Marino ve ark., 1995; Goldschmidt ve Hendrick, 2002). Ancak, yapılan çalışmada 2 yaşlı, erkek bir kedinin omzundan alınan örnekte malign trikoepitelyoma rastlandı. Bu tümörün kedilerde görülebildiğine ilişkin olarak herhangi bir literatür verisine ulaşamadı. Bu olgunun yapılacak benzer çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

Malign pilomatricom olguları 4–8 yaşları arasında, köpeklerde ender olarak karşılaşılan tümörlerdir. Daha çok terrier ve poddle ırklarının duyarlı oldukları bildirilmiştir (Goldschmidt ve ark., 1981; Thinakaran ve ark., 1998; Masserdotti ve Ubbiali, 2002; Carroll ve ark., 2010). Çalışmada 10 yaşlı Kangal ırkı bir köpeğin sırt bölgesinde bu tümörle karşılaşılmıştır.

Ter bezi tümörleri 6–12 yaşları arasındaki köpek ve kedilerde görülme oranı artmaktadır. Daha çok İspanyol cocker, Golden retriever ve colli köpek ırklarında karşılaşılrken, kedilerde ırk yatkınlığı bulunmamaktadır. Her iki türde de sıklıkla boyun ve kafada yerleşim gösterirler (Goldschmidt ve ark., 1981; Goldschmidt ve Hendrick, 2002; Sharif, 2006). Çalışmada ter bezi tümörü tanısı konulan köpeklerin en küçüğünün bir olguyla 5.5 yaşında olduğu, diğerlerinin yaş dağılımının ise 8–12 arasında olduğu görüldü. Çalışmada 7 olgudan 3'ü melez, 1'i bokser, 1'i terrier, 1'i Alman çoban köpeği ve 1'i yerli ırklardan olan Kangal köpek ırkına ait olduğu dikkati çekti. 7 olgudan 6'sı erkek, 1'i ise dişiydi.

Hepatoid bez adenomları hemen hemen her yaştaki köpeklerde görülebilen tümörlerdir. Husky, Pekinese ve melez ırkları bu tümörlere daha yatkındır. Karsinomlara ise daha çok 8-12 yaşları arasında sık karşılaşılmaktadır (Nielsen ve Aftosmis, 1964; Berrocal ve ark., 1989; Rodriguez ve ark., 1995; Goldschmidt ve

Hendrick, 2002; Bettini ve ark., 2005). Bu çalışmada 3 hepatoid bez adenom tanısı konulan tümörlerin karşılaştığı olgulardan en küçüğünün 7 yaşında, en büyüğünün ise 12 yaşında olduğu dikkati çekti. Olgulardan 2'si melez diğeri ise cocker ırkıydı. Çalışmadaki bu tümöre ait karsinom olgularına 10–14 yaşları arasında ve terrier ırklarında daha sık rastlandı.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan çalışmalar köpek ve kedilerde en sık karşılaşılan tümörlerin deriden kaynaklandığını göstermektedir. Bu tümörlerin tanısında birçok patolojik yöntem kullanılmaktadır. Patolojide Gold Standart olarak kabul edilen histopatolojik tanı rutin kullanılan yöntemdir. Histopatolojide ikilemde kalındığında immunohistokimyasal yöntemlerden yararlanır. Gerek histopatolojik ve gerekse immunohistokimyasal tanı yöntemleri uzun süreç ve yüksek maliyete sahiptirler. Tüm bunlar araştırmacıları daha hızlı ve düşük maliyetli tanı yöntemlerini geliştirmeye itmektir. Bu bağlamda, son zamanlarda hızlı tanıda sitopatolojik çalışmaların önemi artmaktadır.

Bu çalışmada, deri tümörü şüphesi bulunan köpek ve kedilerden tanı amacıyla alınan sitopatolojik örnekler incelendi. Daha sonra postoperatif biyopsiler histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak sitopatolojik tanının doğruluğu araştırıldı. Çalışma sonucunda 45 sitopatolojik tanının 38 (%84.4)'inin histopatolojik ve immunohistokimyasal verilerle örtüştüğü görüldü.

Sonuç olarak; Deri tümörlerinin tanısında sitopatolojik çalışmalar hekimliğimizde henüz tam olarak hak ettiği değeri kazanmasa da, bu tümörlerin erken tanısında sitopatoloji oldukça pratik bir tanı yöntemidir. Daha hızlı, maliyeti çok daha düşük ve hastaya en az zarar veren tanı yöntemi olması, lezyonların ulaşılır olması, uygulamanın kolay ve sitolojik materyalin çoğu zaman istenilen miktarda olması deri tümörlerinin tanısında büyük avantajlar sağlamaktadır. Sitopatolojinin köpek ve kedilerde deri tümörlerinin tanısında, gerek duyulduğunda histopatolojik incelemelerle desteklenerek kullanılabilceği düşünülmektedir. Bu çalışma, fakültemiz ve özel veteriner kliniklerinde yapılacak çalışmalara ışık tutacaktır.

## ÖZET

### **Köpek ve Kedilerde Deri ve Eklemi Tumorlerinin Patomorfolojisi**

Bu çalışmada; 2009–2012 yılları arasında, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ne ve Ankara'da bulunan veteriner kliniklerine deri tumörü şüphesiyle getirilen 43 köpek ve 4 kediye ait toplam 47 doku örneği sitopatolojik, histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak incelendi.

Sitopatolojik örnekler sedasyon altında İİAB yoluyla alındı ve preparatlar MGG ile boyandı. Histopatolojik inceleme amacıyla cerrahi operasyonla alınan doku örnekleri formaldehitte tespit edilerek rutin doku takibine alındıktan sonra parafine gömüldü. Parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak hematoxilen-eosin (HE) ile boyandı. Aynı bloklardan hazırlanan kesitler sitokeratin ile immunohistokimyasal olarak işaretlendi.

