



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI LENFOMALARINDA
EPSTEİN-BARR VİRÜS İNSİDANSININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Emine KILIÇ BAĞIR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Melek ERGİN

Adana-2009



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI LENFOMALARINDA
EPSTEİN-BARR VİRÜS İNSİDANSININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Emine KILIÇ BAĞIR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Melek ERGİN

Adana-2009

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.
TF2006LTP14

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. İlhan TUNCER, Prof. Dr. Suzan ZORLUDEMİR, Prof. Dr. Canan ERSÖZ, Prof. Dr. Figen DORAN, Prof. Dr. Handan ZEREN, Prof. Dr. Gülfiliz GÖNLÜŞEN, Doç. Dr. Derya GÜMÜRDÜLÜ, Doç. Dr. Aysun UĞUZ, Doç. Dr. Şeyda ERDOĞAN'a,

Tez çalışmamın her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince tecrübe, bilgi ve desteğini esirgemeyen tez hocam sayın Doç. Dr. Melek ERGİN'e,

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesindeki yardımları için Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Doç. Dr. Gülşah ŞEYDAOĞLU'na,

İmmünohistokimya ve in situ hibridizasyon aşamalarında özverili çalışmaları için teknisyen Kezban BOSTANER ve Biyolog Özge DİNİGÜZEL'e,

Patoloji laboratuvarında tezimin her aşamasında yardım eden patoloji teknik elemanlarına, rapor- bölüm sekreterlerimize ve tüm bölüm çalışanlarına,

Asistanlık sürecini paylaştığım, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, bölümümüzden mezun olmuş ve halen asistan olarak görev yapan arkadaşlarıma,

Desteğini her zaman hissettiğim eşime, moral kaynağım kızım Eylül'e ve bu günlere gelmemi sağlayan aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
KISALTMA LİSTESİ.....	V
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER	VI
ABSTRACT – KEYWORDS	VII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Lenf nodülü anatomisi.....	3
2.1.1 Makroskopik anatomi	3
2.1.2.Mikroskobik anatomi	4
2.2.Lenfoma tarihçesi ve sınıflandırmalar.....	6
2.3.Hodgkin Lenfoma	11
2.3.1.Nodüler Lenfosit Baskın HL (NLBHL).....	14
2.3.2. Klasik HL	15
2.3.2.1. Nodüler Sklerozan Klasik HL (NSHL).....	17
2.3.2.2. Mikst Sellüler Klasik HL (MSHL)	18
2.3.2.3. Lenfosit Zengin Klasik HL (LZHL).....	19
2.3.2.4. Lenfosit Fakir Klasik HL (LFHL).....	20
2.4. Non-Hodgkin Lenfoma	21
2.4.1. Prekürsör T ve B hücreli lenfoblastik lenfoma/lösemiler	22
2.4.2. Burkitt lenfoma (BL)	22
2.4.3. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL).....	23
2.4.4. Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABH)	24
2.5.Epstein-Barr Virüs ve karsinogenezis	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1 Strep avidin-biotin boyama yöntemi	28
3.2 İn Situ Hibridizasyon (İSH) Yöntemi	29
3.3 Değerlendirme	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. İmmünohistokimyasal değerlendirme	34
4.2. İnsitu hibridizasyon yönteminin değerlendirilmesi.....	37
4.3. EBV pozitif olguların HL ve NHL'daki dağılımı.....	37
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	54
KAYNAKLAR	56
ÖZGEÇMİŞ	66

TABLO LİSTESİ

Tablo no

Sayfa no

Tablo 1. T ve B lenfositlerin fonksiyonları.....	6
Tablo 2. Rappaport sınıflaması.....	7
Tablo 3. Kiel sınıflaması.....	8
Tablo 4. Working formulation sınıflaması.....	9
Tablo 5. REAL sınıflaması.....	10
Tablo 6. WHO sınıflaması.....	12
Tablo 7. Hodgkin lenfoma sınıflaması (WHO Sınıflaması).....	14
Tablo 8. HL’da olguların yaş, cinsiyet ve histopatolojik tiplere göre dağılımı	32
Tablo 9. NHL olgularının yaş, cinsiyet ve histopatolojik tiplere göre dağılımı.....	33
Tablo 10. HL ve NHL olgularının lokalizasyonlara göre dağılım	34
Tablo 11. İHK’nın gruplar arası sonuçları olguların kendi grupları içinde yüzdeleri	34
Tablo 12. İSH’nin gruplar arası sonuçları olguların kendi grupları içinde yüzdeleri	37
Tablo 13. HL olgularında histopatolojik tiplere göre EBV dağılımı	38
Tablo 14. MSHL olguları ve diğer NHL olgularının EBV oranları	38
Tablo 15. NHL olgularında EBV dağılımı	41
Tablo 16. BL ve DBBHL’deki EBV pozitifliğinin diğer NHL’lerle oranı	41
Tablo 17. Olguların yaş, cinsiyet, lokalizasyon ve tanılarına göre tam listesi	42
Tablo 18. Türk pediatrik HL olgularının epidemiyolojik ve histolojik verileri	45
Tablo 19. Pediatrik HL’lı hastalarda EBV ekspresyonu: yayınlanan hasta serileri.....	47

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil no

Sayfa no

Şekil 1. Lenfatik sistem	3
Şekil 2. Lenf nodunun şematik görünümü.....	4
Şekil 3. Lenf nodülünün ışık mikroskopik görünümü.....	5
Şekil 4. EBV ve konakçı immün sistemi ilişkisi	26
Şekil 5. MSHL olgusu. HEx400.....	35
Şekil 8. MSHL olgusunda HRS hücrelerinde pozitiflik. İHK-LMP-1x400	35
Şekil 9. MSHL olgusunda HRS hücrelerinde pozitiflik. İSH-EBERx400	35
Şekil 10. NSHL olgusunda nodüler patern. HE x40	36
Şekil 11. NSHL olgusunda ile HRS hücrelerinde pozitiflik. İHK-LMP-1x 400	36
Şekil 12. NSHL olgusunda HRS hücrelerinde pozitiflik. İSH-EBERx 400	36
Şekil 13. BL olgusu. HEx200	39
Şekil 14. BL olgusunda İHK negatifliği. İHK-LMP-1x200.....	39
Şekil 15. BL olgusunda İSH pozitifliği. İSH-EBERx200	39
Şekil 16. DBBHL olgusu. HEx400.....	40
Şekil 17. DBBHL olgusunda İHK negatifliği. İHK-LMP-1x400	40
Şekil 18. DBBHL olgusunda İSH pozitifliği. İSH-EBERx400	40

KISALTMA LİSTESİ

EBV	: Epstein-Barr virüs
REAL	: Revised European-American Lymphoma
WHO	: World Health Organization
HL	: Hodgkin Lenfoma
HRS	: Hodgkin ve Reed-Sternberg Hücreleri
NLBHL	: Nodüler Lenfosit Baskın Hodgkin Lenfoma
NSHL	: Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma
MSHL	: Miks Sellüler Hodgkin Lenfoma
LZHL	: Lenfosit Zengin Hodgkin Lenfoma
LFHL	: Lenfosit Fakir Hodgkin Lenfoma
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
PTHLL/L	: Prekürsör T hücreli Lenfoblastik Lenfoma/Lösemi
PBHL/L	: Prekürsör B hücreli Lenfoblastik Lenfoma/Lösemi
BL	: Burkitt Lenfoma
DBBHL	: Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma
ABHL	: Anaplastik Büyük hücreli Lenfoma
İSH	: İn situ hibridizasyon
İHK	: İmmünohistokimya
LMP	: Latent membran protein
EBNA	: Epstein-Barr virüs nükleer antijen
EBER	: Epstein-Barr virüs encoded RNA

ÖZET

Çocukluk Çağı Lenfomalarında Epstein-Barr Virüs İnsidansının Araştırılması

Lenfomalar çocukluk çağı kanserleri arasında, gelişmiş ülkelerde lösemi ve beyin tümörlerinden sonra üçüncü sıklıkta görülürken gelişmekte olan ülkelerde ise lösemilerden sonra ikinci sırada yer almaktadır.

EBV'nin lenfomalı hastaların önemli bir bölümünde hastalığı tetikleyici bir role sahip olduğu; ancak sosyoekonomik koşullar, genetik özellikler ve immün sistemi baskılayıcı etkenlerin bir bütün olarak hastalığın gelişiminde önemli olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2001-2008 yılları arasında tanı almış 87 çocukluk çağı malign lenfoma olgusunda immünohistokimya (LMP-1) ve in situ hibridizasyon-EBER (Epstein-Barr virüs encoded RNA) yöntemleri ile EBV'nin çocukluk çağı lenfomalarında görülme oranı araştırılmıştır.

Olguların 51'i Non-Hodgkin lenfoma, 36'sı Hodgkin lenfomaya ait örneklerdir. Her iki yöntemle Hodgkin lenfomalı 30 (% 83,3) olguda, Non-Hodgkin lenfomalı 14 (% 27,4) olguda EBV pozitifliği görülmüştür. Mikst sellüler Hodgkin lenfomalı 20 olgunun 19'unda (% 95), nodüler sklerozan Hodgkin lenfomalı altı olgunun beşinde (% 83,3), sınıflandırılmayan dokuz Hodgkin lenfoma olgusunun altısında (% 66,6) pozitiflik saptanmıştır. Non-Hodgkin lenfomada tüm olgular İmmünohistokimyasal olarak LMP-1 ile negatif iken 14 olgu İSH-EBER ile pozitif idi. Non-Hodgkin lenfoma alt gruplarından Burkitt lenfomalı 15 olgunun 11'inde (% 73,3), diffüz büyük B hücreli lenfomalı beş olgunun üçünde (% 60) pozitiflik görülmüştür. İn situ hibridasyon ile pozitif saptanan olgu sayısı göz önüne alındığında in situ hibridizasyon yönteminin immünohistokimyaya göre daha hassas olduğu görülmektedir. Çeşitli çalışmalarda da benzer olarak İSH-EBER pozitifliğinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir.

Bu çalışmada EBV'nin özellikle mikst sellüler Hodgkin lenfoma, Burkitt lenfoma ve diffüz büyük B hücreli lenfoma olgularında gösterilmesi, EBV'nin lenfomalı hastaların etiolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak diğer etkenlerin de bu hastalığın gelişiminde önemli olduğu unutulmamalıdır.

Anahtar sözcükler: EBV, Hodgkin lenfoma, İn situ hibridizasyon, Non-Hodgkin lenfoma, çocukluk çağı

ABSTRACT

Incidence of Epstein-Barr Virus in Childhood Lymphomas

Lymphomas are the third most common group of malignant tumors in children in developed countries, but they are the second most common malignant disease after leukemia and brain tumors in developing countries.

EBV has an initiator role in the development of lymphoma, but it is known that socioeconomic conditions, genetic features and the immune suppressive factors are also important.

In this study, we examined the incidence of EBV in childhood lymphomas. We studied immunohistochemically LMP-1 and in-situ hybridization –EBER (Epstein-Barr virus encoded RNA) method on 87 childhood lymphoma cases (51 Non-Hodgkin Lymphoma, 36 Hodgkin Lymphoma) who were diagnosed at Çukurova University Medical Faculty Pathology Department between 2001-2008.

EBV was detected in 30 of the 36 Hodgkin lymphoma cases (83,3 %) and 14 of the 51 Non Hodgkin lymphoma cases (27,4 %) by both methods. 19 of the 20 mixed cellular Hodgkin lymphoma (95 %), five of the six nodular sclerosis Hodgkin lymphoma (83,3 %) and six of the nine unclassified Hodgkin lymphoma cases (66,6 %) were positive. All Non Hodgkin lymphoma cases were LMP-1 negative immunohistochemically. 11 of the 15 Burkitt lymphoma (73,3 %) and three of the five diffuse large B cell lymphoma (60 %) cases were ISH-EBER positive. When the number of the ISH-EBER positive cases are considered, in-situ hybridization-EBER seems to be much more sensitive than immunohistochemistry.

