DİŞHEKİMLİĞİ ÖĞRENCİLERİ İÇİN

TEMEL PATOLOJİ

I

PATOLOJİNİN TANIMLANMASI, HASTALIKLARIN NEDENLERİ VE PATOLOJİDE TEMEL TERMİNOLOJİ

PROF. DR. Taha ÜNAL

EGE ÜNİVERSİTESİ
DİŞHEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ 2012

PATOLOJİNİN TANIMLANMASI, HASTALIKLARIN NEDENLERİ VE PATOLOJİDE TEMEL TERMİNOLOJİ

Prof Dr Taha ÜNAL, 2012

Patoloji genel anlamda hastalıkların nedenlerini -"etyoloji"yi, hastalıkların oluş biçimlerini (gelişim mekanizması) -"patogenez"i, hastalıklar sonucunda organ ve dokularda görülen fonksiyon bozukluklarını -"patolojik fonksiyon"u ve hastalıklar sonucunda organizmada oluşan ve çıplak gözle (makroskopik- gross) görülebilen veya çeşitli mikroskoplarla saptanabilen anatomik (yapısal/biçimsel) oluşumları - "morfoloji" yi inceler.

Normal insan yapısı, anatomi derslerinde ve bunun hücre bütünlüğü histolojide; görevleri ise fizyolojide ve kimyasal yapısı da biyokimya derslerinde görülür. İnsanın meydana gelişi ve gelişimi de embriyoloji bilim kolunda öğrenilir. **Patoloji** ise, bütün bu normal yapılışların ve normal fonksiyonların bir hastalık anında geçirdiği ve geçirmekte olduğu değişiklikleri, çeşitli yönlerden inceler. Ayrıca patoloji; temel tıp bilimleri ile klinik uygulama (pratik) arasında köprü görevi gören bir disiplindir. Çıplak gözle veya çeşitli mikroskoplarla, lezyon denilen olaydaki değişiklikleri inceleyerek, hastalık hakkında bilgi veren eleman, patologdur. **Patologlar**, hücre, doku ve organlarda oluşan biyokimyasal, strüktürel (yapısal) ve fonksiyonel değişiklikleri anlamak ve saptamak için, birbirinden değişik moleküler, mikrobiyolojik ve immunolojik teknikleri kullanarak, tanı koyar ve tedaviye yön verir. Bu arada meydana gelen patolojik değişikliklerin nasıl, niçin ve ne şekilde bir evolüsyon geçirdiklerini tartışır. Bütün bu açıklamalardan anlıyoruz ki, "patoloji" geniş anlamda tıbbı taşıyan bir bilim dalıdır. Burada öğrenilen bilgilerden sentez yapılabilinirse, klinikte başarılı olmak kolaylaşacaktır.

Patoloji köken olarak "pathos" (ıstırap, acı, dert, hastalık, maraz) ve "logos" (araştırma, bilgi, ilim) sözcüklerinden oluşturulmuştur. Bu nedenle patoloji, "hastalık ilmi" anlamını taşır.

Patoloji, hastalığın nedenlerinin ve etkilerinin bilimsel olarak araştırılmasıdır. Hastalığın sözlük anlamı herhangi bir organın yapı ve fonksiyonundaki bir bozukluk, inkita (kesilme-kesinti) veya çarpıklıktır. Hastalık, bütün canlı varlıkları ilgilendiren bir "hal" dir. Konumuz insan olduğuna göre patoloji; insanlardaki hastalık hallerini inceleyen bir bilim koludur. Hastalık klinik hekim için, *semptom denilen bir takım belirtilerin toplamıdır.* Patolog için ise; *organ, doku ve hücrelerin normal yapılarını bozan, çıplak gözle veya çeşitli mikroskoplarla görülen, ortaya çıkmış değişikliklerin (morfolojik lezyonlar) varlığında karar verilen bir durumdur.*

Hastalıkların Nedenleri

Bilinen bütün hastalıklar, bunların bir kısmı genetik olabildiği gibi, genelde bunlar akkiz (kazanılmış, edinilmiş, sonradan oluşmuş) olarak ortaya çıkar. Yine söz konusu hastalıkların bir bölümü, konjenital olarak doğumda ortaya çıkabileceği gibi, doğumdan belli bir zaman sonra, yaşamın ileri yıllarında ortaya çıkabilir. Konjenital bozuklukların tümünün genetik kökenli olmadığı bilinmelidir. Buna konjenital sifilizi veya daha başka örnekler verebiliriz. Hastalıkların bir kısmı, genetik faktöre bağlı olabilir ve soylara taşınır. Buna haemophilia, konjenital katarakt, beyaz süngersi nevus, Peutz- Jeghers sendromu ve albinizm gibi, pek çok örnek verilebilir. Şu unutulmamalıdır ki bütün genetik bozukluklar, bebeklik ve çocukluk döneminde ortaya çıkmayabilir ve pekçok pediatrik hastalık da genetik kökenli değildir. Sonradan olumuş pediatrik hastalıklarda, bir grup tümörleri görebiliriz. Bu bağlamda, şu üç yaygın kullanılan; herediter (kalıtsal), familyal (ailesel) ve konjenital terimlerinin anlamlarını açıklamada fayda vardır.

Konjenital terimi, basitçe "doğumda var olan" anlamındadır. İntrauterin hayatta gelişen ve doğumda varolan veya çok nadir de olsa bazılarında yıllar sonra belirti verebilen, hastalık veya anomalilerdir. Eğer **herediter** bozukluk söz konusu ise, ebeveynin birinde veya her ikisinde birden somatik hücrelerinde anormal gen veya kromozomlar bulunmalıdır ve gametler (cinsiyet hücreleri= spermium, ovum) ile çocuklara geçebilsin. Bu nedenle **familyal** olarak da bilinir. Bu dominant (etkin- baskın) özellikte bir gen ile olabilir, örneğin nörofibromatosis. Ebeveynlerden biri bu hastalığa sahiptir ve çocuklarda % 50 oluşma riski vardır. Bunun alternatifi eğer gen resesif (çekinik) özellikte ise, bu anormal geni her iki ebeveynin de taşıması gereklidir ki hastalık ortaya çıkabilsin (kistik fibrosis). Eğer resesif gen, **X** kromozomunda oluşursa, yalnızca erkekler hastalığa sahip olacaktır, kadınlar sadece taşıyıcı olarak hastalığı erkek çocuklarına aktaracaklardır. Bu **X**'e bağlı herediteye "hemofili"[x] (kanama hastalığı), örnek verilebilir. Kromozom bozuklukları da kalıtsal hastalıklara neden olup, çocuklara taşınabilir. Ailesel geçiş yapan bir grup hastalık daha vardır ki (örn. diyapedes mellitus, şizofreni vs) kalıtım, Mendel prensiplerine göre geçiş yapmaz. Kesin mekanizma ve çocuklardaki risk oranı tam olarak bilinmez. Hastalığa karşı kalıtsal bir meyil olabilir, belki iki veya daha fazla gen ve çevresel faktör rol oynayabilir. Bu tür hastalıklar da "poligenik" veya "multifaktöryal" etyolojiyle herediter sınıflamasında yerini alır. Daha geniş bilgi için, s. 9 da "multifaktöryal hastalıklara" bakınız.