Tümörlerin alındığı köpeklerden 29'u, kedilerden 2'si erkek olup, 14 köpek ve 2 kedi ise dişiydi. Tümör görülme yaşının köpeklerde 8–15, kedilerde 12–13 yaşları arasında arttığı gözlemlendi. Köpekler 14 terrier, 14 melez ve 15'i diğer ırklardandı. Kedilerin hepsi ise tekirdi. Tümörlerden 10'u benign, 37'si ise maligndi. Tümörler lokalizasyon olarak daha çok kafa, perianal bölge ve ön-arka bacaklarda yerleşim göstermekteydi. Sitopatolojik ve histopatolojik olarak; 14 yassı hücreli kanser, 9 hepatoid bez tümörleri, 8 bazal hücreli kanser, 7 ter bezi tümörü, 5 sebaceöz bez tümörü, 2 papillom, 1 malign trikoepitelyom ve 1 malign pilomatricom tanısı konuldu. Çalışmada sitopatolojik olarak %84.4 doğru tanıya gidilmiştir. Malign tümörlerde hücrelerde pleomorfizm, dev hücreleri, çekirdek anomalileri, çok çekirdeklilik ve atipik mitoz gibi malignite kriterlerine rastlandı. Histopatolojik olarak tümörler Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) Evcil Hayvanlarda Deri Tümörlerinin Histolojik Sınıflandırılmasına göre tanımlandı. İmmunohistokimyasal olarak bütün tümörler sitokeratin antijeni için pozitifdi.

**Anahtar Sözcükler:** Kedi, köpek, histopatoloji, immunohistokimya, patomorfoloji, sitopatoloji.



## SUMMARY

### **The Pathomorphological of Skin and Adnexal Tumors in Dogs and Cats**

In this study, a total of 47 (43 dogs and 4 cats) skin tumors were diagnosed by cytopathological, histopathological and immunohistochemical. Tissue samples submitted from Faculty of Veterinary Medicine Ankara University and private clinics of veterinary in Ankara during a two years period from 2009 to 2012.

Cytologic specimens were prepared by Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB) and stained with May-Grunwald Giemsa (MGG). For histopathologic examinations tissue samples were obtained by surgery. Samples were fixed in formalin and embedded in paraffin by routine procedures. Paraffin sections of 5 micron thickness were stained with hematoxylin-eosin (HxE), and immunoperoxidase method was performed by cytokeratin.

Tumors were obtained from 29 dogs and 2 cats male, 14 dogs and 2 cats female. The age with highest incidence in dogs were between 8–15 in cats were 12–13. The more frequent affected breeds of dogs were 14 terrier, 14 mongrel and 15 another different breeds. All of cats were mixed-breed. The total number of skin tumors were 47; from those 10 benign and 37 malignant. Localizations of tumors were in the followed regions, head, perianal regions and legs. There were cytopathologically and histopathologically diagnosed were including 14 squamous cell carcinoma, 9 hepatoid gland tumors, 8 basal cell carcinoma, 7 sweat gland tumors, 5 sebaceous gland tumors, 2 papilloma, 1 malignant trichoepithelioma and 1 malignant pilomatricoma. In the study the cytopathologic diagnosis was in agreement %84.4. In the malignant tumors polymorphism, giant cells, nucleus with anomalies, binucleated cells and mitosis were seen. Histopathologically tumors were classified according to WHO normative and the classification scheme proposed by Goldschmidt et al. (1998). Immunohistochemically all the tumors were positive for cytokeratin.