In our study, hence EBV was positive at higher ratio especially in mixed cellular Hodgkin lymphoma, Burkitt lymphoma, and diffuse large B cell lymphoma, we consider that EBV has an important initiator role on development of lymphomas. But it needs to be kept in mind that EBV interacts also with the other factors.

Key words: EBV, Hodgkin lymphoma, in situ hybridization, Non-Hodgkin lymphoma, childhood.

1.GİRİŞ

Lenfomalar, lenforetiküler hücrelerden köken alan malign hastalıklardır. Bu hücreler özellikle lenf bezlerinde bulunur, bu nedenle çoğu kez ilk klinik semptom lenf bezlerinin tümöral büyümesidir. Lenfoma terimi epidemiyolojik, histolojik, immünolojik ve prognoz olarak farklı heterojen bir grup hastalığı kapsamaktadır.

Lenfomalar gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık % 10'unu oluşturur. Bunların ise % 40'ı HL % 60'ı NHL'den ibarettir.

HL, biyolojik ve klinik özellikleri ile Nodüler Lenfosit Baskın HL ve klasik HL şeklinde iki farklı hastalık grubuna ayrılmıştır. Bu grupların klinik özellikleri, davranışları, morfolojileri; neoplastik hücrelerin, immunfenotip ve immunglobulin ekspresyonları ve zemindeki hücreler popülasyonları farklıdır. Klasik HL alt tiplerinde ise immunfenotipler ve genetik özellikler aynıdır; ancak tutulum yeri, büyüme özellikleri, klinik özellikler, fibrozis varlığı, zemin hücreleri, Reed Sternberg (HRS) hücrelerinin sayısı ve atipisi farklılıklar göstermektedir.

Non-hodgkin lenfoma (NHL) insidansı yaşam boyunca artış göstermektedir. 16 yaşından küçük çocuklar NHL'li hastaların sadece % 3'ünü oluşturmaktadır. Pediatrik NHL'ler lenfoblastik lenfoma, Burkitt lenfoma ve Diffüz büyük B hücreli lenfoma olarak üç major histolojik tipe ayrılırlar. EBV ekspresyonunun adult NHL olgularında klinik gidiş ile korelasyonu rapor edilmiştir. Çocukluk çağı Burkitt lenfomalarında özellikle malarya endemik bölgelerde yüksek insidansın olması plasmadium falcifarum ve EBV enfeksiyonunun etiyolojide önemli olduğunu göstermektedir. Herpes virüs grubunda yer alan Epstein-Barr virüs (EBV)'nin Burkitt lenfoma dışında Hodgkin lenfoma, nazofarinks karsinomu gibi tümörlerin etiyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir.

EBV varlığı immunohistokimya, PCR, Southern-Blot, in situ hibridizasyon gibi çeşitli yöntemlerle gösterilebilmektedir. İn situ hibridizasyon ve immünohistokimya enfekte hücreyi morfolojik olarak görme olanağı sağlamaktadır. Ancak in situ hibridizasyon immünohistokimyaya göre daha hassas ve latent enfeksiyonları da gösteren bir yöntemdir.

Bu çalışmada bölgemizde görülen çocukluk ağı lenfomalarında immünohistokimyasal ve in situ hibridizasyon yöntemleri kullanılarak EBV insidansının araştırılması ve in situ hibridizasyon yönteminin bölümümüzde kullanıma açılması planlanmaktadır.

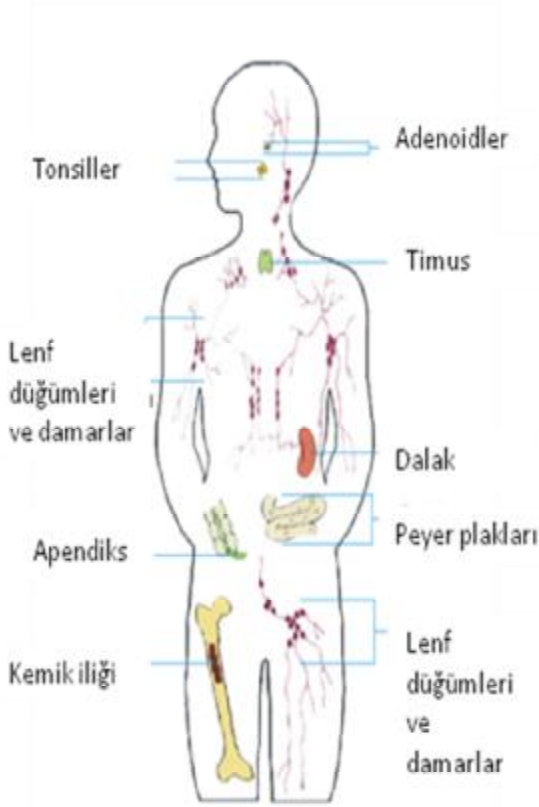
2.GENEL BİLGİLER

2.1 LENF NODÜLÜ ANATOMİSİ

Vücutta lenfoid dokular; primer, sekonder ve tersiyer lenfoid organlar olarak gruplandırılabilir. Primer lenfoid organ olan kemik iliği ve timus; nonfonksiyonel prekürsörleri ve fonksiyonel olarak matür ancak uyarılmamış lenfositleri oluştururlar. Lenf nodülleri, dalak, Peyer plakları gibi sekonder lenfoid organlar sekonder lenfoid diferansiyasyonun olduğu bölgelerdir. Bu organlarda ekzojen antijenik uyarıya karşı antijen spesifik B ve T lenfositlerin proliferasyonu ve diferansiyasyonu gerçekleşir. Tersiyer lenfoid organlar (deri, solunum sistemi veya üreme sistemi gibi) normalde az sayıda lenfoid eleman bulunduran ancak antijen ile uyarıldığında lenfositlerin toplandığı bölgelerdir.¹ Buralarda daha önceden stimüle olmuş bellek ve efektör prekürsör hücreler yeniden stimüle edilebilirler ve bunun sonucunda klonal gelişme meydana gelebilir.

2.1.1 Makroskopik anatomi:

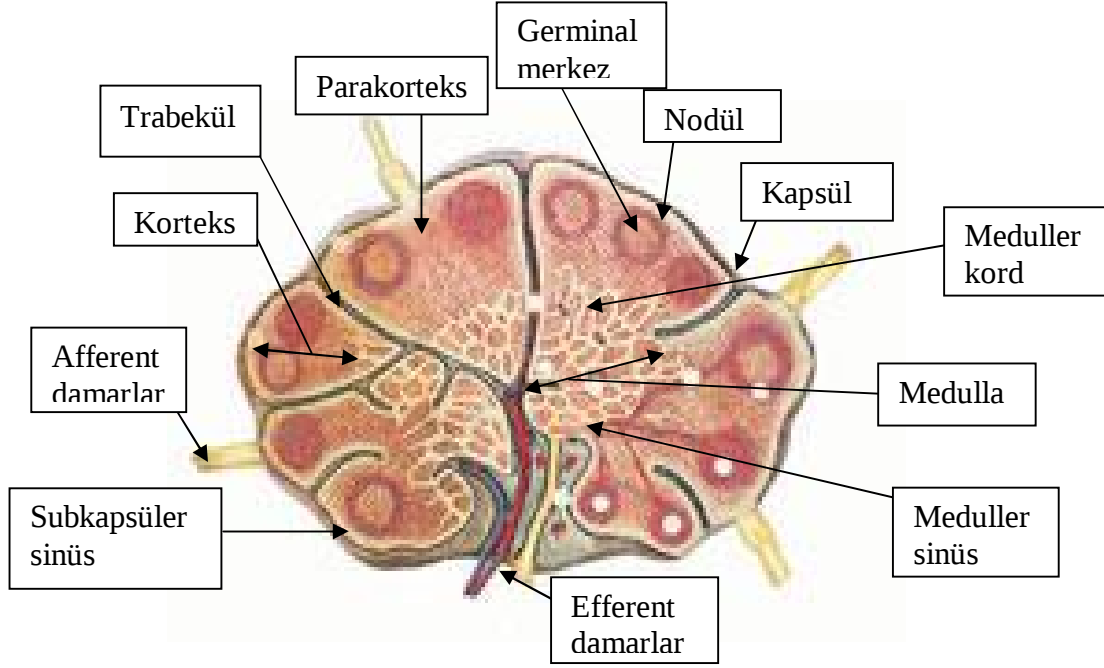
Lenf nodülleri genellikle oval, kapsüllü lenforetiküler dokulardır. Birkaç milimetreden bir santimetreye kadar değişen çaplarda olabilirler ve lenfatikler boyunca yerleşirler. Ekstremitedeki major damarların çevresi, retroperiton, mezenter, mediasten ve boyun ana yerleşim alanlarıdır. Ayrıca subkutan doku, organ hilusları ve tükrük bezleri gibi diğer başka lokalizasyonlarda da bulunabilirler. Ayrıca belli lokalizasyonlardaki lenf nodüllerinin bazı özellikleri vardır, örn: aksiller lenf nodüllerinde yağlanma, inguinal lenf



Şekil1: Lenfatik sistem²

nodüllerinde fibrozis ve mediastinal lenf nodüllerinde pigmentasyon görülebilir.¹

2.1.2 Mikroskopik anatomi:



Şekil 2: Lenf nodunun şematik görünümü⁴

Korteks: Kapsülün hemen altında bulunan primer ve sekonder lenfoid follikülleri içeren kısımdır. Primer folliküller küçük yuvarlak şekilli, resirkülasyon gösterebilen küçük lenfositlerden oluşur ve bu folliküller antijenik stimülasyon ile karşılaştıklarında sekonder folliküllere dönüşür. Sekonder folliküllerin germinal merkez adı verilen iç kısmında sentrosit, sentroblast, dentritik hücreler ile non lenfoid retikülüm hücreleri olarak adlandırılan makrofajlar bulunur. Germinal merkezler B lenfosit bölgeleridir ve antijene bağımlı B lenfosit çoğalmasını sağlarlar. Ayrıca burada B bellek lenfositleri ile antikor yapan plazma hücre prekürsörleri de bulunur. B lenfositlere antijen sunma görevini folliküler dentritik hücreler yaparlar. Germinal merkezi sırasıyla mantle zon ve marjinal zon çevreler.³

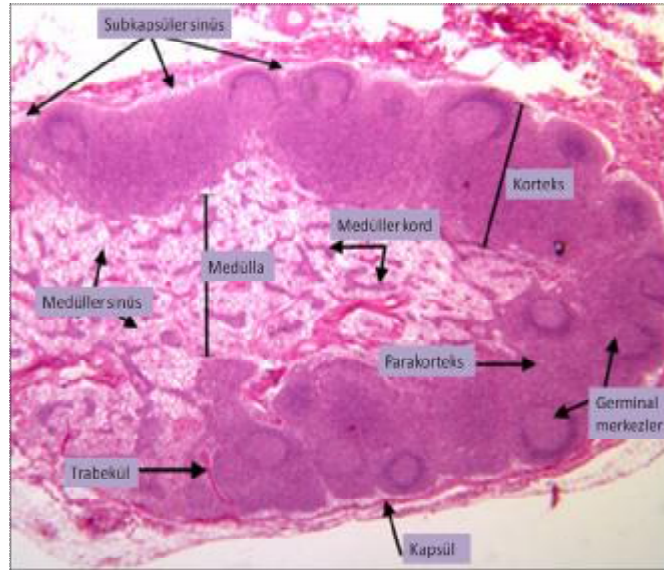
Parakorteks: B hücre follikülleri ve medulla arasındaki lenfoid doku T hücrelerden zengindir ve parakorteks olarak adlandırılır.⁵ Yapısal olarak korteksin devamı gibidir. Oldukça az hücrelidir ve folliküler yapı içermez. Bu bölge antijene

spesifik ve bellek T lenfositleri ile plazmasitoid T lenfositlerin bulunduğu hücresel immün cevabın majör bölgesidir.³