Konjenital Hastalıklar

Konjenital hastalıklar kendilerini üç farklı biçimde gösterir. İlki ve en çarpıcı olanı, bebek[xx] doğduğunda görülen anormal malformasyonlar mevcuttur. Yarık dudak- damak, dişetinde bir nodül şeklinde görülen konjenital epulis veya kalbde bir defekt olan, Fallot tetralojisi örnek verilebilir. Yarık dudak- damak hastalığı otozomal dominant, otozomal resesif veya X- geçişli resesif bir kalıtım mekanizmasına sahip olabilir.

İkinci örnek; doğumda bir bozukluk saptanamaz, fakat sonraki yıllarda metabolik ürünlerin birikimi ve bazı enzimlerin eksikliğine bağlı olarak bebeklik veya çocukluk devrelerinde ortaya çıkabilir. Tay-Sachs hastalığı buna örnek verilebilir. Konjenital kalb hastalığı ve konjenital sifiliz geç tip gibi, diğer bir grup konjenital hastalık doğumda belirti vermeyebilir, daha sonradan ortaya çıkar. Konjenital kalb hastalıklarının bir kısmı şiddetli olup, perinatal periyodda

[x] Hemofili: Ciddi kanamalarla seyreden en yaygın görülen bir herediter hastalıktır. Faktör VIII aktivitesindeki azalma, bu hastalığın nedenidir. Dişi kromozomlarıyla X'e bağlı resesif özellikli genetik geçişli olduğundan, hemen daima erkeklerde görülür. Kadınlarda iki X kromozomdan en az birinde uygun genler bulunacağından, kadınlarda hemofili görülmez, ancak çok nadiren homozigot kadınlarda görülür. Kadınlar yalnızca hemofili taşıyıcısı olurlar; erkek evlatların yarısına hastalığı, kız evlatlarının yarısına da taşıyıcılık özelliğini geçirirler.

[xx] Neonat- yeni doğan (yaşamın ilk bir ayı) İnfant- bebek (yaşamın ilk bir yılı)

ölümlere neden olur. Nadir vakalarda adült hayata kadar belli- belirsiz, minimal belirtilerle devam eder. *Konjenital sifiliz geç tip*: Normal görünümde doğan bebeklerde hastalığın belirtileri, 8- 15 veya daha sonraki yaşlarda görülmeye başlar. Genç çocuklardaki sifilizin destrüktif etkileri hasta tamamen iyileşse bile, hayat boyu kalıcı olan skar veya defektler bırakabilir. Hutchinson dişleri, dut molarları, korneal skarlar, süvari kılıcı olarak adlandırılan ön kenarı kalınlaşan yay biçimli tibia ve semer burun konjenital sifilizin kalıcı izleridir.

Üçüncü grupta, bebeğe zararlı olacak olan madde, organların oluşumu ve gelişimi sırasında hücreleri öldürmek için etkili olmaz. Bu nedenle doğumda gros (makroskopik) olarak anatomik bir değişiklik görülmez; fakat yıllar içinde fonksiyonel kapasitenin azalmasına neden olan hücre kayıpları söz konusudur. Beyinle ilgili vakalarda ileri yıllarda entelektüel kabiliyetin azalmasına yol açar. *Huntington hastalığı*[x] bu son tipe örnek verilebilir. Yaşamın üçüncü veya dördüncü dekadlarında hastalık belirti vermeye başlar.

Konjenital malformasyonlar; (renal anomaliler, kardiyak defektler, dudak- damak yarıkları vs) doğumda var olan strüktürel defektlerdir. Annenin gebelik süresinde aldığı bazı ilaçlar, yakalandığı bazı hastalıklar, bunun dışında radyasyon gibi, çevresel faktörlere maruz kalma, fetusda konjenital malformasyonlara neden olabilir. Bu tür anomalilere neden olanlara genel olarak *teratojen maddeler* adı verilir. Teratojenler; embriyo[xx] veya fetus'un gelişim anında etki ederek doğum defektlerine (yapısal veya fonksiyonel kalıcı değişikliklere) neden olan maddelerdir. Teratojenik faktörler; (1)**ilaçlar** (*thalidomide*[xxx], *phenytoin*), (2)**kimyasallar** (*kokain, alkol*) (3)**mikroorganizmalar** (*kızamıkcık= rubella, sitomegalovirus, Toksoplasmozis, sifiliz*) ve (4)**iyonizan radyasyon** (x- ışını) olarak sınıflanabilir. Yeterli miktarda radyasyona maruz kalma, gelişim anomalileri yapabileceği gibi, ölüme de neden olabilir. Alkol de bugün için, en önemli bir çevresel teratojen maddedir. Etkilenmiş infantlar; gelişim gerilikleri, mikrosefali, atrial septal defekt, maksiller kemikte hipoplazi ve pekçok farklı küçük anomaliler gösterir. Nikotinin teratojen olduğuna dair inandırıcı deliller bulunmamasına rağmen, yoğun sigara içen hamilelerde yüksek sıklıkta spontanöz abortuslar (düşükler), prematür doğumlar ve plasental anormallikler görülür. Tiryaki annelerde düşük kilolu bebek doğumları olağandır.