**Key Words:** Cat, dog, histopathology, immunohistochemistry, pathomorphology, cytopathology.

## KAYNAKLAR

- ABRAMO, F., PRATESI, F., CANTILE, C., SOZZI, S., POLI, A. (1999). Survey of canine and feline follicular tumours and tumour-like lesions in central Italy. *J. Small Anim. Pract.*, **40**: 479-481.
- ALLEN, S.W., PRASSE, K.W. (1986). Cytologic diagnosis of neoplasia and perioperative implementation. *Compend Contin. Educ. Pract. Vet.*, **8**: 71.
- ANDAY, G.J. (1961). A History of Cytology. *Arch. Intern. Med.*, **108**: 322-322.
- ANDREASEN, C.B., MAHAFFEY, E.A., DUNCAN, J.R. (1988). Intermediate filament staining in the cytologic and histologic diagnosis of canine skin and soft tissue tumors. *Vet. Pathol.*, **25**: 343-349.
- ATASEVER, A., BEYAZ, L., ÇAM, Y., EREN, M. (2005). Sebaceous gland adenoma in two dogs. *A.Ü. Vet. Fak. Derg.*, **52**: 131-134.
- AUGHEY, E., FRYE, F.L. (2010). Comparative Veterinary Histology: With Clinical Correlates, 1. Ed. Manson Publishing.
- AYGENÇ, E., ÇELİKKANAT, S., KAYMAKÇI, M., FIRAT, Y., ÖZDEM, C. (2001). İnce iğne aspirasyon biyopsisinin tanısal değeri. *K.B.B. ve B.B.C. Dergisi.*, **9**: 93-96.
- BAKER, R., LUMSDEN, J.H. (2000). Colour Atlas of Cytology of the Dog and Cat. 1. Ed, Mosby, St. Louis.
- BARTON, C.L. (1987). Cytologic diagnosis of cutaneous neoplasia: An algorithmic approach. *Compend Contin. Educ. Pract. Vet.*, **9**: 20.
- BERROCAL, A., VOS, J.H., VAN DEN INGH TSGAM, MOLENBEEK, R.F., VAN SLUIJS, F.J. (1989). Canine perianal tumours. *Zentralbl Veterinarmed A.*, **36**: 739-749.
- BETTINI, G., MORINI, M., CAMPAGNA, F., PREZIOSI, R. (2005). True Grit: The Tale of A Subcutaneous Mass in a Dog. *Vet. Clin. Pathol.*, **34**: 73-75.
- BIBBO, M., WILBUR, D. (2008). Comprehensive Cytopatology, 3. Ed., Philadelphia, Saunders.
- BOON, G.D., REBAR, A.H., DENICOLA, D.B. (1982). A cytologic comparison of Romanowsky stains and Papanicolaou-type stains. I. Introduction, methodology and cytology of normal tissues. *Vet. Clin. Path.*, **11**: 22-30.
- BRONDEN, L.B., NIELSEN, S.S., TOFT, N., KRISTENSEN, A.T. (2010). Data from the Danish veterinary cancer registry on the occurrence and distribution of neoplasms in dogs in Denmark. *Vet. Rec.*, **166**: 586-90.
- CANTI, G. (1979). Skin cytology and its value for rapid diagnosis. *Acta Cytol.*, **23**: 519.
- CARLOTTI, D.N. (1999). Diagnostic Approach. A Practical Guide to Feline Dermatology, Ed.: E. Guaguere; P. Prelaud. Merial, Paris, France., P.: 16-17.
- CARROLL, E.E., FOSSEY, S.L., MANGUS, L.M., CARSILLO, M.E, RUSH, L.J., MCLEOD, C.G., JOHNSON, T.O. (2010). Malignant pilomatricoma in 3 dogs. *Vet. Pathol.*, **47**: 937-943.
- CLARKE, R.E. (1991). Cryosurgicak treatment of feline cutaneous squamous cell carcinoma. *Aust. Vet. Pract.*, **21**: 148-153.
- CONTRAN, R., KUMAR, V., ROBBINS, S. (1989). Robbins Pathologic Basis of Disease, 4. Ed. Philadelphia, P.A.: WB Saunders.
- COTCHIN, E. (1972). Comparative oncology. Neoplasms of interests to medical and veterinary patologists. *Presq. Agropec. Bras. Vet.*, **7**: 1.
- COULSEN, W.F. (1979). Aspiration biopsy cytology in tumor diagnosis, the pathologists view. *UCLA Cancer Conference Bullerin.*, P.: 3-4.
- COWELL, R.L., TYLER, R.D., MEINKOTH, J.H. (1999). Diagnostic Cytology and Hematology of the Dog and Cat, Ed.: Mosby, 2. Ed., St. Louis.

- COWELL, R.L., TYLER, R.D. (1989a). Cytology of cutaneous lesions. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **19**: 769.
- COWELL, R.L., TYLER, R.D. (1989b). *Diagnostic Cytology of The Dog And Cat*. American Veterinary Publications, Goleta.
- CULLEN, J.M., PAGE, R., MISDORP, W. (2002). An Overview of Cancer Pathogenesis, Diagnosis and Management. In: *Tumors in Domestic Animals*, Ed.: D.J. Meuten. 4. Ed. Iowa State Pres, Iowa.
- DASKALOPOULOU, D., MAOUNIS, N., KOKALIS, G., LIODANDONAKI, P., BELEZINI, E., MARKIDOU, S. (1993). The role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of primary skin tumors. *Arch. Anal. Cytol. Path.*, **41**: 75-81.
- DATTANI, R., FAROUK, R. (2007). *Biopsy and Cytological Sampling. Principles of Surgery Vivas for the M.R.C.S., 1. Ed.* Cambridge University Press., P.: 32-49.
- DAWES, B. (2011). *A hundred years of biology*, 2.Ed. BiblioBazaar.
- DIAMANDOPOULUS, G.T. (1996). Cancer: An historical perspective. *Anticancer Res.*, **16**: 1595–1602.
- DITERS, R.W., WALSH, K.M. (1984). Feline basal cell tumors: A review of 124 cases. *Vet. Pathol.*, **21**: 51.
- DOBSON, J.M., SAMUEL, S., MILSTEIN, H., ROGERS, K., WOOD, J.L.N. (2002). Canine neoplasia in the UK: Estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *Small Anim. Pract.*, **43**: 240–246.
- DOLAN, J.P., ADAMS-SMITH, W.N. (1978). *Health and Society: A Documentary History of Medicine*. Seabury, New York.
- DUNSTAN, R.W. (1990). A user's guide to veterinary surgery pathology laboratories. Or, why do I still get a diagnosis of chronic dermatitis even when I take a perfect biopsy? *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **20**: 1397-1417.
- ERER, H., KIRAN, M.M. (1993). Konya'da 1985–1992 yılları arasında köpeklerde görülen tümörler. *S. Ü. Vet. Fak. Derg.*, **9**: 87–89.
- ERER, H., KIRAN, M.M. (2009). *Veteriner Onkoloji*. 4. Basım. Bahçıvanlar Basım Sanayi A.Ş., Konya.
- EROZAN, Y.S., BONFIGLIO, T.A. (1996). *Fine Needle Aspiration of Subcutaneous Organs and Masses*. New York, Lippincott- Raven.
- GALLUCCI, B.B. (1985). Selected concepts of cancer as a disease: From the Greeks to 1900. *Oncol. Nurs. Forum*, **12**: 67–71.
- GEORGE, L., WIED, KEEBLER, C.M., KOSS, L.G., REGAN, J.W. (1979). *Compendium on Diagnostic Cytology*, 8. Ed. Tutorials of Cytology. Chicago, Illinois, USA.
- GHISLENI, G., ROCCABIANCA, P., CERUTI, R., STEFANELLO, D., BERTAZZOLO, W., BONFANTI, U., CANIATTI, M. (2006). Correlation between fine-needle aspiration cytology and histopathology in the evaluation of cutaneous and subcutaneous masses from dogs and cats. *Vet. Clin. Pathol.*, **35**: 24–30.
- GINN, P.E., MANSELL, J.E.K.L., RAKICH, P.M. (2007). *Skin and Appendages*. Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals, Ed.: M.G. Maxie. 5. Ed. Elsevier Saunders, Philadelphia. P.: 553-781.
- GOLDSCHMIDT, M.H. (1993). Biopsies from the pathologist's point of view. *Sem. Vet. Med. Surg.*, **8**: 284–288.
- GOLDSCHMIDT, M.H., DUNSTAN, R.W., STANNARD, A.A., VON TSCHARNER, C., WALDER, E.J., YAGER, J.A. (1988). *Histological Classification of Epithelial and Melanocytic Tumors of the Skin of Domestic Animals*. In: WHO International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals, Ed.: F.Y. Schulman. Armed Forces Institute of Pathology; Washington.
- GOLDSCHMIDT, M.H., DUNSTAN, R.W., STANNARD, A.A., VON TSCHARNER, C., WALDER, E.J., YAGER, J.A. (1998). *Histological classification of epithelial and melanocytic tumors of the skin of domestic animals*. Armed Forces Institute of Pathology in cooperation with the American Registry of Pathology and the WHO