Medüller kordlar: Korteks ve parakorteksin merkezinde bulunup hilusa doğru uzanırlar. Folliküllere ek olarak, B hücreleri özellikle plazma hücreleri medüller kordlarda da ağırlıklı olarak bulunurlar.¹

Sinüsler: Afferent lenfatikler subkapsüler sinüse girer ve radial sinüsler vasıtasıyla medüller sinüse bağlanırlar. Bu radial sinüsler trabeküllere paralel seyrederek ve bu nedenle trabeküler sinüsler olarak da adlandırılırlar.¹ Sinüsler retiküler hücrelerin ve liflerin oluşturduğu bir dokudur. Burada fagositik sistemin mononükleer hücreleri bulunur.³

Kemik iliği ve timüsten göç eden uyarılmamış B ve T hücreleri tercihen sekonder lenfoid organlarda lokalize olurlar. Antijen, sekonder lenfoid organlardan birinde yoğunlaştığında, antijen-spesifik lenfositler ve bir dizi kompleks olay sonucu bellek ve efektör hücreler, farklı migratuar özellikler gösterirler.¹



Şekil 3: Lenf nodülünün ışık mikroskopik görünümü⁶

Lenfositler iki fonksiyonel seriden oluşur, T-veya timus kontrollü hücreler ve B-veya bursal-eşdeğer/kemik iliği üretilen hücreler. T ve B hücrelerinin fonksiyonları tabloda gösterilmiştir (Tablo 1).⁷⁻⁸ Bu hücrelerin fonksiyonları immün sistemde birbirine bağlı etki gösterir. B hücreleri antikor üretirken T hücreleri bu sürecin esas elemanlarıdır. B hücreleri büyük miktarlarda (yaklaşık 2000 molekül/saniye) protein

üretirler. B lenfositlerin aksine T hücreleri çok daha heterojen fonksiyonlara sahiptirler. Bunlar, B hücrelerinin antikor yapımına yardım etmek (T helper hücreleri), virüslerle enfekte hücreleri öldürmek (sitotoksik veya öldürücü T hücreleri) ve lenfokinler, interlökinler, interferonlar olarak adlandırılan vücuttaki pek çok hücreyi etkileşen mediyatörlerin üretimine yardım etmek gibi fonksiyonlardır.⁹

Tablo 1: T ve B lenfositlerin fonksiyonları

B lenfositler	T lenfositler
Antikor sentezi	Antikor yapımına yardım ve diğer T hücrelere yanıt
Antikor salınımı	Lenfokin üretimi
Sitokin üretimi	Sitotoksikite
Antijen prezentasyonu	Süpresyon
	Antijen prezentasyonu

2.2 LENFOMA TARİHÇESİ VE SINIFLANDIRMALAR

Lenfomalar, lenforetiküler sisteme ait lenfosit, histiyosit, bunların prekürsörleri ve bunlardan gelişen hücrelerin proliferasyonu ile karakterize malign neoplazilerdir. ‘‘Lenfoma’’ terimi ilk kez 1858’de Virchow tarafından kullanılmıştır. Virchow daha sonra lenforetiküler sistemin ‘‘lenfosarkomu’’ adı altında malign bir tümör tariflemiştir.¹⁰ Bu grubun bir üyesi olan Non-Hodgkin lenfoma (NHL) geniş bir spektrumu içine almaktadır. Daha sonraları NHL ile Hodgkin lenfoma altta yatan biyoloji, patoloji ve tedavi anlamında farklı lezyon grupları olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Bu nedenle NHL’ları subgruplarına ayırmak amacı ile günümüze kadar çeşitli sınıflandırmalar ortaya çıkmıştır. İlk sınıflandırma Rappaport tarafından yapılmıştır (Tablo 2). Bu sınıflandırma hücrelerin mikroskopik özelliklerine göre yapılmıştır.¹¹

Tablo 2: Rappaport sınıflaması

Nodüler Lenfomalar	Diffüz Lenfomalar
Lenfositik, kötü diferansiye	Lenfositik, iyi diferansiye
Karışık lenfositik-histiyositik	Lenfositik, intermediate diferansiye
Histiyositik	Lenfositik, kötü diferansiye
	Karışık lenfositik-histiyositik
	Undifferansiye , Burkitt tip
	Undifferansiye , non-Burkitt tip
	Histiyositik
	Lenfoblastik

Daha sonraki yıllarda Karl Lennert tarafından Almanya-Kiel’de yapılan, 1988’de güncelleştirilen ve Avrupa’da çok kabul gören Kiel sınıflamasında lenfomaların gelişim paternlerinden çok hücreli içeriği ve lenfositik diferansiyasyon derecesi dikkate alınmıştır (Tablo 3).^{12,13} Bu sınıflandırma lenfomaların nodüler ya da diffüz olmasının önemli bir prognostik faktör olduğuna inanan Amerikalı otörler tarafından çok kabul görmemiştir. Nodüler lenfomaların daha iyi prognozlu olması ve Amerika Birleşik Devletler’inde daha sık görülmesi nedeniyle, Amerikalı patoloğ ve klinik onkologlar 1982 yılında lenfomaları düşük, orta ve yüksek dereceli şeklinde üç ana grupta toplayan “Working Formulation (WF)” adı verilen yeni bir sınıflama yapmışlardır. Bu sınıflama, lenfomaların hem gelişim paternine, hem de hücre morfolojilerine göre yapılmıştır (Tablo 4).¹⁴

Tablo 3: Kiel Sınıflaması

B hücre li lenfoma	T hücreli Lenfoma
Düşük Dereceli	
Lenfositik	lenfositik
KLL	KLL
Hair cell Lösemi	Küçük serebriform
Lenfoplazmasitoid/sitik	Lenfoepiteloid (Lennert)
Plazmasitik	Angioimmünoblastik
Sentrositik	T -zone
Sentroblastik-sentrositik	Pleomorfik, küçük hücreli
Yüksek Dereceli	
Sentroblastik	Pleomorfik, orta –büyük hücreli
İmmünoblastik	İmmünoblastik
Lenfoblastik	Lenfoblastik
Burkitt Lenfoma	
Anaplastik büyük hücreli (Ki-1⁺)	Anaplastik büyük hücreli (Ki-1⁺)

KLL: Kronik lenfositik lösemi

WF sınıflaması neoplastik lenfoid hücrelerin immünofenotipik özelliklerini göz ardı ettiğinden tartışmalara neden olmuştur. İmmünofenotipik ve hatta son yıllarda moleküler genetik özellikler kullanılarak lenfomaların değişik alt tipleri tanımlanmıştır. Bu nedenle 1994 yılında Uluslararası Lenfoma Çalışma Grubu, daha önce literatürde bildirilmiş olan lenfoma tipleriyle birlikte yeni antiteleri de içine alan yeni bir sınıflama sunmuştur. Bu yeni sınıflamaya REAL (Revised European-American Lymphoma) adı verilmiştir (Tablo 5).¹⁵

Tablo 4: Working Formulation sınıflaması

Düşük grade

1. Malign lenfoma, küçük lenfositik
 - KLL ile uyumlu
 - Plazmasitoid
2. Malign lenfoma, folliküler, küçük çentikli hücre hakim tip
 - Diffüz
 - Sklerozis
3. Malign lenfoma, folliküler, küçük çentikli ve büyük hücreli karışık tip
 - Diffüz
 - Sklerozis

Intermediate grade

4. Malign lenfoma, folliküler, büyük hücre hakim tip
 - Diffüz
 - Sklerozis
5. Malign lenfoma, diffüz, küçük çentikli hücre hakim tip
 - Sklerozis
6. Malign lenfoma, diffüz, küçük çentikli ve büyük hücreli karışık tip
 - Sklerozis
 - Epiteloid hücre komponenti
7. Malign lenfoma, diffüz, büyük hücreli tip
 - Çentikli
 - Çentiksiz
 - Sklerozis

High grade

8. Malign lenfoma, büyük hücreli tip
 - İmmunoblastik
 - Plazmositoid
 - Şeffaf hücreli
 - Polimorfik
9. Malign lenfoma, lenfoblastik
 - Çentikli
 - Çentiksiz
10. Malign lenfoma, küçük çentikli hücreli
 - Burkitt
 - Folliküler

Tablo 5: REAL Sınıflaması

B hücreli lenfomalar

1. Prekürsör B hücreli lenfoma

Prekürsör B lenfoblastik lösemi/lenfoma

2. Periferik B hücreli lenfomalar

B hücreli kronik lenfositik lösemi/prolenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma

Lenfoplazmositoid lenfoma

Mantle hücreli lenfoma

Folikül merkez hücreli lenfoma, folliküler

Marjinal zon B hücreli lenfoma

- Ekstra nodal (MALT tip)

-Nodal

Hairy cell lösemi

Plazma hücreli myelom

Diffüz büyük B hücreli lenfoma

-Primer mediastinal (timik) B hücreli lenfoma

Burkitt lenfoma

Yüksek dereceli B hücreli lenfoma, Burkitt benzeri

T hücreli ve NK hücreli lenfomalar

Hodgkin hastalığı

REAL sınıflamasının önceki sınıflamalardan farkı sadece bir hastalık gruplandırması değil, aynı zamanda tüm lenfoma antitelerinin bir derlemesi niteliğini taşımasıdır. Burada neoplaziler biyolojik davranışlarının benzerliklerine göre

gruplandırılmamış, morfolojik, immünofenotipik ve genetik özelliklerine ve normal hücre karşılıklarına göre ayrı hastalıklar olarak listelenmişlerdir. Bunu takiben Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2001 yılında non-hodgkin lenfomalar için yeni bir sınıflama önermiştir. WHO sınıflaması 2008 yılında tekrar revize edilmiştir.¹⁶⁻¹⁹ WHO sınıflamasında tüm NHL'ler, B hücreli ve T hücreli olmak üzere iki ana grupta toplanmakta ve bu gruplar da kendi aralarında prekürsör (öncü) hücreli ve periferik (matür) hücreli neoplaziler olarak ayrılmaktadır (Tablo 6).^{18,19}

Lenfomalar çocukluk yaş grubunda görülen tüm malign hastalıkların yaklaşık % 10'nunu oluşturmaktadır. Çocukluk çağı kanserlerinde birinci sırada “akut lösemiler”, ikinci sırada özellikle gelişmiş ülkelerde “santral sinir sistemi” tümörleri ve sonra da “malign lenfomalar” yer almaktadır. Ancak ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde ikinci sırada “malign lenfomalar” bulunmaktadır ve bilindiği gibi Hodgkin lenfoma ve Non Hodgkin lenfoma olarak iki gruba ayrılmaktadır.²⁰⁻²²

2.3 HODGKİN LENFOMA

Hodgkin lenfoma (HL) klinik olarak agresif ama tedavi ile sağ kalım oranları yüksek; malign lenfoma grubunda kabul edilen heterojen bir hastalıktır.²³ Hodgkin ve Reed-Sternberg Hücrelerinin (HRS) orijininin lenfoid kökenli olduğunun saptanması nedeniyle Hodgkin Hastalığı olan adlandırma yerini HL'ya bırakmıştır. Genellikle lenf düğümlerinde ve en sık servikal bölgede ve çoğunlukla genç erişkinlerde gözlenmektedir. Etiyopatogenezinin açıklanmasında önemli gelişmeler olmasına karşın belirsizlikler hala sürmektedir. Enfeksiyon ile ilişkisine yönelik epidemiyolojik, klinik, ve histopatolojik kesin bulgular vardır.²³⁻²⁹ Epstein-Barr virüsünün (EBV) rolü serolojik çalışmalarda ve biyopsi materyallerinde sıklıkla bulunan EBV genomuyla desteklenir. EBV-HL ilişkisi bilinen bir konu olmasına karşın EBV'nün hastalığın gelişimindeki rolü ve prognostik önemi tartışmalıdır.