Gebeliğin ilk üç ayından sonra, virütik bir hastalık olan *kızamıkcığa* yakalanan annenin bebeğinde, konjenital kalb hastalığı veya başka defektler görülebilir. Sitomegalovirus enfeksiyonu, bebeğe intrauterin evrede bulaşırsa, *sitomegalik inklüzyon hastalığı (sitomegalik sialadenitis)* gelişir. Bebekte mental gerilik ve çeşitli nörolojik bulgular gibi, kalıcı sekeller bırakabilir. Teratojenler yalnızca embriyonun veya fetusun gelişiminde etkili iken; mutajenler, yaşamın her evresinde etkilidir. Mutajenlerin DNA daki etkileri, germ hücresinde olursa, anomaliler ileri kuşaklara taşınabilir. Somatik hücre etkilendiğinde, neoplazilerin gelişmesinde önemli bir rol oynar.

İnsanlarda ortaya çıkan bu tür malformasyonlar (gelişim bozuklukları), iki grupta toplanır. Bir yarısında genetik ve çevresel faktörler vardır. Diğer yarısında ise bilinen, saptanabilen bir neden yoktur. Bu grupta söz konusu anomaliler, kendiliğinden ortaya çıkmıştır ve nedeni bilinmez. Gebelik süresinde kayda değer her hangi bir aksiliğe ait hikaye yoktur ve hatta aile üyelerinde benzer bir problem de yoktur.

[x] Huntington hastalığı: Herediter progresif fatal ekstrapiramidal motor sistemi tutan bir bozukluktur. Hastalık istem dışı hareketler ve demans (bunama) ile karakterlidir. Kalıtsal otozomal dominant bir genetik geçiş gösterir. Genellikle erişkin devreye kadar (30- 40 yaş) hastalık belirtileri ortaya çıkmaz .

[xx] İntrauterin yaşamın sekizinci haftasına kadar olan evredeki varlığa -organizmaya- "embriyo" denir. Bu varlık ikinci aydan sonra, "fetüs" olarak adlandırılır.

[xxx] Thalidomide: immünosupressif (immün baskılayıcı) özellikleri olan bir ilaçtır, bir zamanlar (1950'li yıllar) Avrupa'da trankilizan (yatıştırıcı) olarak kullanılmış ve doğan bebeklerde yüksek bir sıklıkla, ekstremite malformasyonlarına neden olmuştur. Kol ve bacakları, yüzgeç şeklinde ucube bebekler doğmuştur.

Genetik Hastalıklar

DNA yapısındaki anormallikler veya onun transkripsiyonundaki (kopyalama) hatalar, genetik hastalıkların temelindeki nedenleri yansıtır. Bunların çoğu, tek anormal genler nedeniyledir. Bu genler ebeveynin birinden veya herikisinden birden gelebilir veya bu genler, spontanöz mutasyonlar ile de ortaya çıkabilir. Bu anormal genlerden ortaya çıkan soya çekimler basit veya kompleks bir şekilde ortaya çıkar. Basite örnek dominant olarak ebeveynin birinden kökenli olabildiği gibi, resesifde genler ebeveynin heriki ferdinden de gelir. Heriki veya bir fert hastalıksız olabilir; bu gibi durumlarda **X** geçişli hastalıklar söz konusudur. Hastalığı, etkilenmiş erkek etkilenmemiş taşıyıcı olan bir anneden **X** kromozom aracılığıyla alır. Kompleksde ise, hastalık aileler arasında geçiş yapabilir; fakat saptanabilen açık kalıtımsal şekil (örneğin ailesel eğilim) görülmeyebilir. Bunlardan bir kaçı göze batan bariz kromozomal defektler gösterir. Bunlar çoğunlukla multipl ve şiddetli konjenital anormalliklerle beraber görülür ve mutlak fataldir.

Kromozomların keşfinden önce, Mendel (1866) ileri kuşaklara belli özellikleri geçiren bir takım faktörlerin varlığından söz etmişti. Bu kuşaktan kuşağa aktarılan kalıtsal birimlere sonradan **gen** adı verildi. Genler kalıtımın temel taşlarını oluşturur. Genetik bilgi, kromozomlardaki DNA (ve RNA) içinde taşınır. DNA'nın replike (kopya) olma kapasitesi, kalıtsal geçişin temelini oluşturur. Her genin, kromozomlar üzerinde spesifik bir konumu yani özel bir yeri vardır. Buna "lokus" denir. İnterfaz[x] süresinde herbir kromozom kendi içeriğini korur. Dolayısıyla bu genlerin konumu değişmez. Bu konum oldukça sabit ve kalıcı olmasına rağmen, iyonizan radyasyon, kimyasalların uygulanması ve bazı viral enfeksiyonlar gibi, çevresel etkenler sonucunda kalıtsallıkta bazı değişmeler olabilir. Genetik materyalde (DNA molekülü) meydana gelen bu kalıcı değişikliklere "**mutasyon**" (başkalaşım) denir. Germ hücrelerini etkileyen mutasyonlar, gelecek kuşaklara geçiş yapar ve kalıtsal hastalıkların ortaya çıkmasına neden olur. Somatik hücrelerdeki mutasyonlarda, sonraki kuşaklara geçiş yapma olasılığı yoktur; fakat önemi, kişilerde kanserlere ve bazı malformasyon anomalilerine neden olmasından ileri gelir.

Somatik hücre (vücut hücresi), annenin özelliklerini taşıyan maternal (anasal) kromozom ve babanın özelliklerini taşıyan paternal (babasal) kromozoma sahiptir. Bu iki gruptaki kromozomların sayısı diploid (2n) olarak adlandırılır. Gametik hücreler (cinsiyet hücresi= spermatozoon veya ovum) vücut hücrelerinde bulunan kromozom sayısının yarısına sahiptir ve haploid (n) olarak bilinir. Mayos bölünmede kromozom sayıları yarıya iner; yani bir tek diploid hücreden, iki adet haploid (n) yavru hücre oluşur. İnsanda 44 otozom (22 çift otozomal kromozom) ve 2 gonozom olmak üzere 46 kromozom vardır. Gonozom kromozomlar kadında **XX**, erkekte **XY** şeklindedir. Bunlara cinsiyetle ilgili (seks) kromozomlar denir ve bunların üzerindeki genlere de "**gonozomal genler**" adı verilir.

Cinsiyet hücrelerinin gelişmesi, püberte (ergenlik, olgunlaşma dönemi) ile başlar ve **gametogenez** olarak adlandırılır. Bu olaya erkeklerde **spermatogenez,** dişilerde **oogenez** adı verilir. Erkek gonatlarında (testis), bir dizi işlem sonucu erkek gameti şekline dönüşür ki buna sperm hücresi (spermium= spermatozoon) adı verilir. Overlerde gelişimini tamamlayan cinsiyet hücreleri, ovum veya oogonium (yumurta hücresi) adı verilen primer dişi germ hücresini oluşturur. Bu iki hücrenin birleşmesine fertilizasyon (döllenme) denir. Ortaya çıkan hücreye de **zigot** (iki gamet'in birleşmesinden meydana gelen organizma) adı verilir. Karşıt cinsiyetlerden gelen iki haploid (n) takım birleşmesiyle, zigotta diploid (2n) kromozom sayısına erişilir.