- Collaborating Center for worldwide reference on Comparative Oncology. 2. Series, volume III. Washington.
- GOLDSCHMIDT, M.H., HENDRICK, M.J. (2002). Tumors of The Skin and Soft Tissues, Ed.: D.J. Meuten. Tumors in Domestic Animals, 4. Ed. Iowa State Press, Avenue, Ames, Iowa.
- GOLDSCHMIDT, M.H., SHOFRER, F.S. (1992). Anal sac gland tumors. Skin Tumors of the Dog and Cat, Ed.: M. H. Goldschmidt, F. S. Shofer. Pergamon Press, Oxford.
- GOLDSCHMIDT, M.H., THRALL, D.E., JEGLUM, K.A., EVERETT, J.I., WOOD, M.G. (1981). Malignant pilomatricoma in a dog. *J. Cutan. Pathol.*, **8**: 375–81.
- GOMPEL, C. (1978). Atlas of Diagnostic Cytology. A Wiley Medical Publication, John Wiley & Sons., New York, Chichester, Brisbane, Toronto.
- GÖZÜKIZIL, F.A. (2009). Çeşitli fiksatiflerin sitolojik materyalin kalitesi üzerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- GRAHAM, R.M. (1972). The Cytologic Diagnosis of Cancer, 3. Ed. WB Saunders Co., Philadelphia.
- GRAY, W. (1995). Diagnostic Cytopathology, Edinburgh, Churchill-Livingstone.
- GRIFFITHS, G.L., LUMSDEN, J.H., VALLI, V. (1984). Fine-needle aspiration cytology and histologic correlation in canine tumors. *Vet. Clin. Pathol.*, **13**: 13.
- GÜLÇUBUK, A., GÜREL, A. (2003). 1995–2000 yılları arasında İstanbul’da saptanan köpek tümörleri. *İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg.*, **29**: 83–91.
- GÜLÇUBUK, A., GÜREL, A. (2005). 1993–2004 yılları arasında İstanbul’da saptanan kedi tümörleri. *İstanbul Üniv. Vet. Fak. Derg.*, **31**: 61–74.
- GUPTA, P.K., EROZAN, Y.S. (1989). Cytopatology laboratory accreditation, with special reference to the american society of cytology programs. *Acta Cytol.*, **33**: 443–47.
- HAJDU, S.I. (2011). A note from history: Landmarks in history of cancer, Part 1. *Cancer*, **117**: 1097–1102.
- HALL, R.L., MACWILLIAMS, P.S. (1988). The cytologic examination of cutaneous and subcutaneous masses. *Semin. Vet. Med. Surg.*, **3**: 94.
- HARVEY, A.M. (1974). Early contributions to the surgery of cancer: William S. Halsted, Hugh H. Young and John G. Clark. *Johns Hopkins Med. J.*, **135**: 399–417.
- INWOOD, S. (2003). The Man Who Knew Too Much: The Strange And Inventive Life of Robert Hooke (1635–1703). London.
- JASIK, A., KOZACZYŃSKI, W., REICHERT, M. (2009). Canine skin tumours with adnexal differentiation: Histopathology and immunohistochemistry. *Bull. Vet. Inst. Pulawy.*, **53**: 277–283.
- JUNQUERIA, L., CARNEIRO, O. (2005). Basic Histology: Text & Atlas, 11. Ed. Mcgraw Medical.
- KALDRYMIDOU, H., LEONTIDES, L., KOUTINAS, S.F., SARIDOMICHELAKIS, M.N., KARAYANNOPOULOU, M. (2002). Prevalence, distribution and factors associated with the presence and the potential for malignancy of cutaneous neoplasms in 174 dogs admitted to a clinic in northern Greece. *J. Vet. Med. A Physiol. Pathol. Clin. Med.*, **49**: 87–91.
- KARDINAL, C., YARBRO, J. (1979). A conceptual history of cancer. *Semin. Oncol.*, **6**: 396–408.
- KARLING, J.S. (1939). Schleiden's Contribution to The Cell Theory. *The American Naturalist.*, **73**: 517–537.
- KATO, K., UCHIDA, K., NIBE, K., TATEYAMA, S. (2007). Immunohistochemical studies on cytokeratin 8 and 18 expressions in canine cutaneous adnexus and their tumors. *J. Vet. Sci.*, **69**: 233–239.
- KEEBLER, C.M., REAGAN, J.W. (1975). A Manual of Cytotechnology. American Society of Clinical Pathologists, Chicago.