On yaş altında tanı alan hastalar erkek ağırlıklı iken adölesan dönemde cinsiyet insidansları eşittir. Konjenital veya edinisel immün yetersizlik HL gelişme riskini arttırmaktadır. Genetik predispozisyon veya aynı etiyolojik ajana sıklıkla maruziyet ikizlerde ve birinci derece akrabalarda riski açık olarak 3 ile 7 kat arttırdığı gösterilmiştir.

Tablo 6: WHO sınıflaması

I. Prekürsör lenfoid neoplaziler

Prekürsör B lenfoblastik lösemi/ lenfoma

Prekürsör T lenfoblastik lösemi/ lenfoma

II. Matür B hücreli neoplaziler

Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma

B-hücreli prolenfositik lösemi

Lenfoplazmasitik lenfoma

Splenik B hücreli marjinal zon lenfoma

Hairy cell lösemi

Ağır zincir hastalıkları

Plazma hücreli myelom/plazmasitoma

Kemiğin soliter plazmasitomu

Ekstraosseöz plazmasitom

Ekstranodal marjinal zone lenfoma (MALT lenfoma)

Nodal marjinal zon lenfoma

Pediyatrik nodal marjinal zon lenfoma

Foliküler lenfoma

Pediyatrik foliküler lenfoma

Primer kutanöz follikül merkez lenfoma

Mantle hücreli lenfoma

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL)

T hücreli/histiyositten zengin büyük B hücreli lenfoma

Santral sinir sisteminin primer DBBHL'ı

Primer kutanöz DBBHL, ayak tipi

Yaşlıların EBV pozitif DBBHL

Kronik inflamasyon ile ilişkili Diffüz büyük B hücreli lenfoma

Lenfomatoid granülomatosis

Primer mediastinal (timik) büyük B hücreli lenfoma

İntravasküler büyük B hücreli lenfoma

ALK pozitif büyük B hücreli lenfoma

Plazmablastik lenfoma

HHV-8 ile ilişkili Multisentrik Castleman hastalığı kaynaklı büyük B hücreli lenfoma

Primer efüzyon lenfoması

Burkitt lenfoma

III. Matür T-hücreli ve Naturel Killer hücreli neoplaziler

T hücreli prolenfositik lösemi

T-hücreli büyük granüler lenfositik lösemi

Agressif NK- hücreli lösemi

Çocukluk çağıının sistemik EBV (+) T hücreli lenfoproliferatif hastalık

Hydroa vacciniforme benzeri lenfoma

Erişkin T hücreli lenfoma/lösemi

Ekstranodal NK/T-hücreli lenfoma, nasal tip

Enteropati ilişkili T-hücreli lenfoma

Hepatosplenik T-hücreli lenfoma

Subkutanöz pannikülitis-benzeri T-hücreli lenfoma

Mikozis fungoides

Sézary sendromu

Primer kutanöz CD 30 (+) T hücreli lenfoproliferatif hastalıklar

Lenfomatoid papulozis

Primer kutanöz anaplastik büyük hücreli, lenfoma

Primer kutanöz gamma-delta T hücreli lenfoma

Periferik T hücreli lenfoma, NOS

Angioimmunoblastik T hücreli lenfoma

Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK (+)

Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK (-)

IV. Hodgkin lenfoma

Nodular lenfosit baskın Hodgkin lenfoma

Klasik Hodgkin lenfoma

- Nodular sklerozan Hodgkin lenfoma
- Lenfosit zengin Klasik Hodgkin lenfoma
- Mikst sellüler Hodgkin lenfoma
- Lenfosit fakir Hodgkin lenfoma

Gelişmekte olan ülkelerde 15 yaş öncesi olguların daha sık olduğu bildirilmektedir.³⁰

HL, biyolojik ve klinik özellikleri ile iki farklı hastalık grubuna ayrılmıştır. Nodüler Lenfosit Baskın HL ve klasik HL, bu grupların klinik özellikleri, davranışları, morfolojileri; neoplastik hücrelerin, immunfenotip ve immunglobulin ekspresyonları ve zemindeki hücrelerin kompozisyonları farklıdır (Tablo 7). Klasik HL alt tiplerinde ise immunfenotipler ve genetik özellikler aynıdır, ancak tutulum yeri, büyüme özellikleri, klinik özellikler, fibrozis varlığı, zemindeki hücre kompozisyonu, HRS hücrelerinin sayısı ve atipisi farklılıklar göstermektedir.^{19,31-35}

Tablo 7: Hodgkin Lenfoma Sınıflaması (WHO Sınıflaması)

1. Nodüler Lenfosit Baskın HL (NLBHL)
2. Klasik HL
 - a. Nodüler Sklerozan Klasik HL (NSHL)
 - b. Mikst Sellüler Klasik HL (MSHL)
 - c. Lenfosit Zengin Klasik HL
 - d. Lenfosit Fakir Klasik HL

2.3.1 Nodüler Lenfosit Baskın HL (NLBHL)

Tüm HL'lerin % 5'ini kapsar. Her yaş grubunda görülebilmekle birlikte çocuklara oranla erişkinlerde ve erkeklerde daha sıktır. Hastalar lokalize, persistan lenf nodu büyümesi ile başvururlar. Diğer tiplere kıyasla oldukça iyi bir prognoza sahiptir ve geç relaplara daha sık rastlanır. Bu olgularda B hücreli lenfomaya dönüşüm veya B hücreli lenfoma ile birliktelik dikkat çekicidir. Diffüz alanların da bulunabileceği nodüler paterne sahiptir. Nadiren saf diffüz paternin bulunduğu olgular vardır. Neoplastik hücreler lenfosit predominant (LP) ya da "popcorn" hücreleri olarak adlandırılan B lenfosit kökenli hücrelerdir. Klasik HRS hücreleri yoktur. Zeminde küçük lenfositler hakimdir, epitelooid histiyosit kümeleri bulunabilir. Neoplastik hücreler immün fenotipik olarak CD19, CD45, CD20, CD22, CD79a pozitif olup CD30, CD15 negatiftir.^{19,36-41} B lenfosit fenotipindeki atipik LP hücreleri çevresinde rozet oluşturacak şekilde Pan-T antijenleri (CD3, CD43, CD45RO) ve daha az oranda CD 57

(+) reaktif T lenfositlerin bulunuşu tipiktir. Latent EBV enfeksiyonu LP hücrelerinde hemen hiç görülmez, fakat zemin popülasyonundaki lenfositlerde bulunabilir. EBV'nin transformasyonda rolü yoktur.³⁶

2.3.2 Klasik HL

Küçük lenfositler, eozinofiller, nötrofiller, histiyositler, plazma hücreleri, fibroblastlar ve kollajen fibrillerinden oluşan mikst bir zeminde mononükleer Hodgkin hücreleri ile multinükleer Reed Sternberg (HRS) hücrelerini içeren bir monoklonal lenfoid neoplazidir.

EBV pozitif RS hücreleri EBER probuyla yapılan in situ hibridizasyon ile klasik HL olgularının yaklaşık % 40-50'sinde bulunmuş ve EBV pozitif hücrelerin monoklonal olduğu, dolayısıyla EBV enfeksiyonunun klonal hücre proliferasyonundan önce gerçekleştiği tesbit edilmiştir. Bu nedenle klasik HL'nin patogenezinde EBV sorumlu tutulmaktadır. Gelişmekte olan bölgelerde ve HIV ile enfekte bireylerde EBV enfeksiyonunun prevalansı % 100'e ulaşmaktadır.^{42,43-45}

Makroskobik olarak lenf nodülleri büyümüş, kapsüllü, lastik sertliğinde ve kesit yüzü balıketi görünümündedir.

Mikroskobik olarak lenf nodülünün normal yapısını bozan yoğun inflamatuvar bir zeminde değişken sayıda HRS hücreleri izlenir. Ancak RS benzeri hücreler geniş bir hastalık spektrumunda da karşımıza çıkabildiği için yalnızca RS hücrelerinin ayırt edilmesi yeterli değildir. RS hücrelerinin, alt tipler için tanımlanan hücre popülasyonu içinde yer alması ve gerek HRS hücrelerinin, gerekse zemin popülasyonunun uygun immünofenotipik özellikler göstermeleri tartışmasız tanı kriterleridir.

HL'de nonneoplastik hücrelerin neoplastik hücre komponentine hücresel immün yanıt olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Reaktif hücresel infiltrasyonun içeriği histolojik alt tipe göre değişkenlik gösterir. Lenfositlerin çoğu yuvarlak düzgün nükleer kontürlere sahiptir. Ayrıca değişken sayılarda immünoblastlar, plazma hücreleri, nötrofiller ve özellikle eosinofiller, fibroblastlar, histiyositler, foliküler dendritik hücreler ve iri transforme hücreler izlenir. Bu hücreler NSHL ve MSHL için karakteristiktir. Eosinofiller bazen eosinofilik mikroabseler oluşturacak kadar yoğundur. Nekroz bulunabilir ve nötrofiller sıklıkla nekroz odaklarını çevreler. HL olgularında tutulum gösteren ya da göstermeyen lenf nodüllerinde bazen parankimde rastgele

dağılım gösteren epitelioid hücre granülomları izlenebilir. Epitelioid histiyositlerin yüksek oranda olduğu HL olguları MSHL olarak tanımlanırlar.⁴⁶ Bunun dışında fibrozis, Castleman hastalığı benzeri değişiklikler ve florid reaktif foliküler hiperplazi eşlik edebilir. Klasik HL’de interfoliküler ve perifoliküler tutulum sıktır.

RS hücreleri HL’nin patognomonik özelliği olarak kabul edilir. Klasik diagnostik RS hücreleri büyük, geniş ve hafif bazofilik sitoplazmalı, en az iki nükleer lob ya da nukleus içeren hücrelerdir. Nükleuslar iri, genellikle yuvarlak kontürlü olup, nükleer membran kalın, kromatin soluktur. Nükleus genellikle tek, belirgin, nükleer inklüzyonu andıran, nükleusun yaklaşık dörtte biri boyutlara ulaşan (eritrositten daha büyük), sıklıkla halo ile çevrili asidofilik nükleolus içerir. Aynı morfolojik özelliklere sahip mononükleer RS hücre varyantları Hodgkin hücreleri olarak adlandırılır.

Bazı HRS hücrelerinin sitoplazmaları kondanse, koyu eosinofilik, nükleus detayları kaybolmuş ve piknotik olabilir ve bu dejenere, nekrobiyotik ya da apoptotik varyantlar mumifiye hücreler olarak adlandırılırlar.