İnterfaz[x] : Hücre bölünme siklusunda bir dönemdir, bölünme dışı bir dönemdir. Mitoz bölünmeden sonra hücre, G_1, S ve G_2 olarak adlandırılan interfaz dönemine girer. Bu evrelerden S evresinde, kromozomun bir parçası olan DNA molekülü, kendinin tam bir kopyasını yapar.

Herbir gen çiftine alel adı verilir ve bunların mutlak aynı olması gerekmez. Eğer her iki alel farklı ise **Aa** birey için, **heterozigot** deyimi kullanılır. Eğer aleller aynı ise **aa**, kişi **homozigot**'tur. Özdeş alellerin ortaya çıkardığı gamet topluluğu, *homozigot genotipi* oluşturur. Homozigotlar yalnızca bir tip gamet verir.

	Ovum	Spermium
Gametler	**A**	**A**
Zigot		**AA** (homozigot genotip)
Gamet		**A** - olur

Heterozigot: Farklı alelleri taşıyan gamet topluluğuna *heterozigot genotip* denir. Bir heterozigot tarafından farklı türde gametler oluşturulur.

	Ovum	Spermium
Gametler	**A**	**a**
Zigot		**Aa** (heterozigot genotip)
Gamet		**A** veya **a** - olur

Belli bir özelliği oluşturan çift alel, ancak homozigot genotipte fenotip olarak kendini gösterebiliyorsa, söz konusu alel, **resesif** (çekinik) aleldir. Şöyle ki; homozigot durumunda klinik hastalık mevcut ise bu gen, **resesif** gendir. Mutant gen resesif olduğu zaman heterozigot kişide ortaya konabilen herhangi bir etki oluşturamaz; fakat fenotip olarak birbirine benzeyen iki kişi genotip olarak farklı olabilir. Eğer normal genin **A** ve mutant alelinin de **a** (resesif) biçimde olduğunu varsayarsak, hem homozigot **AA** hem de heterozigot **Aa** kişiler dış görünüş olarak normal, fakat kalıtsal (gametik) bakımdan farklı olacaktır. İşte ortaya çıkan bu dış görünüşe, farkedilir yapı veya ayırıcı özelliğe **fenotip** ve bunu oluşturan kalıtsal yapıya da **genotip** denir. Bir özellik, heterozigot durumunda da fenotipik olarak kendini gösterirse, bu alele **dominant** (etkin- baskın) alel denir. Mutant gen heterozigot durumdayken bile hastalık veya kusur oluşturabiliyorsa, dominant kalıtımdan (dominant genden) söz edilir.

Anormal özellik (mutant veya klinik hastalık, hastalık, anomali, kusur, bozukluk olarak bunlardan herhangi birini kullanabiliriz) örneğin, insan vücudunda pigment bulunmaması, albinizm adı verilen anormal resesif bir özelliktir. **A** dominant (normal) alel, **a** da resesif (albino) alel olsun. Bundan üç genotip ve pigmentli- pigmentsiz olmak üzere iki fenotip oluşabilir.

Aa X **Aa**

Genotip :(1) **AA** (homozigot dominant); (2) **Aa, aA** (heterozigot); (3) **aa** (homozigot resesif)
Fenotip : (1) **AA, Aa, aA** (normal, pigment mevcuttur); (2) **aa** (albino, pigmentsiz)

Albinizm, otozomal resesif bir gen tarafından oluşturulur. Albino kişiler **aa**, heterozigot (veya taşıyıcılar) **Aa** ve normal bireyler de **AA** genotipleriyle gösterilir. Pankreasın kistik hastalığı (kistik fibrozis) da otozomal resesif genlerle kontrol edilir.

Genetik hastalıklar etyolojilerindeki kalıtsal etkenin türüne bağlı olarak başlıca üç grup altında incelenebilir: (1) Tek (monogenik) gen defektine bağlı olan hastalıklar, (2) çok faktöre (poligenik) bağlı olarak ortaya çıkan hastalıklar ve (3) kromozom bozukluklarına bağlı olan hastalıklar. Mendelyen bozukluklarının (tek gen defektinin neden olduğu hastalıklar) sayısı 5000'den fazladır.

1- Tek Mutant Genler ve Kalıtım Biçimleri: Bir kromozomun tek bir bölgesinde olan mutasyon sonucu görülür. Bu hastalıklarda Mendel'in yasalarına göre kalıtsal geçiş olur. Bu grup içindeki hastalıklar dört tipe ayrılmaktadır. Etkilenen genler otozomal (somatik hücre) ve gonozomal (germ hücresi) olmak üzere incelenir.

a) Otozomal Kalıtım	b) Gonozomal Kalıtım
1- Otozomal dominant	1- X kromozomal dominant
2- Otozomal resesif	2- X kromozomal resesif

Otozomal Dominant Hastalık: Kolay tanınabilen bir hastalıktır; çünki bozuk geni taşıyan herkes fenotipik olarak anormaldir (hasta). Hasta olan kişinin annesi veya babası mutlak hastadır. Heterozigot bir kişi (hasta), normal kişiyle evlenirse, doğacak çocukların yarısı (kız veya erkek) hasta olacaktır (Şekil 1). Eğer iki heterozigot evlenecek olursa, çocukların 1/4 i homozigot normal, 1/2 i heterozigot mutant (hasta) ve 1/4 i homozigot mutant olurlar. Böylelikle çocukların dörtte üçü (%75) hasta olacaktır (Şekil 2). Homozigot mutant (hasta) kişiler, normal kişilerle evlenseler bile, çocukların hepsi mutant gene sahip olacaklarından, tümü de hasta olacaktır (Şekil 3).

Öğrenim amacıyla hazırlanmış kalıtım pedigrisine (soy ağacı- secere) bakalım ve özetleyelim. Pedigri örnekleri; Başaran ve Schneider'den uyarlanmıştır.