- KHALID, U., SALEEM, T., IMAM, A.M., KHAN, M.R. (2011). Pathogenesis, diagnosis and management of primary melanoma of the colon. *World Journal of Surgical Oncology.*, **9**: 14.
- KINI, S.R. (1999). Color Atlas of Differential Diagnosis in Exfoliative and Aspiration Cytopatology, Maryland, Lippincott Williams&Wilkins.
- KOPF, A.W., POPKIN, G.L. (1974). Shave biopsies for cutaneous lesions. *Arch. Dermatol.*, **110**: 637.
- KOSS, L., WOYKE, S., OLSZEWSKI, W. (1992). Aspiration Biopsy, Cytologic Interpretation and Histologic Bases, 2. Ed. New York, Tokyo Igacu-Shoin.
- KOSS, L.G. (1980). On the history of cytology. *Acta Cytol.*, **24**: 475–477.
- KOSS, L.G. (1992). Diagnostic Cytology and Its Histopatologic Bases, 4.Ed. Philadelphia, Lippincott.
- KOZAKI, M., NAKAMURA, Y., IGUCHI, M., KANO, R., WATANABE, S., FUJIWARA, K., HASEGAWA, A. (2001). Immunohistochemical analysis of cytokeratin expression in dog skin. *J. Vet. Med. Sci.*, **63**: 1–4.
- KRAFTS, K.P., HEMPELMANN, E., OLEKSYN, B.J. (2011). The color purple: from royalty to laboratory, with apologies to Malachowski. *Biotech. Histochem.*, **86**: 7–35.
- KUROKAWA, I., TAKAHASHI, K., MOLL, I., MOLL, R. (2011). Expression of keratins in cutaneous epithelial tumors and related disorders-distribution and clinical significance. *Exp. Dermatol.*, **20**: 217–228.
- LAKATOS, I., BABA, A.I., CATOI, C., GAL A.F., RUS, I.V., KINGA, K. (2008). Spontaneous skin tumors in dogs and cats, squamous carcinoma. *Bulletin U.A.S.V.M., Veterinary Medicine.*, **65**: 51–54.
- LAMBERG, S.L., ROTHISTEIN, R.R. (1978). Laboratory Manual of Histology and Cytology, AVI Publishing Company, INC Westport, Connecticut.
- LEVER, W.F., SCHAUMBURG-LEVER, G. (1983). Technic for Biopsy. Histopathology of the Skin. JB Lippincott, Philadelphia.
- LINSK, J.A. (1985). Aspiration cytology in sweden, the karolinska group. *Diagnostic Cytopatology.*, **1**: 332–335.
- LINSK, J.A., FRANZEN, S. (1989). Clinical Aspiration Cytology, 2. Ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Co.
- LONG, S.R., COHEN, M.B. (1993). Classics in cytology VI: The early cytologic discoveries of Lionel S. Beale. *Diag. Cytopath.*, **9**: 595–598.
- LUNA, L.G. (1968). Routine Staining Procedures. Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology. New York: McGraw-Hill., P.: 32–47.
- MACNEILL, A.L. (2011). Cytology of canine and feline cutaneous and subcutaneous lesions and lymph nodes. *Top. Companion Anim. Med.*, **26**: 62–76.
- MADEWELL, B.R., THEILEN, G.H. (1987). Tumors of the Skin and Subcutaneous Tissues. Theilen, Ed.: Madewell. Veterinary Cancer Medicine. Lea & Febiger, Philadelphia.
- MAGNER, L.N. (2002). A History of the Life Sciences. Marcel Dekker.
- MALLERY, C. (2008). "Cell Theory" Erişim: [[http:// fig. cox. miami. edu/ ~cmallery/ 150/ unity/ cell. text. htm](http://fig.cox.miami.edu/~cmallery/150/unity/cell.text.htm)]. Erişim tarihi:19.05.2012.
- MARINO, D.J., MATTHIESEN, D.T., STEFANACCI, J.B., MOROFF, S.D. (1995) Evaluation of dogs with digit masses: 117 cases (1981-1991). *J. Amer. Vet. Med. Assoc.*, **207**: 726–728.
- MARTY, J.J. (1994). Fine Needle Aspiration Cytology. Advance for Medical Laboratory Professionals.
- MASSERDOTTI, C., UBBIALI, F.A. (2002). Fine needle aspiration cytology of pilomatricoma in three dogs. *Vet. Clin. Pathol.*, **31**: 22–25.
- MAZZARELLO, P. (1999). A unifying concept: The history of cell theory. *Nature Cell Biology.*, **1**: 13–15.