Klasik HRS hücreleri olguların yaklaşık % 89-100’ünde CD30 (Ki-1/Ber-H2), % 65-90’ında CD15 (Leu-M1) pozitifdir. CD15 ve CD30 boyanma paterni hücre membranı ve paranükleer globül tarzında bir Golgi zon boyanması şeklindedir. CD15 ve CD30 ile boyanan kesitler dikkatle taranmalıdır, çünkü çoğu olguda CD15 pozitifliği neoplastik hücrelerin az bir kısmına sınırlı olabilir. CD15 bir myelomonositik belirleyici olduğu için polimorf nüveli lökositlerin granüllerini boyar ve iç kontrol olarak değerlendirmeyi sağlar. CD15 negatifliğinin tedaviye yanıt, relapslar ve yaşam süresi açısından önemli bir negatif prognostik faktör olduğu bildirilmiştir.⁴⁷

Olguların yaklaşık % 30-40’ında CD20 pozitif bulunabilir, ancak çoğunlukla boyanma yoğunluğu değişken olmak kaydıyla neoplastik hücrelerin yalnızca küçük bir grubunda görülür.^{48,49} CD20 pozitifliği, inflamatuvar zemindeki küçük B lenfositlerin boyanmasından daha zayıftır.⁵⁰ % 95 hastada HRS hücrelerinin B hücre natürü B hücre spesifik aktivatör proteini olan PAX5/BSAP ekspresyonu ile gösterilebilir. HRS hücrelerindeki PAX5 boyanması sıklıkla reaktif B lenfositlerden daha zayıftır.¹⁹ B hücre ilişkili antijenlerden CD79a ise çok daha seyrek olarak, yaklaşık olguların % 20’ye yakın oranında pozitif bulunmaktadır.⁵¹ Yine bir lenfosit aktivasyon antijeni olan EMA ekspresyonu olguların % 5-10’undan azına sınırlı ve çoğunlukla soluktur, ancak ayırıcı tanıda yardımcı olmasına karşı klasik HL tanısını ekarte ettirmez.^{52,53} Tümör hücreleri

genellikle vimentin pozitiftir.⁵⁰ Klasik HL'de zemin lenfosit popülasyonu genellikle CD4 pozitif T-helper hücre fenotipindedir.^{52,54} TIA1 pozitif sitolitik hücreler, CD57 pozitif NK hücrelerden daha fazla sayıdadır.⁵⁰ EBV pozitif olgular latent membran proteini (LMP1) eksprese ederler, ancak EBNA2 negatiftir. Histolojik alt tiplere ve epidemiyolojik faktörlere bağlı olarak EBV değişken pozitiflik gösterir. EBV, mikst sellüler HL'de % 75 ile en yüksek, nodüler sklerozan HL'de ise % 10-40 ile en düşük insidansı gösterir ve bazı antitelardan ayırıcı tanıda EBV pozitifliği değerli olabilir.^{19,55}

2.3.2.1 Nodüler Sklerozan Klasik HL (NSHL)

Gelişmiş ülkelerde ve genç kadınlarda en sık görülen tiptir. Çoğunlukla mediastinal, servikal ve supraklavikular lenf nodülleri ve çevre yumuşak doku tutulumu izlenir.

NSHL, nodüler patern, kollagen bantlar ve laküner tip RS hücreleriyle karakterli, tanım olarak kollajen bantların en azından bir nodülü sardığı bir klasik HL alt tipidir. Hücresel içerik ile kollajen bantların miktarı olgudan olguya, alandan alana değişkendir. Tanım olarak fibroblastlardan fakir kalın kollajen bantlar en az bir nodülü sarmalıdır ve lenf nodülü kapsülü de genellikle kalınlaşmıştır. NSHL'deki kollajen bantlar polarize ışıpta birefrejans veren paralel demetler tarzında uzanır. Diffüz alanların bulunması ve tipik NSHL histolojisinin lenf nodülünün bir alanına sınırlı olması tanıyı değiştirmemelidir. Retikülin boyaması fibrozisle ayrılan sellüler nodülleri belirginleştirir. Nadiren tüm lenf nodülü spontan sklerozise gidebilir.

Bu alt tipin HRS hücreleri, multilobe nukleus ve daha belirsiz küçük nukleoluslar ve sitoplazmik retraksiyon gösteren laküner hücrelerdir. Genellikle tipik diagnostik RS hücreleri de bulunur, ancak sayıları olgudan olguya, alandan alana değişir. Zemin nonneoplastik hücre popülasyonu lenfositler, histiyositler, plazma hücreleri, eosinofiller ve nötrofilleri içerir. Nekroz sık olarak izlenir ve nekrotik odaklar sıklıkla palizatlanma yapan histiyositlerle sarıdır. Bu görünüm granülom yapısını andırabilir. Neoplastik hücreler genellikle nekroz alanları çevresinde yoğunlaşma ve koheziv kümeler yapma eğilimindedir. Eosinofilik abse oluşumu görülebilir.

Nadir kollajen bant içeren, laküner hücrelerin yoğun olduğu durumda NSHL'in sellüler fazı, sklerozun aşırı, sellülaritenin düşük olduğu durumda da NSHL'nin fibrotik fazı ya da fibroblastik varyant tanımı yapılabilir.⁵⁶

Laküner hücreler ve HRS hücreleri lenfoid nodüllerde tek tek dağılım gösterebildikleri gibi, sellüler kümelenmeler yaparak nodüllerdeki nekrotik odakları çevreleyebilirler. Bu kümeler çok belirgin olduğunda sinsityal varyant tanımı kullanılabilir. Olguların % 5'inden azını kapsayan bu olgularda çok sayıda eozinofiller, daha az oranda da nötrofiller görülebilir. Sinsityal varyant, metastatik karsinom ya da melanom izlenimi veren, sellüler faz NSHL'nin bir ucudur.⁵⁷

Derecelendirme:

NSHL olguları neoplastik ve zemin hücrelerinin içeriğine göre lenfositten zengin, mikst sellüler veya lenfositten fakir morfoloji gösterir. British National Lymphomas Investigation (BNLI) tarafından NSHL için geliştirilen derecelendirme sistemine göre, nodüllerdeki RS hücrelerinin sayı ve atipisine dayanarak olgular derece 1 ve 2 olarak ikiye ayrılmaktadır.⁵⁸⁻⁶⁰ Derece 1'de nodüllerin % 75 ve daha fazlası lenfositten zengin, mikst sellüler ya da fibrohistiyositik zeminde dağılmış RS hücreleri içerir. Derece 2'de sellüler nodüllerin % 25'inden fazlasında neoplastik hücrelerin üniform ya da anaplastik oluşundan bağımsız olarak lenfositten fakir morfoloji izlenir veya lenfositten fakir morfoloji olmaksızın çok sayıda bizar ve ileri derecede anaplastik görünümlü laküner hücreler ve RS hücreleri sayıca belirgin olarak artmış x40'lık büyütmeyi dolduran hücre tabakaları oluşturmuşlardır ya da sellüler nodüllerin % 80 veya daha fazlası LFTHL'nin fibrohistiyositik varyantı şeklinde tanımlanan bir görünüme (çok sayıda histiyositler ve fibroblastlar, az sayıda laküner ya da RS hücreleri) sahiptir.⁵⁸⁻⁶⁰ Olguların % 75-85'i derece 1, % 15-25'i derece 2'dir. 2008 WHO sınıflamasında NSHL'de rutin klinik amaçlarla derecelendirme gerekmediği belirtilmektedir, ancak araştırma amacıyla protokol çalışmalarında kullanılmaktadır.^{61,62} İmmünofenotipik olarak tümör hücreleri klasik HL ile aynı özellikleri taşırlar.

2.3.2.2 Mikst Sellüler Klasik HL (MSHL)

MSHL, diffüz ya da bantlar oluşturan sklerozan fibrozis olmaksızın hafif nodüler, mikst inflamatuvar zeminde dağılmış klasik HRS hücreleriyle karakterli bir klasik HL alt tipidir. İnce bir interstisyel fibrozis bulunabilir.⁴⁶

Lenfositten zengin ve fakir tip arasında bir kategoridir. Görülme sıklığı açısından NSHL'yi izler ve tüm olguların % 30'unu oluşturur. Erkeklerde görülme sıklığı daha fazladır. Bazen fokal ya da interfoliküler büyüme paterni görülebilsede,

lenf nodülünün normal yapısını genellikle tamamıyla ortadan kaldıran diffüz bir infiltrasyon söz konusudur. Orta derecede düzensiz interstisyel fibrozis bulunabilir, ancak kollagen bant ve nodül oluşumu görülmez. HRS hücreleri hemen her küçük büyütme alanında ayırt edilecek kadar belirgin ve tipik görünümündedir. Zemin hücreleri değişken oranlarda lenfositler, eosinofiller, nötrofiller, histiyositler ve plazma hücrelerini içeren mikst inflamatuvar yapıdadır. Histiyositler belirgin epitelioid diferansiyasyon gösterebilirler ve granülom benzeri kümeler oluşturabilirler. Nadiren fokal nekroz odakları ve sekonder fibrozis görülebilir.¹⁹ Birçok çalışmada mikst sellüler olgularda nodüler sklerozan olgulara göre daha fazla EBV ilişkisi saptanmıştır.⁴² İmmünofenotipi klasik HL ile aynı özellikler taşır.

2.3.2.3 Lenfositten Zengin Klasik HL (LZHL)

HL vakalarının % 5'ini oluşturan bu alt tip, sınırları belirgin olmayan nodüller içerisinde çok sayıda matür görünümlü küçük lenfosit ve arada değişik miktarlarda histiyositlerin varlığı ile karakterizedir. Çoğu hasta izole servikal ya da aksiller lenfadenopati ile başvurur.¹⁹

LZHL, sıklıkla nodüler, bazen de diffüz, küçük lenfositlerden oluşan sellüler zeminde dağılım gösteren klasik HRS hücreleriyle karakterli bir klasik HL alt tipidir.^{15,36,63} Zeminde plazma hücreleri, nötrofiller ve eosinofiller bulunmaz.

Nodüler varyantın nodülleri tutulum gösteren alanı hemen tamamıyla kaplar, dolayısıyla tutulum alanlarında nodüller arasındaki T zonu incilir ya da tamamen ortadan kalkar. Nodüller, genişlemiş mantle zon lenfositlerinden oluşur ve gevşek bir CD21 pozitif foliküler dendritik hücre ağı ve ekzantrik yerleşim gösteren, iyi sınırlı küçük, atrofik ya da regrese germinal merkezler ile karakterli makronodüler paterne sahiptir.³⁷ Diagnostik klasik ve laküner HRS hücreleri genellikle genişlemiş “mantle” zon içerisinde veya dış sınırları ile interfoliküler bölge arasında yer alır. Bu infiltrasyon paterni “folliküler” HL veya nodüler LZHL tanımını almıştır.⁶³ Nodüllerdeki küçük lenfositler IgM ve IgD pozitif, “mantle” hücre fenotipindedir. Plazma hücreleri, eosinofiller ve/veya nötrofiller LZHL’de genellikle bulunmaz, bulunduğu ise az sayıdadır. Diffüz olgularda ise hücresel zeminde küçük lenfositler ile bazen epitelioid hücre özellikleri gösterebilen çok sayıda histiyosit izlenir.

Zeminde CD57 pozitif T hücreler bulunabilir, ancak RS hücreleri çevresinde rozetleşme görülmez. Diffüz paternde ise zemin lenfositlerin hemen hepsi T hücre tipindedir.¹⁶

2.3.2.4 Lenfositten Fakir Klasik HL (LFHL)

HL olgularının %1-5'ini oluşturur. Genellikle ileri yaşlarda ve B bulguları ile ortaya çıkar. Klinik olarak en agresif gruptur. LFHL, HRS hücrelerinden zengin ve/veya nonneoplastik lenfositlerin az olduğu diffüz paternde bir infiltrasyonla karakterli klasik HL alt tipidir.¹⁹ Diffüz fibrozis ve retiküler olmak üzere iki subtipi vardır.

Retiküler tip, hipersellülarite ile karakterizedir. Lenf nodülü'nün normal yapısı pleomorfik neoplastik hücrelerin infiltrasyonu ile tamamen ortadan kalkmıştır. İki morfolojik patern görülebilir. Biri tipik diagnostik RS hücrelerinin hakim olduğu mikst sellüler morfolojidir. Diğer ise hiperkromatik, bizar nukleuslar içeren, nukleolleri belirgin, sık atipik mitoz gösteren büyük neoplastik hücreler şeklinde RS hücreleri izlenen pleomorfik, hatta sarkomatöz paterndir. Eosinofiller, nötrofiller ve makrofajlar infiltrasyona eşlik edebilir. Nekroz alanları, minimal fibrozis ve kapsül ile perinodal yağ dokusu invazyonu karakteristik özelliklerdir. Retiküler tip LFHL ile anaplastik büyük hücreli lenfoma arasındaki sınır keskin değildir.