Normal kadın	Normal erkek
Heterozigot kadın (taşıyıcı)	Heterozigot erkek (taşıyıcı)
Homozigot kadın (hasta)	Homozigot erkek (hasta)

Fenotipik anormal (klinik hasta, kusurlu)

Pedigri yönteminde kullanılan simgeler.

Otozomal Resesif Hastalık: Bir mutant gen, homolog kromozomların her ikisi üzerinde de bulunduğu zaman (ki bu durum homozigottur) hastalık oluşturabiliyorsa, bu gen resesif gendir ve ortaya çıkan hastalık resesif hastalıktır. Hasta kişiler (homozigot), hem annelerinden ve hem de babalarından birer tek mutant gen almış olması gerekmektedir. Otozomal resesif hastalıklar, en sık rastlanılan hastalık grubudur. Ancak iki resesif gen homozigot olduğu zaman, kişi hasta olacağı için; (1) ebeveynlerden biri taşıyıcı, diğeri hasta olmalıdır, (2) her iki eş beraberce hasta olmalıdır veya (3) her iki eş beraberce taşıyıcı olmalıdır. Eğer eşlerden biri hasta **aa** diğeri taşıyıcı **Aa** ise, kuramsal olarak doğacak çocukların yarısı normal, yarısı hasta olacaktır (Şekil 4). İki eşin birden taşıyıcı olmaları durumunda ise doğacak çocukların hastalık riski 1/4 olacak, yani her dört çocuktan biri hasta olacaktır (Şekil 5). Eğer iki eş birden hasta ise tüm çocuklar hasta olacaktır.

X'e Bağlı Bozukluklar:

Cinsiyet kromozomlarıyla geçen hastalıkların tümü **X** kromozomuna bağımlıdır, **X** kromozomundaki genlerle oluşturulur. Erkekteki tek **X** kromozomu üzerinde bulunan bir gen ister dominant, ister resesif özellikte olsun, **Y** kromozomu üzerinde buna homolog gen bulunmadığı için, kendisini fenotipik olarak kolaylıkla belli eder. Bu duruma **hemizigot** denir. Buna tipik örnek, **X** kromozomlarında klasik hemofili (hemofili A) genini bulunduran erkek hastalar gösterilebilir. Kadınlar genellikle böyle bir resesif geni iki **X** kromozomlarından biri üzerinde bulundurduklarından, hastalık kadınlarda yok denecek kadar azdır. Ancak, dominant genler söz konusu olduğunda, hastalık kadınlarda ortaya çıkar. **Y** kromozomuna bağlı olarak geçen bir hastalık, bugün için bilinmemektedir.

X Kromozomal Dominant Kalıtım: **X'**e bağlı dominant kalıtım gösteren hastalık sayısı oldukça azdır. Hem erkek hem de kadın her ikisi de hastalığa sahiptir ve her jenerasyonda görülür. Dominant etkili gen heterozigot durumda kendini gösterebileceği için, hastalık her iki cinsde de görülür. Hem anne hem de baba, hastalığı çocuklarına iletebilir. Bu özelliği otozomal dominant kalıtımı andırır; fakat **X**'e bağlı dominant kalıtımda hasta olan kadın (anne), kız ve erkek çocuklarının yarısına bu hastalığı iletirken (Şekil 6), hasta erkek (baba), hastalığı kız çocuklarının tümüne iletir; fakat erkek çocuklarına baba kendisinin **X** kromozomunu veremeyeceği için, erkek çocuklara hastalığı iletemez ve çocuklar normal olur. (Şekil 7). Babalar erkek çocuklarına yalnızca **Y** kromozomunu verirler. Bu özellik, **X**'e bağlı kalıtımın otozomal dominant kalıtımdan ayırıcı farkıdır ve **X** kromozomuna bağlı kalıtımın hiçbir tipinde babadan oğula geçiş yoktur.

-- Hasta babanın kız çocukları hasta, erkek çocukları ise normal olur. Hasta baba hastalığı erkek çocuklarına geçiremez.

-- Hasta annenin kız ve erkek çocuklarının yarısı hasta, diğer yarısı normaldir.

X Kromozomal Resesif Kalıtım: Kadınlarda iki **X** kromozomu bulunduğu için, resesif etkili mutant gen, homozigot veya heterozigot durumda olacaktır. Halbuki erkekte tek bir **X** kromozomu vardır ve bu kromozom üzerinde bulunan genin **Y** kromozomu üzerinde aleli bulunmamaktadır. Tekrar edelim, buna hemizigot denir. Bu nedenle **X** kromozomu üzerindeki gen, ister resesif ister dominant etkili olsun, erkeklerde daima kendini belli edecektir. Kadın klinik olarak normal iken, erkek hastalığa sahip olacaktır.

X kromozomu üzerinde resesif etkili mutant bir gen için heterozigot (taşıyıcı) olan bir kadının, normal bir erkekle evlilik yapması, **X** kromozomal resesif kalıtım için, farklılaştırıcı bir durum ortaya çıkarır. Anne kız çocuklarına normal veya mutant geni taşıyan **X** kromozomunu verecektir; fakat bu kız çocukları babadan normal **X** kromozomunu alacaklarından, bu kız çocukları 1:1 oranla, ya heterozigot normal ya da homozigot normal olacaktır. Erkek çocukları ise, **X** kromozomunu yalnızca annelerinden alacakları için, 1:1 (%50) olasılıkla normal veya hasta olurlar (Şekil 8). Hasta erkek normal kadınla evlendiği zaman, baba **Y** kromozomunu yalnızca erkek çocuklarına, **X** kromozomunu da kızlarına vereceği için, erkek çocuklar fenotip ve genotip olarak normaldir, kız çocuklarının tümü taşıyıcı (normal) olur. Erkekteki **X** kromozom daima kız çocuklarına gittiğinden ve eğer bu baba, hemofiliye sahipse, tüm kız çocukları mutant **X** kromozomu taşıyacaktır (Şekil 9). Hasta bir erkeğin taşıyıcı bir kadınla evlenmesi durumunda; kız çocuklar babalarından yalnızca mutant gen

alırken, annelerinden mutant gen alan çocuklar hasta olacaklardır. Eğer kız çocukları normal gen alırlarsa, taşıyıcı olacaklardır. Erkek çocuklar ise annelerinden normal veya mutant gen alabilecekleri için, 1: 1 oranla normal veya hasta olacaklardır (Şekil 10).