- MERLO, D.F., ROSSI, L., PELLEGRINO, C., CEPPI, M., CARDELLINO, U., CAPURRO, C., RATTO, A., SAMBUCCO, P.L., SESTITO, V., TANARA, G., BOCCHINI, V. (2008). Cancer incidence in pet dogs: Findings of the animal tumour registry of Genoa, Italy. *J. Vet. Int. Med.*, **22**: 976–984.
- MILLER, M.A., NELSON, S.L., TURK, J.R., PACE, L.W., BROWN, T.P., SHAW, D.P., FISCHER, J.R., GOSSER, H.S. (1991). Cutaneous neoplasia in 340 cats. *Vet. Pathol.*, **28**: 389–395.
- MILLS, J.N., (1984). Diagnoses from lymph node fine-needle aspiration cytology. *Aust. Vet. Pract.*, **14**: 14.
- MORIELLO, K.A., MASON, I.S. (1995). Handbook of Small Animal Dermatology. Elsevier Science, Oxford., P.: 31-33.
- MORRISON, W.B., DENICOLA, D.B. (1993). Advantages and disadvantages of cytology and histopathology for the diagnosis of cancer. *Semin. Vet. Med. Surg.*, **8**: 222–227.
- MOSS, R.W. (1989). "Galen on Cancer" How Ancient Physicians Viewed Malignant Disease. Erişim: [<http://web.archive.org/web/20110716111312>]. Erişim tarihi: 22.05.2012.
- NIELSEN, S.W., AFTOSMIS, J. (1964). Canine perianal gland tumors. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **144**: 127.
- NIELSEN, S.W., COLE, C.R. (1960). Cutaneous epithelial neoplasms of the dog, A report of 153 cases. *Amer. J. Vet. Res.*, **21**: 931.
- ORELL, S., STERRETT, G., WALTERS, M., WHITAKER, D. (1992). Supporting tissues in Manual and Atlas of Fine Needle Aspiration Cytology, 2. Ed. Churchill Livingstone.
- ÖZER, A., (2008). Veteriner Özel Histoloji. 1. Basım. Nobel, Ankara.
- PAKHRI, B., KANG, M.S., BAE, I.H., PARK, M.S., JEE, H., YOU, M.H., YOON, B.I., CHOI, Y.K., KIM, D.Y. (2007). Retrospective study of canine cutaneous tumors in Korea. *J. Vet. Sci.*, **8**: 229–236.
- PALATIANOS, G.M., CINTRON, J.R., NARULA, T. (1992). George N. Papanicolaou: Father of modern cytology. *J. Florida Med. Assoc.*, **79**: 837–838.
- PAMUKÇU, A.M., ERTÜRK, E. (1962). Ankara'da köpeklerde görülen tümör çeşitleri. *A.Ü. Vet. Fak. Derg.*, **9**: 1–9.
- PERMAN, V. (1966). Diagnostic cytology in canine medicine. *Proc. Gaines Symposium.*, **16**: 6–14.
- PERMAN, V., ALSAKER, A.D., RIIS, R.C. (1979). Cytology of the Dog and Cat. South Bend, American Animal Hospital Association.
- PIRES, M.D.A., PIRES, F.S.T.E.I. (2003). Dog's neoplasia - A six years descriptive study. *R.P.C.V.*, **98**: 111-118.
- PORTER, J.R. (1976). Antony van Leeuwenhoek: Tercentenary of his discovery of bacteria. *Bacteriol Rev.*, **40**: 260–269.
- POWERS, C.N., BERARDO, M.D., FRABLE, W.J. (1994). Fine needle aspiration biopsy: Pitfalls in the diagnosis of spindle cell lesions. *Diagn. Cytopathol.*, **10**: 232–241.
- PULLEY, L.T., STANNARD, A.A. (1990). Tumor of the Skin of Soft Tissues, Ed.: J.E. Moulton. Tumors in Domestic Animals. 3. Ed. University of California Press, California.
- RABANAL, R.H., FONDEVILA, D.M., MONTANÉ, V., DOMINGO, M., FERRER, L. (1989). Immunocytochemical diagnosis of skin tumours of the dog with special reference to undifferentiated types. *Res. Vet. Sci.*, **47**: 129–133.
- RADIN, M.J., WELLMAN, M.L. (2001). Interpretation of Canine and Feline Cytology: Ralston Purina Company Clinical Handbook Series. The Gloyd Group, Wilmington.
- RAMZY, I. (2001). Clinical Cytopatology and Aspiration Biopsy, 2. Ed. Hong Kong, McGraw-Hill.
- RASKIN, R.E., MEYER, D.J. (2001). Atlas of Canine and Feline Cytology: WB Saunders Co, Philadelphia.

- REBAR, A.H. (1978). Handbook of Veterinary Cytology. St. Louis, Ralston Purina.
- RICHARD, M.D. (1996). The Art and Science of Cytopathology: Aspiration Cytology, volume II, A.S.C.P. Press, American Society of Clinical Pathologists, Chicago.
- RICHARDSON, R.C., REBAR, A.H., ELLIOTT, G.S. (1984). Common skin tumors of the dog: A clinical approach to diagnosis and treatment. *Third Gaines Symposium on Canine Geriatrics.*, **6**: 1080.
- RODRIGUEZ, F., HERRAEZ, P., RODRIGUEZ, E., GOMEZ-VILLAMANDOS, J.C., ESPINOSA, D.E., LOS ONTEROS, A. (1995). Metastatic pilomatrixoma associated with neurological signs in a dog. *Vet. Rec.*, **137**: 247–248.
- ROSS, M.H., PAWLINA, W. (2010). Histology: A Text and Atlas, 6. Ed. Lippincott Williams & Wilkins.
- ROTHWELL, T.L.W., HOWLETT, C.R., MIDDLETON, D.J., GRIFFITHS, D.A., DUFF, B.C. (1987). Skin neoplasms of dogs in Sydney. *Austr. Vet. J.*, **64**: 161.
- SAMUELSON, D.A. (2006). Textbook of Veterinary Histology, 1. Ed. Saunders.
- SANJA, A.K., KUKOLJ, V., MARINKOVIC, D., MILIJANA, K. (2005). Retrospective study of canine epithelial and melanocytic tumors. *Acta Veterinaria.*, **55**: 319–326.
- SCOTT, D.W., ANDERSON, W.I. (1990). Canine sebaceous gland tumors: A retrospective analysis of 172 cases. *Canine Pract.*, **15**: 19–21.
- SCOTT, D.W., ANDERSON, W.I. (1991). Feline sebaceous gland tumors: A retrospective analysis of 9 cases. *Feline Pract.*, **19**: 16–18.
- SHARIF, M.A.M. (2006). Epidemiology of skin tumors entities according to the new WHO classification in dogs and cats. VVB, Laufersweiler Verlag, Giessen.
- SOBIN, L.H. (1981). The International Histological Classification of Tumours. *Bulletin of the World Health Organization*, **59**: 813–819.
- SÖNMEZ, G., ÖZMEN, Ö. (1996). Bursa’da 1988–1996 Yılları Arasında İncelenen Köpek Tümörleri. *U.Ü. Veteriner Fak. Dergisi*, **15**: 69–76.
- STANLEY, M.W., LOWHAGEN, T. (1993). Fine Needle Aspiration of Palpable Masses, Boston, Butterworth-Heinemann.
- STANNARD, A.A., PULLEY, L.T. (1978). Tumors of the skin and soft tissues, Ed.: J.E. Moulton. Tumors in Domestic Animals, 2. Ed. Berkeley, University of California Press.
- STIRTZINGER, T. (1988). The cytologic diagnosis of mesenchymal tumors. *Semin. Vet. Med. Surg.*, **3**: 151.
- SUGIYAMA, M., YAMASHINA, H., KANABARA, T., KAJIGAYA, H., KONAGAYA, K., UMEDA, M., ISODA, M., SAKAI, T. (1987). Dermal squamous cell carcinoma in a laying Hen. *Jpn. J. Vet. Sci.* **49**: 1129–1130.
- TAVASSOLI, M. (1980). The cell theory: A foundation to the edifice of biology. *Am. J. Pathol.*, **98**: 44.
- THINAKARAN, V., SINGH, S.K., SIMPLES, P., NADIMPALLI, V. (1998). Fine needle aspiration diagnosis of pilomatrixoma. *Acta Cytol.*, **42**: 769–771.
- TURNER, W. (1890). The cell theory, past and present. *J. Anat. Physiol.* **24**: 253–287.
- USUBÜTÜN, A., GEDİKOĞLU, G. (2007). Türkiye’de patolojinin gelişimi. *Türk Patoloji Dergisi*, **23**: 68–73.
- VAIL, M.D., WITHROW, S.J. (1996). Tumors of the skin and subcutaneous tissue, Ed.: S.J. Withrow, E.G. MacEwen. Small Animal Clinical Oncology, 2. Ed. W.B. Saunders Company. Pennsylvania.
- VALLI, V.E.O. (1988). Techniques in veterinary cytopathology. *Semin. Vet. Med. Surg.*, **3**: 85.
- VASCELLARI, M., BAIONI, E., RU, G., CARMINATO, A., MUTINELLI, F. (2009). Animal tumour registry of two provinces in northern Italy: Incidence of spontaneous tumours in dogs and cats. *B.M.C. Vet. Res.*, **5**: 39.