Diffüz fibrozis tipi; LFHL olgularının çoğunluğunu oluşturmaktadır. Hastalarda immünyetmezlik bulguları siktir, periferik kanda lenfopeni vardır. Diffüz fibrozis tipi, normal yapıyı tamamen ortadan kaldıran az sayıda HRS hücresi ve lenfosit içeren diffüz fibröz doku ile karakterlidir. Hücreden, özellikle lenfositlerden fakir bir morfolojiye sahiptir ve fibroblast proliferasyonu hakimdir.

Nadiren çok sayıda RS hücresi içeren sellüler alanlar görülebilir. NSHL'de görülen kollagen bantlar bulunmaz ve birefrejans yoktur. Rastgele dağılım gösteren ve gevşek bir sellülariteye sahip fibriler retikülin ve amorf proteinöz materyalden oluşan bir fibröz doku ile karakterlidir. Nekroz belirgin olabilir. Spontan gelişebildiği gibi, radyasyon ya da kemoterapi ardından da görülebilir.⁶⁴

İmmünofenotipik olarak HRS hücreleri HL'nin diğer suptipleri ile aynı özelliğe sahiptir. CD30 ve PAX5'in birlikte ekspresyonu LFHL'nin ALK negatif Anaplastik büyük hücreli lenfomadan ayırımını sağlar.¹⁹

2.4 NON-HODGKİN LENFOMA

NHL çocukluk çağı kanserlerinin % 6-7'sini oluşturur. Non-Hodgkin lenfoma beş yaşın altındaki çocuklarda tümörlerin % 3'ünü ve 5-20 yaş arasındaki çocuklarda tümörlerin % 8-9'unu kapsamaktadır. Pediatrik NHL'ler, tüm lenfomaların % 3'ünü oluşturur ve erkeklerde daha sık görülürler.^{65,66} Ülkemizde yayınlanan çalışmalara göre lenfoma görülme sıklığı akut lösemilerden sonra ikinci sıradadır.^{21,22} NHL, 15 yaş altı çocuklarda HL'den 1,5 kat daha fazladır ve daha çok agresif seyirli lenfomalar görülür. HIV, Wiscott-Aldrich sendromu, ağır kombine immün yetmezlik, Ataxia-telanjiyektazi, solid organ transplantasyonu ardından immünoşüpresyon ilaçların kullanımı veya değişken immün yetersizlik dahil olmak üzere kalıtsal veya edinilmiş otoimmün bozuklukları olan çocuklarda NHL insidansı artmaktadır.^{66,67}

Pediatrik NHL'ler lokalizasyona göre klinik bulgu verirler. NHL'lerin % 35'i abdominal (ileoçekal, apendiks, çıkan kolon), % 26'sı mediastinal, % 13'ü baş boyun bölgesinde (servikal lenf düğümleri, parotis bezi, çene, tek tonsil hipertrofisi) lokalize olup, % 11'i diğer bölgeler (deri, deri altı, orbita, tiroid, kemik böbrek, epidural boşluk, meme, gonad), % 14'ü periferik lenf düğümlerinde görülür. İnvaginasyon, abdominal lokalizasyonun tipik kliniğidir. Mediastinal lenfomaların kemik iliğini tutma ve lösemik faza dönüşme eğilimleri yüksektir. Eriskinlere göre çocukluk çağında kemik iliği tutulumu daha sıktır.⁶⁸

Pediatrik NHL'leri hem klinik prezentasyon ve tedaviye cevapta hem de lenfomanın alt türlerinin dağılımında yetişkin lenfomalarından farklılık göstermektedir. Prekürsör (lenfoblastik) lenfomalar çocuklarda sıktır, pediatrik NHL'lerin % 30'unu oluştururlar. Çocuklarda yetişkinlere kıyasla ektranodal hastalık ve ileri evre hastalık (evre III veya IV) genelde daha yaygındır.¹⁹

Çocukluk çağında NHL'lerin dört ana tipi daha sık görülmektedir. Bunlar prekürsör B ve T hücreli lenfoblastik lenfoma/lösemiler (lenfoblastik lenfoma/lösemi), Burkitt lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) ve anaplastik büyük hücreli lenfomadır (ABHL). 20 yaşın altındaki NHL hastalarının % 95'inden fazlasında bu subtipler görülmektedir. Folliküler lenfoma gibi erişkinde sık görülen düşük dereceli lenfomalar pediatrik yaş grubunda oldukça azdır.⁶⁹

2.4.1 Prekürsör T ve B hücreli lenfoblastik lenfoma/lösemiler

Pediyatrik NHL'nin yaklaşık % 30'unu oluşturmaktadır ve bunların da % 90'ı prekürsör T hücre orijinlidir.¹⁹ Prekürsör T hücreli lenfoblastik lenfoma/lösemiler (PTHL/L) T hücre yüzey antijenlerini değişken derecede eksprese ederler. CD4 ve CD8 koekspresyonu ile beraber CD1a ve TdT ekspresyonu gözlenir. CD3 genelde hücre yüzeyinden ziyade sitoplazmada bulunur. CD10 varlığı vakaların üçte biri ile yarısında görülmektedir. Myeloid veya B hücre antijenlerinin aberant ekspresyonları da saptanabilir. Klonal T hücre reseptör (TCR) gen düzenlemeleri bazı vakalarda gözlenir. Vakaların yaklaşık üçte birinde TCR delta loküsü ve alfa loküsünde sitogenetik anormallikler ve dörtte birinde de TAL-1 loküs (9q) delesyonu veya anormallikleri mevcuttur.

Prekürsör lenfoproliferatif proçes, eğer kemik iliğinde $\geq$ % 25 blast içeriyorsa akut lenfoblastik lösemi (ALL) olarak ve $<$ % 25 blast varsa lenfoblastik lenfoma tanısı almaktadır. T-lenfoblastik lenfomaların en yaygın klinik prezentasyonu değişken servikal lenfadenopati ve plevral efüzyonlu/efüzyonsuz mediastinal veya supradiyafragmatik kitledir. Hızlı büyüyen mediastinal kitlelerde hava yolu basısı nedeniyle ortaya çıkan solunum sıkıntısı sık komplikasyondur. Lenfoblastik lenfomaların yaklaşık % 10'u prekürsör B hücre kaynaklıdır (CD19, CD24, CD10, CD79a). Deri, yumuşak doku, kemik, tonsillerde veya periferik lenf nodlarında görülebilir.^{19,70-74}

2.4.2 Burkitt lenfoma (BL)

Pediyatrik NHL'nin yaklaşık % 30-50'ini oluşturmaktadır.¹⁹ Denis Burkitt, 1958 yılında Afrikalı çocuklarda lokalizasyonu, histopatolojisi ve coğrafi dağılımı açısından bazı farklılıkları olan bu lenfoma türünü tariflemiştir. Virüsün varlığı ilk kez 1964 yılında BL'nin etiyojisine yönelik araştırmalar esnasında ortaya konulmuştur. Daha sonra dünyanın diğer bölgelerinde de benzer hastalar tariflenmiş, ancak Afrika'da çene tutulumu baskınken, diğer bölgelerde abdominal tutulumunun daha ön planda olduğu gözlemlenmiştir. Afrika tipi (endemik) Burkitt lenfomada EBV'nin çoğu hücrede pozitif olması ve aynı zamanda resiprokal translokasyonun % 75'inin 8 numaralı kromozomun uzun kolundan, 14 numaralı kromozomun (t8;14)(q24;q32) distal ucun yer değiştirmesi tipiktir. Diğer translokasyonlar % 16 oranında olup; t(8;22)(q24;q11)

ve t(2;8)(q24;p12) dir. Küçük çentiksiz atipik lenfositler B hücre fenotipi gösterirler. Çoğunlukla IgM tipi yüzey immünglobülinleri ve kappa veya lambda hafif zincir eksprese ederler. Ayrıca hücreler HLA-DR antijenleri ve ALL antijeni (CALLA=CD10) pozitif, terminal deoksiribonükleotid transferaz (TdT) enzimi negatiftir.

Hücre çoğalmasında rolü olan (hücre siklusunda G1 fazından S fazına kadar) *c-myc* onkogeni, translokasyon noktası olan 8q14 noktasında yer alır. İmmünglobülin ağır ve hafif zincir (kappa ve lambda) genleri ise 14, 22 ve 2 numaralı kromozomların üzerindedir. Bu translokasyonlarda, *c-myc* onkogeni normal yerinden 14, 22 veya 2 nolu genlerin immünglobülin reseptör alt ünitelerine hareket ederek uygunsuz hücre çoğalmasına sebep olur. Translokasyonlar açısından da sporadik ve endemik lenfomalarda farklılık vardır. Sporadik NHL’de genin kırılma noktası kendi içinde olup, endemik NHL’de ise kırılma noktası daha uzaktadır. EBV ile uyarılmış olan B hücrelerinin, ölümsüz hale gelmesi, çoğalması ve eğer varsa beraberinde Malaryal enfeksiyon varlığı translokasyonların oluşması ve T hücrelerinin baskılanmasıyla *c-myc* onkogeninin regulasyonunun bozulmasını kolaylaştırmaktadır.^{67,68} BL tanısı için IG/MYC translokasyonunun Bcl-2 ve Bcl-6 genini ilgilendiren başka translokasyonlar olmaksızın bulunması gereklidir.¹⁹

BL vakaların yaklaşık % 20’inde SSS ve kemik iliği tutulumu görülür. Kemik iliği tutulumu genelde sitopeniler ve Burkitt lenfomanın lösemik formu şeklinde (daha önceden ALL L3 olarak isimlendirilen) kendini gösterebilmektedir. BL’de B hücre antijenleri, CD10, Bcl-6, CD43 pozitifdir. Bcl-2 zayıf pozitif veya negatif ve TdT ise negatiftir. Ki-67 (MIB-1) indeksi % 100’e yakın pozitifdir.⁷⁵

2.4.3 Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBBHL)

Pediyatrik NHL’lerin ortalama % 20’sini oluşturmaktadır ve ergenlik çağındaki çocuklarda ve büyük çocuklarda daha sıktır. Pediyatrik grupta, DBBHL’de genelde mediastinal veya abdominal tutulum olguların % 70’inden fazlasındadır ve evre III hastalık ile kendini gösterir. Ekstranodal hastalık tonsillerde, testislerde ve diğer organlarda da yaygındır. SSS veya kemik iliği tutulumu olan evre IV hastalık nadirdir (<% 5). DBBHL hücreleri yüzey immünoglobulini ve CD20 ekspresyonu olan matür B hücre fenotipine sahiptir. T/histiyositten zengin büyük B hücreli lenfoma gibi yetişkinlerde daha sık görülen DBBHL’nin diğer alt türleri de çocuklarda

görülebilmektedir. DBBHL'nin % 80'i kompleks olan sitogenetik anormallikler göstermesine rağmen, DBBHL herhangi bir spesifik sitogenetik anormallikler ile ilişkili değildir. Pediatrik olgular genellikle germinal merkez fenotipine (bcl-2, bcl-6 ve/veya CD-10 için pozitif ve MUM-1 ve/veya CD138 negatif) sahiptir.⁷⁶

2.4.4 Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ABHL)