Otozomal Dominant
- Familyal hiperkolesterolemi
- Polikistik böbrek hastalığı
- Nörofibromatozis (multipl nörofibroma)
- Huntington hastalığı

Otozomal Resesif
- Orak hücreli anemi
- Kistik fibrozis (pankreasın kistik hastalığı)
- Tay- Sacks hastalığı
- Fenilketanüri
- Mukopolisakkaridozlar
- Glikojen depo hastalıkları

X' e Bağlı Hastalıklar
- Klasik hemofili (hemofili A)
- Duchenne muskuler distrofisi

Mendelyen (tek genli) bozukluklarından en çok görülenlerinin listesi (Champe ve Kumar).

2- Multifaktöryel Hastalıklar: Bu grup hastalıklarda birden fazla gen (poligenik) bozukluğu söz konusudur. Ayrıca çevresel faktörler de bu hastalıkta etkili olur. Genetik ve çevresel faktörlerin kombinasyonundan meydana gelmiştir. Genetik yapı, hastalığa predispozan bir faktör gibi etki eder. Çevresel faktörler ise, hastalığın tetikleyicisi olur. Birçok hastalık vardır ki, bunlar aileler içinde gözlenebilir yapı (ailesel eğilim) göstermeyen poligenik veya multi-faktöryel kalıtsal geçişli hastalıklardır. Bu tip hastalıklar bir derece yaygındır ve doğumda var olan dudak-damak yarığı, kalb anomalileri gibi, konjenital malformasyonları kapsar. Ayrıca çocukluk çağı, gelişme ve adült hayatta belirti veren psoriasis (sedef hastalığı) diyabetes mellitus, hipertansiyon, şizofreni, manik depresif psikosis, romatoid artritis ve gut hastalıkları sayılabilir. Buradaki çoğu vakada, anormal genlerin lokalizasyonu ve doğası bilinmez. Bu gruptaki hastalıklar Mendel' in kalıtım biçimine uymaz ve sonraki kuşaklara taşınmaz.

3- Kromozomal Hastalıklar: Kromozomlardaki herhangi bir bozukluk (kayıp, artış veya anormal yerleşim), kromozomal hastalıklara neden olur. Toplumdaki herhangi bir kadının kromozom bozukluğu gösteren bir çocuğa sahip olma riskinin ortalama % 0,2- 0,6 olduğu bildirilmektedir. Annenin yaşı arttıkça bu risk daha da artmaktadır. En çok rastlanılan kromozom hastalıklarından biri, Down Sendromudur (mongolizm). Bunda trisomi 21 vardır (kromozom 21'den 3 tane bulunur).

Patolojde Temel Terminoloji

Etyoloji ve Patogenez (Etyo- Patogenez): Hastalığın nedeni etyolojisidir ve lezyonların oluş biçimleri, gelişmesi de patogenezidir. Etyoloji ve patogenez sinonim (eşanlamlı) değildir. Genelde ayrı antiteler olarak tarif edilir; fakat bunları birbirinden ayırmak çok güçtür, genellikle beraber kullanılır. Gerçekte etyolojiyi, "bir sonraki devresi patogenezis olan olayın, ilk safhasıdır" diye düşünebiliriz.

Tanı (Teşhis): Tanı bir fikirdir, düşüncedir. Mevcut hastalığa ait olay veya olaylar hakkında elde edilebilen tüm veriler temel alınarak ortaya konulan bir düşüncedir. Diğer bir anlatım; bir hastalık proçesinin, değişik klinik ve laboratuvar metodları ile idantifikasyonudur.

Predispozan Faktörler (Zemin Hazırlayıcı Faktörler): Hastalık oluşturma olasılığını arttıran ve önceden var olan, patolojik veya fizyolojik durumlardır. Diyabetes mellitus, alkolizim ve sigara tiryakiliğinde; enfeksiyonlar ve hatta kanser kolay gelişir. Kısaca, bir nedene bağlı olarak bireyin bir hastalığa karşı hassas veya meyilli olma halidir.

Semptom (Belirti): Hasta tarafından bildirilen diş ve başağrısı gibi, subjektif şikayetler veya hastada görülen objektif anormalliklerdir. Nezlede burun akması, dental absede çenenin şişmesi gibi, örnekler verilebilir.

Lezyon: Hastalık yapan etkenlere karşı organizmada gelişen reaksiyona bağlı olarak, dokularda ve hücrelerde oluşan, morfolojik veya fonksiyonel değişikliklere "lezyon" denir. Kısaca tarif edecek olursak, "patolojik strüktürel (yapısal) anormalliklerdir" diyebiliriz. Lezyonun sözlük anlamı "hasara uğratmak, incitmek ve zarar vermek" demektir. Buna uygun olarak "diş çürüğü veya çene kırığı" bir lezyondur. Deride çıban, kemikte tümör bir lezyondur ve bunun gibi, pekçok örnek verilebilir. Lezyonların çıplak (yalın) gözle görülenleri için, "makroskopik" terimi kullanılır. Bunların natürü hakkında daha ileri bir inceleme, özel olarak hazırlanmış preparatlar ile mikroskop altında yapılır. Bu durumda da "mikroskopik" terimi kullanılır.

İyatrojenik Hastalıklar: Bunlar doğrudan doğruya tıbbi ve cerrahi tedavilere mal edilir. Hekim, hemşire gibi, sağlık personelinin neden olduğu hastalıklara iyatrojenik hastalıklar adı verilir. İyi sterilize edilmemiş her türlü tıbbi malzeme aracılığıyla ve kan transfüzyonlarının sağlam kişilere direkt olarak bulaştırma ile ortaya çıkar. Hepatit B ve AIDS bunlardan en önemlileridir.

İdiyopatik Hastalıklar: Hastalığa neden olan faktörlerle ilgili bilgilerin son 50 yılda gözle görülür bir biçimde artmasına rağmen, halen daha nedeni veya nedenleri bilinmeyen birçok hastalık vardır. Bunlara idiyopatik hastalıklar denir.

Hastalık iyileşme veya ölümle sonuçlanır. Bu gidiş hastalığın prognozudur(seyri). Hastalık veya hastalığa yakalanma "**morbidite**", hastalıktan ölümler ise, "**mortalite**" olarak bahsedilir. Ölümle sonuçlanmayan hastalık, hiçbir iz bırakmadan tam bir iyileşme ile son bulur veya iz bırakarak (çiçek hastalığı) iyileşir. Bazen de çocuk felcinde (poliomyelitis) olduğu gibi, bir takım komplikasyonlara neden olur, çoğunlukla sekel bırakabilir.