- VOS, J.H., VAN DEN INGH, T.S.G.A.M., RAMAEKERS, F.C.S., DE NEIJS, M., VAN MIL, F.N., IVANYI, D. (1992). Keratin and vimentin distribution patterns in the epithelial structures of the canine anal region. *Anat. Rec.*, **234**: 391–398.
- WALTER, J. (2000). A cytokeratin profile of canine epithelial skin tumours. *J. Comp. Path.*, **122**: 278–287.
- WALTER, J. (2001). Cytokeratins in the canine epidermis. *Veterinary Dermatology*, **12**: 81–87.
- WATCHEL, E.G. (1964). *Exfoliative Cytology in Gynaecological Practice*: Butterworth & Co.
- WEISS, E., FEZER, G. (1968). Histologische klassifizierung der scheissdrüsentumoren von hund und katze. *Berl. Münch. Tierarztl. Wsahr.*, **81**: 249.
- WEISS, E., FRESE, F. (1974). Tumours of the skin. *Bulletin of the World Health Organization*, **50**: 79–100
- WELLMAN, M.L. (1990). The cytologic diagnosis of neoplasia. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Prac.*, **20**: 919–937.
- WICK, M.R. (2008). Immunohistochemical approaches to the diagnosis of undifferentiated malignant tumors. *Ann. Diagn. Pathol.*, **12**: 72–84.
- YILMAZ, F. (2004). Köpek meme tümörlerinin farklı boyama yöntemleri (Papanicolaou ve May-Grunwald-Giems) ile sitolojik teşhisi ve histopatolojik teşhisi karşılaştırılması. Doktora Tezi, İstanbul Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- YÜKSEL, H., ASLAN, L. (2005). 1998–2003 yılları arasında incelenen evcil hayvan tümörleri. *Y.Y.Ü. Vet. Fak. Derg.*, **16**: 5–7.
- ZAJDELA, A., ZILLHARD, P., VOILLEMOT, N. (1987). Cytological diagnosis by fine needle sampling without aspiration. *Cancer*, **59**: 1201–1205.



## ÖZGEÇMİŞ

**Adı:** Nihat

**Soyadı:** Yumuşak

**Doğum Yeri ve Tarihi:** Şanlıurfa-06.02.1980

**Uyruğu:** T.C.

**Medeni Hali:** Bekar

**Yabancı Dili:** İngilizce

**Adres:** TOKİ Akabe konutları 5. Bölge Özge inşaat DG:11/B, NO: 10 63100-Şanlıurfa

**Telefon Numarası:** +905356294784

**e-mail:** nihatyumusak@gmail.com

### Eğitimi

**Lise:** Şanlıurfa Lisesi-1997

**Lisans:** Harran Üniversitesi-2003

**Yüksek Lisans:** Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İç Hastalıkları (Veteriner) Anabilim Dalı-2006

**Yüksek Lisans Tez Konusu:** Adıyaman Yöresindeki Koyun ve Keçilerde Brusellozisin Seroprevalansının Araştırılması

**Doktora Tez Konusu:** Köpek ve Kedilerde Deri ve Eklenti Tümörlerinin Patomorfolojisi

**Doktora Danışmanı:** Prof. Dr. Osman KUTSAL

### Ünvanları

Veteriner Hekim-2003

Uzman Veteriner Hekim-2006

### Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Dernek Üyeliği, Veteriner Patoloji Derneği, 2007-

### Bilimsel İlgi Alanları

#### Makaleler

1. Haziroglu, R., Yardimci, B., Aslan, S., Yildirim, M.Z., **Yumusak, N.**, Beceriklisoy, H., Agaoglu, R., Kucukaslan, I. (2010). Cytological evaluation of canine mammary tumours with fine needle aspiration biopsy technique. *Revue Méd. Vét.*, 161: 212-218.
2. **Yumuşak, N.**, Çalışkan, M., Kutsal O. (2011). Bir kedinin dudağında apokrin duktal karsinom. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 58: 69-71.
3. Bozkurt, M.F., Alçıgır, M.E., **Yumuşak, N.**, Kaya, A., Coşkan, A.S., Kutsal, O. (2011). İki zürafanın akciğerinde karşılaşılan hidatik kistler. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 58: 65-67.