ABHL 2008 WHO sınıflamasında ABHL ALK (+) ve ABHL ALK (-) olarak iki gruba ayrılmıştır. ABHL ALK (+) pediatrik grup daha sık görülmektedir. ABD'de pediatrik NHL'lerin yaklaşık % 10-20'sini oluşturmaktadır. Bu grubun özellikle primer kutanöz ABHL ve T veya B hücreli lenfomaların CD30 eksprese eden anaplastik özellikteki alt tiplerden ayrılması önemlidir.¹⁹ Pediatrik popülasyonda ABHL, nodal hastalığa ek olarak çocukların % 40-60'ında kemik, yumuşak doku ve deri gibi ektranodal yerlerin tutulumu ile görülen ileri evre (evre III veya IV) hastalık yapar.⁷⁷⁻⁷⁹ ABHL klonal TCR gen düzenlemesi ve immünofenotik özellikleri ile tipik matür T hücre hastalığıdır. ABHL'de görülen t(2;5) (p23;q35) translokasyonu ALK (Anaplastik Lenfoma Kinaz) ve NPM (Nükleofosmin) geni arasında oluşur.⁸⁰ Olguların tümü CD30'u eksprese eder ve yetişkinlerin aksine pediatrik grupta ALK ekspresyonu vakaların % 50-60'ında görülmektedir. ABHL, pediatrik NHL'ların diğer türlerinin çoğundan farklılık gösterir, genelde ilk tanıdan 4-8 yıl sonra nüksler görülür. ALK (+) olgular ALK (-) olgulara göre daha iyi prognoza sahiptirler. Kötü prognostik faktörler yaygın organ veya deri tutulumunu ve B semptomlarını içerir.⁷⁹⁻⁸²

Lenfoblastik lenfoma, BL, DBBHL ve ABHL pediatrik tümörlerin >% 90'ını oluşturmalarına rağmen, diğer lenfomalar da nadir olarak çocukluk çağında görülebilir. Bunlar nadir agresif periferik T hücreli lenfomalar (ABHL'nin dışında), hepatosplenik T hücreli lenfoma, mikozis fungoides ve NK hücreli neoplazileri ayrıca folliküler lenfoma ve marjinal zon lenfoma gibi düşük dereceli tümörleri içermektedir. Pediatrik folliküler lenfomaların çoğu immünohistokimya ile bcl-2 negatif olduğundan ve erişkin folliküler lenfomada görülen t(14;18)'den yoksun olduğundan, bu tümörlerin farklı patogenetik mekanizmaları olduğu düşünülmektedir. Pediatrik nodal marjinal zon lenfomaların çoğu ise immünsuprese olan hastalarda görülmektedir.^{83,84}

HL ve NHL'ler klinik olarak agresif seyirli ama tedavi ile sağkalım oranları yüksek heterojen ve farklı hastalık gruplarıdır. Etiyopatogenezinin açıklanmasında

önemli gelişmeler olmasına karşın belirsizlikler sürmektedir. Epstein-Barr Virüs (EBV)-tümör ilişkisi, üzerinde çalışmalar yapılan bir konudur.²³⁻²⁹ EBV- HL ilişkisi bilinen bir konu olmasına karşın EBV'nin hastalığın gelişimindeki rolü ve prognostik önemi tartışmalıdır.^{19,31-35} EBV lenfoma ilişkisi bölgesel ve ülkesel düzeyde ayrı ayrı çalışmalara konu olmuştur. Çünkü hastalığın endemik, nonendemik ve immünyetmezlik ilişkili olup olmadığının saptanması önemlidir.⁸⁵⁻⁹¹ Bu konuda serolojik, immunohistokimyasal (İHK), Floresan in Situ Hibridizasyon (FISH) ya da PCR bazlı çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda EBV ilişkisi HL'da % 43-55 oranında bildirilmektedir.⁹²⁻⁹³

2.5 EPSTEİN-BARR VİRÜS VE KARSİNOGENEZ

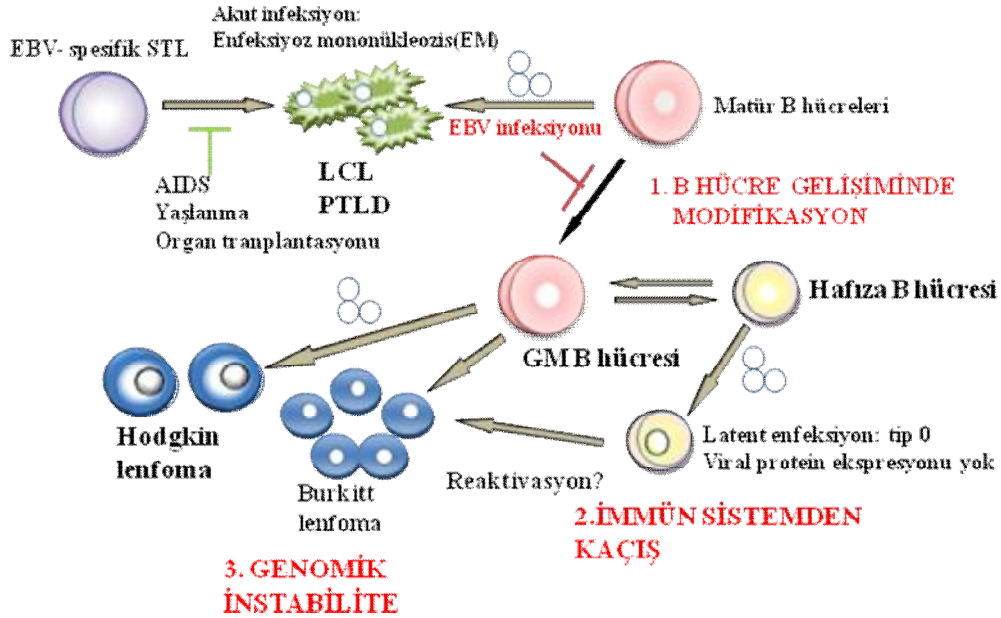
Epstein-Barr virüs (EBV) ilk kez 1964 yılında Burkitt lenfoma tümör hücrelerinin elektron mikroskopik incelemeleri sırasında gösterilmiştir. EBV'nin B lenfositler ve epitel hücreleri olmak üzere iki hedef hücresi vardır. Enfekte ettiği hücreye sitopatik etki yapmaz. Ancak EBV ile enfekte olup, viral genom içeren hücre devamlı üreme özelliği kazanabilir. Viral partiküller hücrelerin çekirdeklerinde in situ hibridizasyon (ISH) yöntemi ile saptanabilir. Hücresel DNA, EBV-DNA'sı ile hibridize edilerek virüsün transforme edici özelliği gösterilmiştir.⁹⁴⁻⁹⁶

Herpes virüs ailesinin bir üyesi olan EBV; morfolojik olarak diğer herpes virüslerden ayırt edilemez. EBV, enfeksiyöz mononükleoza yol açar. Bazı nasofarinks karsinomlarında, Burkitt lenfomada ve immün baskılanma varlığında gözlenen lenfoproliferatif hastalıklarda etiyolojide rol oynadığı düşünülmektedir.

EBV'nin; B hücrelerini transforme etme yeteneği farklı olan A ve B olmak üzere iki alt tipi vardır. Tip B daha zayıf transformasyon etkisine sahiptir. AIDS ilişkili lenfomaların % 50'sinde ve BL'ların çoğunda gösterilmiştir.⁹⁷⁻⁹⁹ Tip A batı tipi HL'da ve Asya tipi NHL'da ve nazofarinks karsinomunda etkilidir.¹⁰⁰

DNA hibridizasyon çalışmaları ile lenfoproliferatif hastalığı olan olguların doku biyopsilerinde EBV'nin latent (sirküler, episomal) ve replikatif (lineer) formları saptanabilir. Replikatif EBV enfeksiyonu asiklovir sağaltımına yanıt verirken, latent EBV enfeksiyonu vermez. Dokularda ve periferik kan mononükleer hücrelerinde PCR ile EBV genomu saptanabilir.¹⁰² Parafin bloklardan İHK'sal yöntemle EBV-BZLF1 proteini bakılması virüs partikülü üreten ya da üretmeye başlayan hücreleri gösterir.

Çünkü bu ürün BZLF-1 geninin kodladığı orta-erken transkripsiyon aktivatörü ile reaksiyon veren bir proteindir. Primer B lenfositler EBV ile enfekte olduktan sonra EBNA ve öncelikle EBNA-2 ortaya çıkar.



Şekil 4: EBV ve konakçı immün sistemi ilişkisi¹⁰¹

Bu spesifik viral ve hücresel genlerin transkripsiyon aktivatörüdür. Sonra EBNA-leader protein ve diğer EBNA'lar eksprese olurlar. Bunları LMP (latent membran protein) ve EBER (Ebstein-Barr virüs encoded RNA) izler. EBV ilişkisini saptamada altın standart olarak İHK ile LMP-1 ve İSH ile EBV- EBER bakılması önerilmektedir.²³⁻²⁹

LMP (latent membran protein); LMP1, 2A ve 2B olmak üzere üç gruba ayrılır. EBNA-2, bu latent membran proteinlerinin ekspresyonunu sağlar. Bunlar sitotoksik T lenfositlerin tanınmasında önemli bir hedeftir. LMP'nin normal hücreler arası iletişim ve büyüme kontrolünü etkilediği düşünülmektedir. LMP; CD23, CD39, CD40, CD44, MHC sınıf II'nin yüzey ekspresyonunu, IL10, LFA-1, ICAM-1 ve LFA-3 ekspresyonunu artırır. CD10 ekspresyonunu azaltır. B lenfositlerini apoptozisten

korur. LMP-1 B hücrelerinin ölümsüzlüğü ve büyüme transformasyonu için özellikle gereklidir.^{94,96,103} LMP1 gen delesyonu (C terminalde 30-baz çifti) EBV ile ilişkili tümörlerde bulunmuştur.¹⁰³

EBNA-1'in EBNA-2, EBNA-3a ve 3c ve EBNA-5 ile birlikte LMP'nin virüs transformasyon sürecinde rol aldıkları gösterilmiştir. Bu iki genin, B lenfositlerin hücrel transformasyonunu başlatmada rol oynadığı düşünülmektedir.^{104,105}

EBER (Ebstein-Barr virüs encoded RNA), EBV'nin kodladığı poliadenillenmemiş küçük RNA'lardır. EBER1 ve EBER2 olmak üzere iki tiptir. Latent enfeksiyon sırasında EBV genomu ya çok az sayıda (10- 100 kopya/hücre) ya da hiç kopya edilemez. Bunun yanında EBER-RNA'ları bolca kopyalanır (10^7 kopya/hücre). Bunlar konak hücrenin RNA polimeraz-III'ü ile transkriplenir ve hücrel proteinler ile ribonükleoprotein kompleksi oluştururlar. Fonksiyonları kesin bilinmemekle birlikte bolca bulunmaları klinik örneklerde EBV tespitinde değerli bir hedeftir. EBER1'in yapısı stabil olduğundan, latent enfeksiyonu olan hücrelerde enfeksiyonu belirlemede daha çok kullanılmaktadır.^{94,106}

EBV-tümör ilişkisi, üzerinde güncel çalışmalar sürdürülen bir konudur. Gelişen immunoterapi çalışmaları ile etkeni ortadan kaldırıp rekürrens ya da sekonder tümörleri önleme olasılığı vardır.¹⁰⁷ Transplantasyonlu, HIV'li, immünsüprese olgularda lenfoproliferatif hastalıkların ortaya çıkması bu konu üzerine dikkatleri çekmiştir.^{97-99,108}

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2001-2008 yılları arasında tanı alan 87 çocukluk çağı lenfoma olgusuna; İn situ hibridizasyon (ISH) yöntemi ile Epstein-Barr-encoded RNA (EBER) ve İmmünohistokimyasal (İHK) olarak EBV latent membran protein (LMP-1) uygulanması amacıyla uygun bloklar seçildi.

3.1 Strep avidin-biotin boyama yöntemi

Dokuların hazırlanması

İHK yöntem, monoklonal özgül antijenik saptama özelliğine sahip bir belirleyicinin, hücrelerin yüzeyine bağlanması temeline dayanmaktadır. % 10'luk formalinde tespit edilen dokular, doku takip işleminden sonra bloklanarak 5 mikron kalınlığında kesitler elde edildi. Kesitler 50 °C lik sıcaklıktaki su banyosuna atılarak dokuların tam kat açılması beklendi ve dokular polysinli lamlara alındı.