Biyopsi: Mikroskopik inceleme yapmak ve tanı koymak amacıyla, doku veya organlardan alınan doku parçasına "biyopsi" denir. Gerçi lezyonlar, deneyimli klinisyen tarafından hasta ağzında tanınabilir; fakat bazı lezyonlarda ayırım yapmak zordur veya o lezyon hakkında kesin tanıya gereksinim olabilir. Örneğin malign lezyonlarda bu ayırım, çok önem kazanır. İşte bu gibi durumlarda patoloğun raporu beklenir. İnce iğne aspirasyonu gibi, pekçok tip biyopsi teknikleri vardır. Bunlar içinde en önemli olanı cerrahi biyopsidir. Cerrahi biyopsi iki tip altında incelenir. Mikroskopik inceleme için, küçük bir lezyonun total eksizyonu, "**eksizyonel biyopsi**" olarak adlandırılır. Eksizyonel biyopside lezyonlu alanın hemen bitişiğindeki birkaç mm'lik normal dokuyu da içerecek şekilde parça alınır. Malignite şüphesi olan lezyonlarda hatta pigmentli ve damardan zengin lezyonlarda cerrahi sınır daha geniş tutulmalıdır. Bazı lezyonlar ise, ilk seferde eksize edilebilmeleri için, çok büyük olurlar veya malignite şüphesi vardır. Bu tür lezyonlarda ön tanıya gereksinim vardır. Bu gibi durumlarda tanıya

gidebilmek için, küçük bir kesit örneği alınır. Buna "**enzisyonel biyopsi**" veya "**diagnostik biyopsi**" denir. Bu tür biyopsi örneğinde, sağlam dokuyu da içereçek bir şekilde ve nekroz alanlarından da kaçınarak parça alınmalıdır.

Enükleasyon: Genelde çoğu benign lezyonlar ister kistik, ister solid olsun, kapsül içerir. Bu tür lezyonların kapsülüyle beraber çıkarılmasına denir.

Marsüpyalizasyon: Büyük hacımlı kistlerde uygulanan bir tekniktir. Kist duvarında bir pencere açılır. Böylelikle drenaj sağlanarak sıvı birikimi önlenir ve kavitenin küçülmesi beklenir.

Cerrah tarafından alınan biyopsi örneği, patoloğa gönderilmeden önce hasta ile ilgili tüm klinik detaylar patoloji hasta protokol formuna mutlak not düşülmelidir. Hastanın yaşı, cinsi ve biyopsinin lokalizasyonunu belirten temel bilgilerle beraber hastadaki problem belirtilmelidir. Buna ilave bilgiler; rontgen bulguları ve eğer varsa laboratuvar değerleri de patoloğa iletilmelidir.

Kesitin kalıcı olması için, dokuların tespit edilmesi gerekir. Parça vücuttan alındıktan sonra, mümkün olan en kısa zamanda hemen kimyasal işleme tabi tutulmalıdır. Bunun için, ameliyat materyali özel solüsyona konulmalıdır. Bu işleme tespit (fiksasyon) denilmektedir. Burada asıl amaç, dokuların morfolojik ve moleküler özelliklerini olabildiğince korumak, hidrolitik enzimlerce ve bakterilerce parçalanmasını (otoliz) önlemekdir. Biyopsi örnekleri, içindeki sıvıyı sızdırmayan kapaklı cam veya plastik kaplar (ad- soyad yazılı kap) içinde patoloğa iletilmelidir. Açıkta veya gazlı bez içinde kurutularak, ezilerek gönderilen biyopsiler ile koter kullanılarak yapılan biyopsiler, histopatolojik incelemeyi güçleştirmekte, hatta bazen olanaksız kılmaktadır.

Rutin Histopatolojik İnceleme:

Histopatolojik inceleme, patolojinin rutin incelemesidir. Patoloji laboratuvarına gönderilen tüm materyalin önce makroskopik olarak çıplak gözle görülen özelliklerinin dikkatli bir biçimde değerlendirilip kaydedilmesi, patolojik tanıda ilk basamağı oluşturur. Bu ameliyat materyalinden mikroskopik inceleme için, 0.5-1.5 cm ölçülerinde parçalar alınır. Bu parçalar özel kasetlere konularak doku takibi denilen, laboratuvar işlemine tabi tutulur. Dokuların incelenmesinde kullanılan en yaygın yöntem, ışık mikroskobunda incelenebilecek histolojik kesitlerin hazırlanmasıdır. Işık mikroskobunda dokular, arkadan aydınlatılarak incelenir. Bu nedenle, ince ve ışığa geçirgen kesitler elde etmek için, çeşitli teknikler geliştirilmiştir.

Dokuları oldukları gibi koruyan kimyasal maddelere fiksatif denir. Doku takibinin ilk aşaması fiksasyon olup, kullanılan fiksatif, %10'luk formalin[x] çözeltisidir. Fiksasyon süresi 6- 24 saat arasında değişir. Ardından yine saatler süren dehidrasyon (suyunu alma), şeffaflaştırma ve parafinizasyon gelir. Sonraki işlemler parafine gömme, bu parafin bloktan kesit alma ve boyamadır. Bir biyopsinin tüm bu işlemlerden geçirilip, mikroskopta incelenir hale gelmesi için, yaklaşık 24 saat süre geçmektedir.

İncelenecek doku için gömme materyali olan parafin, rutin olarak ışık mikroskopi için kullanılır. Parafine gömme işleminden önce dokular, dehidrasyon ve şeffaflaştırma olmak üzere iki işlemden geçirilir. **Dehidrasyon**daki amaç, düzgün bir şekilde dokudan suyun alınmasıdır. Biyopsi parçaları, değişik konsantrasyonlardaki alkollerden geçirilerek, yavaş- yavaş dokudaki su alınır. Bu işlem %70 den başlayıp küçükten- büyüğe doğru ve her birinde birer saat tutarak %80, %90, %95 ve %100 (absolu) olmak üzere alkol serisi tamamlanır. Doku içine işlemiş olan bu alkol, bu sefer alkol çözücü (ksilen) ile geri alınır. Kullanılan ksilen (ksi-