## Tebliğler

### Sözlü

1. **Yumusak, N.**, Kutsal, O.: Cytological diagnosis of the canine skin tumors. 36. European Congress of Cytology, 22-25 September 2011, Istanbul-Turkey.
2. Haziroglu, R., Yardimci, B., Aslan, S., Yildirim, M.Z., **Yumusak, N.**, Beceriklisoy, H., Agaoglu, R., Kucukaslan, I., Coskan, A.S.: Cytological evaluation of canine mammary tumours with fine needle aspiration biopsy technique. 36. European Congress of Cytology, 22-25 September 2011, Istanbul-Turkey.
3. **Yumuşak, N.**, Çalışkan, M., Yücel, G., Kutsal, O.: Kalsinozis sirkumskripta olgusunda sitopatolojik ve klinikopatolojik bulgular. V. Ulusal Veteriner Patoloji Kongresi, 14–18 Eylül 2010, Bursa-Türkiye.
4. **Yumuşak, N.**, Çalışkan, M., Coskan, A.S., Kutsal, O.: Bir kedinin parotid tükürük bezinde kistadenokarsinom. V. Ulusal Veteriner Patoloji Kongresi, 14–18 Eylül 2010, Bursa-Türkiye.

### Poster

1. **Yumuşak, N.**, Çalışkan, M., Kutsal, O.: Bir ankara kedisinde yumuşak dokunun malignant dev hücreli tümörü. V. Ulusal Veteriner Patoloji Kongresi, 14–18 Eylül 2010, Bursa-Türkiye.
2. **Yumuşak, N.**, Çalışkan, M., Kutsal, O.: Bir köpekte konjunktival leiomyosarkom. V. Ulusal Veteriner Patoloji Kongresi, 14–18 Eylül 2010, Bursa-Türkiye.
3. **Yumusak, N.**, Vural, S.A., Kutsal, O.: Mast cell tumor in an english horse. International Science Conference, 04–05 June 2009, Stara Zagora-Bulgaria.
4. **Yumusak, N.**, Haziroglu, R.: Shchwannoma in a ankara cat. International Science Conference, 04–05 June 2009, Stara Zagora-Bulgaria.
5. **Yumuşak, N.**, Alçıgır, M.E., Kutsal, O.: Bir köpekte maksillar osteosarkom. IV. Ulusal Veteriner Patoloji Kongresi, 29 Ekim- 02 Kasım. 2008, Antalya-Türkiye.
6. Kutsal, O., Keles, H., **Yumusak, N.**, Saglam, M.: A case of multiple tumours in a dog. International Science Conference, 07–08 June 2007, Stara Zagora-Bulgaria.

### Projeler

1. “Köpeklerde Meme Tümörlerinin İnce İğne Aspirasyon Biyopsi Tekniği ile Değerlendirilmesi” Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri (BAP) Projesi. Yardımcı Araştırmacı.
2. “Adıyaman Yöresindeki Koyun ve Keçilerde Brusellozisin Seroprevalansının Araştırılması” Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Komisyonu (HÜBAK) Projesi. Yardımcı Araştırmacı.
3. “Köpek ve Kedilerde Deri ve Eklenti Tümörlerinin Sitopatolojik, Histopatolojik ve İmmunohistokimyasal Bulgularının Karşılaştırılması”

Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Komisyonu (HÜBAK) Projesi. Yardımcı Araştırmacı.

4. "Kronik gastritis, gastrik ve duodenal ülserasyonlu kedi ve köpeklerde Helikobakter infeksiyonu ve sağaltım seçeneklerinin araştırılması" Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri (BAP) Projesi. Yardımcı Araştırmacı.

### **Seminerler**

1. "Evcil Hayvanlarda Görülen Deri (Epitelyal) Tümörleri", 2007, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
2. "Tümörlerde Sitopatolojik Tanı", 2008, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

### **Katıldığı Kurs ve Sertifikasyon Programları**

1. Mikroskopi, Görüntüleme ve Stereoloji Kursu, 14–15 Ocak 2012, Ankara-Türkiye.
2. Workshop Dermatopathology, SCIVAC, 27–29 May 2011, Rimini-Italy.
3. Workshop Cytology, SCIVAC, 27–29 May 2011, Rimini-Italy.
4. "Controversies Over Common and Uncommon Canine and Feline Skin Diseases", ESVD 2011 Workshop, 12–14 May 2011, Thessaloniki-Greece.
5. I. Kök Hücre Kursu ve V. Kök Hücre Sempozyumu, 25–26 Haziran 2010, Ankara-Türkiye.
6. "Çevre Toksikolojisinde Hızlı Tarama Testleri", 03–06 Şubat 2010, Ankara-Türkiye.
7. 2<sup>nd</sup> Alpe-Adria Diagnostic Cytology Symposium, 27–28 June 2009, Udine-Italy.

### **Diğer Bilimsel Faaliyetler**

1. Bilimsel kongre hazırlama kurul üyeliği, IV. Veteriner Patoloji Kongresi, 28 Ekim–02 Kasım 2008, Antalya-Türkiye.