[x] Formalin**:** Formaldehit terimi genelde yanlış olarak, formalin yerine kullanılmaktadır. İkisi arasındaki farkı açıklamakta yarar vardır. Formaldehit sıvı değil, renksiz ve yanıcı bir gaz'dır. Metil alkolün oksidasyonuyla elde edilir. Formalin (formol), gaz formaldehit ile suyun karışımından elde edilen bir likid'dir. Formaldehit suda kolayca erir- çözünür, %37 (%40) lık solüsyonuna "formalin" denmektedir. Bu ticari formalindir; saf formalin olarak da bilinir. Rutin olarak kullanılan %10'luk formalin; 1 ölçek ticari formalin (%40'lık formaldehit) ile 9 ölçek çeşme suyu karıştırılarak elde edilir. Bu karışım artık, %4'lük formaldehit veya %10'luk formalindir.

lol ve dimetilbenzen olarak da bilinir), dokuların içine işlerken doku elemanları transparan bir şekle gelir, **şeffaflaştırma** olarak adlandırılır. Bu doku takibi işlemi, otomatik aletlerle (ototeknikon)[x] gece boyu yapılır. Doku, alkol çözücüden sonra, cihazda 60° C'da erimiş parafin içinde bekletilir. Buna **parafinizasyon** denir. Isının etkisiyle ksilen buharlaşır ve onun yerine parafin dolar. Hücreler içine ve hücreler arası boşluklara giren parafin, dokunun daha dirençli (sert) olmasını daha kolay kesit alınmasını sağlar. Parafinli doku parçası, gömülecek özel kabın içine, kesit istenen yüz alta gelecek şekilde yerleştirilir ve kabın içine 60^0 C de eriyik halde olan parafin akıtılır. Bir müddet sonra, bu kabdaki parafin oda sıcaklığında donar ve parafin blok artık kesit almak için hazırdır. Bu parafin bloklar, mikrotomda çelik bir bıçak kullanılarak 1- 10µm kalınlığında (normalde 5- 6 mikron) kesilir. Kesitler bir kapdaki ılık su üzerine yayılır. Buradan kesitler lam üzerine alınır. Hematoksilen-Eozin boyası ile boyanır, balzamla kaplanıp lamel ile kapatılır ve ışık mikroskobu altında incelenir.

Dondurulmuş Kesit İncelemeleri (Frozen Section):

Rutin histopatolojik incelemeye göre çok kısa sürede sonucun belirlendiği bir yöntemdir. Bu işlem, operasyon yapılırken gerçekleştirilir. Frozen için alınan örnek, fiksatife konulmaz. Materyalin dondurularak sertleştirilmesiyle hemen kesit alınabilmesi ve süratle hematoksilen-eosin boyası ile boyanarak ışık mikroskobunda incelenmesi esasına dayanır. Bu amaçla günümüzde en sık "cryostat" denen aletler kullanılır. Ameliyathaneden gönderilen parçaya tanı konması, yaklaşık 10- 15 dakika sürer. Bu sistemde süre kısa olmakla birlikte incelenen kesitler, rutin takip işlemindeki kalitede değildir. Bu nedenle yorum daha güçtür ve bu konuda deneyimi olan patologlarca yapılması uygun olur.

Ameliyat işlemi yürütülürken uygulanan bu "kısa sürede tanı yöntemi"ne örnek, "meme tümörü" ameliyatlarını verebiliriz. Meme tümörünün kanser olup- olmadığı ameliyat sırasında patolog tarafından uygulanan bu yöntemle bildirilirse, cerrah memeyi regional lenf ganglionları ile beraber tam olarak çıkartır veya yalnızca tümörün çıkarılması ile yetinir.

Formalin fiksasyonu yapılmadan uygulana bazı özel boyama tekniklerinde frozen tekniğine baş vurulur. Örn. bazı otoimmun hastalıklarda kullanılır.

Sitolojik İnceleme:

Histopatolojik incelemedeki gibi dokuların değil, çeşitli yöntemlerle elde edilen hücrelerin incelenmesi esasına dayanır. Sitolojik inceleme için, materyal değişik yöntemlerle sağlanır.

1- *Eksfoliatif Sitoloji*: Eksfoliatif sitolojide, normal olarak dökülen veya çeşitli yöntemlerle dökülmeleri kolaylaştırılan hücreler incelenir. Örneğin balgamda veya idrarda sitolojik inceleme ile tümör hücreleri aranabilir. Balgamda yapılan yayma, bronşa açılan bir akciğer tümörüne ait hücreleri içerebilir. Servikovaginal sitolojide ise özel fırçalar veya spatül yardımı ile örnekler alınabilir.

2- *İnce İğne Aspirasyonu*: Bu biyopsi yöntemiyle, solid organlar ve kitlelerden injektörler veya özel iğneler ile elde edilen hücreler incelenir. İnce iğne biyopsisi; meme, tiroid ve karaciğer gibi, organlardaki palpabl, yüzeyel kitlelerde rahatlıkla uygulanabilir (tru- cut yöntemi). Sitolojik yöntemler kolay, hızlı ve ucuz oluşları, kimi zaman gereksiz büyük ameliyatları önlemeleri gibi, avantajları nedeniyle yaygınlık kazanmıştır.

[x] Ototeknikon**:** Ototeknikon, otomatik olarak fiksasyonu, dehitrasyonu, şeffaflandırma ve dokuya parafin infiltre etmeyi sağlayan bir cihazın ticari adıdır. Bu tür cihazlarda, proğramlanabilir bir saat bulunur. Yerinde döner bir silindir, cihazın temel mekanizmasıdır. Silindir şeklindeki cihazın çevresinde, içersinde değişik solüsyonlar bulunduran kablar dizilmiştir. Çeşitli solüsyonların konulduğu bu kablar pyreks, plastik, melamin ve metalden imal edilmiştir.Bu kabların içine girebilen özel sepetler vardır. Bu cihazın görevi, doku örneklerini taşıyan sepetleri, otomatik olarak bulundukları solüsyon içersinden çıkarıp, bir yandaki kaba taşımaktır.

Patolojide kullanılan diğer önemli bir yöntem, **“otopsi” (nekropsi)** dir. Bu, postmortem (ölüm sonrası) incelemedir. Otopsi, bütün organların çıplak gözle incelenmesini sağlar, ölüm nedenleri ve hastalıklar sonucunda organlarda oluşan lezyonlar saptanabilir; fakat bazen bunlar her zaman çıplak gözle, diğer bir deyim ile makroskopik olarak saptanamaz. Böyle durumlarda mikroskopik incelemeye gereksinim duyulur.

--------- <<<<<<<< >>>>>>>> --------