Hazırlanan kesitler 60°C'lik etüvde 30-45 dakika arası (parafin eriyene kadar) bekletildi. Kesitler etüv içerisindeki ksilollü şale içerisinde 10 dk tutuldu. Etüvden çıkarılan kesitler oda ısısında üç ayrı ksilol şalelesinde her birinde beşer dk tutulup, daha sonra % 95 alkollü üç ayrı şalede beşer dakika tutularak distile suda iyice yıkanarak deparafinizasyon işlemi tamamlandı. Endojen peroksidaz aktivitesini bloke etmek için % 3'lük H₂O₂ (hidrojen peroksit)'li distile sudaki solüsyonunda beş dakika inkübe edildi ve daha sonra distile suda iyice yıkandı.

İHK'sal boyanma Strept-Avidin-Biotin boyanma yöntemiyle yapıldı.

Boyanma evreleri:

- 1) Lamlar, içerisinde citrat buffer solüsyonu (PH 6) bulunan ve mikrodalgaya dayanıklı özel şalelerin transporter sepetlerine sıralı yerleştirildi ve kapağı kapatıldı. Şale daha sonra beko marka 1550 model mikrodalga fırında medium konumunda altışar dakika üç kez çevrilerek antijen-retrival işlemine tabii tutuldu. Daha sonra şale kapağı açılmadan dışarı çıkarıldı ve oda ısısına gelmesi için (yaklaşık 40-45 dakika) bekletildi.
- 2) pH 7,2-7,4 PBS (0,01 M *Phosphate Buffer Saline*)'de 3-5 dakika yıkandı.

- 3) Doku çevresi silinerek dokular sepetlere yatay konularak üzerine primer antikor olarak EBV latent membran protein (LMP-1) (1:50, DAKO, Denmark) iki saat inkübe edildi.
 - 4) PBS'de 3-5 dakika yıkandı.
 - 5) Kesit çevresi silindikten sonra *sekonder antikor (LSAB+ system-HRP, DAKO)* damlatılarak 30 dakika inkübe edildi.
 - 6) PBS'de 3-5 yıkandı.
 - 7) Kesit çevresi silindikten sonra HRP-strept avidin damlatılarak 30 dakika inkübe edildi.
 - 8) PBS'de 3-5 dakika yıkandı. Kesit çevresi silindi.
 - 9) AEC kromojen damlatıldı. 5-20 dakika sonra mikroskop altında boyanma olup olmadığı kontrol edilerek dokular distile suya alındı.
 - 10) Mayer Hematoksilen'de 5-10 dakika zemin boyaması yapıldı ve musluk suyunda 3-5 dakika yıkanarak mavileştirildi.
 - 11) Kesitler distile sudan geçirildi, su bazlı kapatma maddesi ile kapatıldı
- PAB aşamasından (3.adım) AEC kromojen (9.adım) aşamasına kadar aşamaların hepsi oda ısısında, kapalı ve nemli ortamda yapılmıştır.

3.2 İn Situ Hibridizasyon (İSH) Yöntemi

İSH, ilgili tamamlayıcı nükleik asit sekansını veya probunu kullanarak hücresel düzeyde veya doku kesitlerinde spesifik DNA veya RNA'yı bulmaya yöneliktir. DNA-DNA, DNA-RNA, RNA-RNA hibritleştirme esasına dayanmaktadır. Bu metodla biotin, digoksijenin, floresan ile işaretli probalar kullanılmaktadır. İSH'de esas amaç HPV, EBV, HIV gibi viral enfeksiyonların araştırılmasıdır ve enfekte hücredeki viral genom açığa çıkarılır. Bu sistemin immünohistokimyasal yöntemle üstünlüğü, latent enfeksiyonların da saptanabilmesi ve daha hassas olmasıdır. Bu nedenle latent EBV enfekte hücreler de gösterilebilmektedir. EBER latent enfekte olan hücrelerin nükleusunda biriken poliadenillenmemiş küçük RNA'lardır. EBER hücre protein sentezini engelleyen molekülleri (Ökaryotik inisiasyon faktör 2a) bağlayarak hücre proliferasyonuna katkı yapar. EBER, İSH yöntemi ile parafine gömülü fikse dokuda çalışılabilir. EBV probu floresan işaretli oligonükleotid kokteyli içerir. Bu prob çalışılan dokudaki hücrelerin nükleusunda bulunan EBER'e hibridize olur ve nükleer boyanma

pozitif kabul edilir. Çalışmamızda EBV'yi göstermek için Epstein-Barr Virus Probe ISH Kit (Fluorescein-conjugated probes for *in situ* hybridisation) kullanılmıştır.

Örnek Hazırlama:

- 1) Slaytlar 2x3 dakika ksilende bekletilerek parafini giderilir.
- 2) % 99'luk etanolde (v/v) 2x3 dakika bekletilir.
- 3) % 95'lik etanolde (v/v) 3 dakika bekletilir.
- 4) 2x3 dakika distile suya daldırılır.
- 5) Slaytlara 100µl proteinaz K'lı 50 mM Tris/HCl tamponu (pH = 7.6) damlatılarak 37°C'de 30 dakika inkübasyona bırakılır.
- 6) 2x3 dakika distile suya daldırılır.
- 7) % 95'lik etanolde (v/v) 3 dakika bekletilir.
- 8) % 99'luk etanolde (v/v) 2x3 dakika bekletilir.
- 9) Havada kurutulur.

Hibridizasyon:

- 1) Dokunun üzerine 20µl prob hibridizasyon solusyonu (Epstein-Barr Virus Probe ISH Kit, Novacastra, UK) damlatılır ve üzeri lamelle kapatılır.
- 2) 37°C'de 2 saat inkübe edilir.
- 3) Lamel yavaşça slayttan kaldırılır.
- 4) Slaytlar % 0,1 (v/v) Triton X-100 içeren TBS'de 3x3 dakika yıkanır.

Belirleme:

- 1) Dokuların üzerine 100µl blocking solusyonu damlatılarak 10 dakika inkübe edilir.
- 2) Blocking solusyonu dökülür ve TBS, % 3 BSA (w/v), 0,1 Triton X-100 (v/v) de 1:100 ila 1:200 oranında dilüye edilmiş tavşan F(ab') anti-FITC/AP (vial A) eklenir. 30 dakika inkübe edilir.
- 3) Slaytlar TBS'de 2x3 dakika yıkanır.
- 4) Slaytar pH=9 olan alkali fosfataz substrat tamponunda 5 dakika yıkanır.
- 5) Slaytlar inkübasyon tepsisine yerleştirilir ve alkali fosfataz aktivitesi, dokular aşağıdaki solusyonla kaplanarak gösterilir: 100m M Tris/HCl, 50 mM MgCl₂, 100mM NaCl (pH=9) de 1:50 oranında dilüe enzim substrat (vial B), dilüe enzim substratın her bir ml'sine 1µl inhibitör (Levamisole/Vial C) eklenir. 1 gece oda sıcaklığında karanlık ortamda inkübe edilir.

- 6) Çeşme suyunda 5 dakika yıkanır.
- 7) Maksimum 10 saniye Mayer hematoksilenle zıt boyama yapılır.
- 8) Sıvı bazlı kapama maddesi ile kapatılır.

3.3 Değerlendirme

Tüm olgulara ait HE, İHK ve İSH kesitleri iki araştırmacı tarafından ışık mikroskopunda değerlendirildi. İmmünohistokimyasal olarak renklendirici substrat olarak AEC (Aminoethylcarbogal) kullanılmasından dolayı, HRS hücreleri ve atipik hücrelerdeki hücrelerinde sitoplazmik, granüler kırmızı boyanma pozitif olarak kabul edildi. İSH’da pozitif kontrol olarak daha önce İHK ile EBV LMP-1 pozitifliği bilinen bir Hodgkin lenfoma olgusuna ait lenf nodülü kesitleri kullanıldı ve çalışma olgularına paralel olarak boyandı. Özellikle HRS hücreleri ve atipik hücrelerdeki nükleer koyu kahverengi boyanma pozitif olarak kabul edildi.

Histopatolojik bulgular, İHK ve İSH sonuçları her iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak ki-kare testi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Patoloji Anabilim Dalı'nda 2001-2008 yılları arasında tanı almış 87 çocukluk çağı lenfoma olgusu çalışmaya dahil edildi. Olgulara ait biyopsi materyallerine immünohistokimya ve in situ hibridizasyon yöntemleri ile EBV'ün çocukluk çağı lenfomalarındaki oranı araştırıldı. Olguların 51'i NHL (% 58,6), 36'ı HL'e (% 41,4) ait biyopsi örnekleri histomorfolojik olarak tekrar gözden geçirildi. Olguların ortalama yaşı kız çocuklarda 9,18 (3-15), erkek çocuklarda 10,95 (4-15) iken cinsiyet ayırımı yapmaksızın yaş ortalaması ise 10,38 (3-15) idi. HL olgularının 9'u kız, 27'i erkek olup yaş ortalaması 10,80 (4-15) idi. Olguların 20 (% 55,5)'i MSHL, altısı (% 16,6) NSHL, biri (% 2,7) NLBHL idi. Dokuz olguda (% 25) ise alt tiplendirme yapılamadı.

Tablo 8: HL'da olguların yaş, cinsiyet ve histopatolojik tiplere göre dağılımı

		Olgu sayısı (%)
Yaş	<5	2
	5-10	14
	>10	20
Cinsiyet	Kız	9
	Erkek	27
	E:K	3:1
Histopatoloji	NLBHL	1 (2,7)
	MSHL	20 (55,5)
	NSHL	6 (16,6)
	LZHL	0
	Tiplendirilemeyen HL	9 (25)
Lokalizasyon	Nodal	32 (83,3)
	Baş-boyun	25
	Diğer	7
	Ekstranodal	4 (17,7)
	Abdominal	1
	Kemik iliği	1
	Mediasten	1
	Akciğer	1

Olgularımızın % 83,3'ü (32/36) nodal yerleşim gösterirken (p=0,0001) bunların da en sık tanı aldığı lokalizasyon % 78,1 (25/32) ile baş-boyun bölgesi lenf nodülleri olmuştur. Diğer dört olgu abdominal lokalizasyon, kemik iliği, mediasten ve akciğer yerleşimli idi (Tablo 8-10).

NHL olgularının 19'u kız, 32'i erkek olup yaş ortalaması 10.07(3-15) idi. Olguların 26 (% 50,98)'ı BL, yedisi (% 13,7) PTHLL/L, altısı (% 11,7) PBHLL/L, beşi (% 3,8) DBBHL, ikisi (% 3,92) anaplastik büyük hücreli lenfoma, biri (% 1,96) pediatrik marjinal zone lenfoma, bir (% 1,96) Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma olup üç olguda (% 3,8) alt tiplendirme yapılamamıştır.

Çalışmamızda NHL olgularının % 76,5'i (39/51) ektranodal yerleşimli olup (p=0,0001) bunların % 71,7'i (28/39) abdominal yerleşimli idi.

Tablo 9: NHL olgularının yaş, cinsiyet ve histopatolojik tiplere göre dağılımı

		Olgu sayısı(%)
Yaş	<5	1
	5-10	25
	>10	25
Cinsiyet	Kız	19
	Erkek	32
	E:K	1,6:1
Histopatoloji	BL	26 (50,98)
	PTHLL/L	7 (13,7)
	PBHLL/L	6 (11,7)
	DBBHL	5 (9,8)
	PNMZL	1 (1,96)
	ABHL	2 (3,92)
	PMBBHL	1 (1,96)
	Tiplendirilemeyen NHL	3 (3,8)
Lokalizasyon	Nodal	12 (23,5)
	Baş-boyun	9
	Diğer	3
	Ekstranodal	39 (76,5)
	Abdominal	28
	Mediasten	1
	Kemik	3
	Orofarinks	1
	Plevra	1
	Tonsil	1
	Santral sinir sistemi	3
	Kemik iliği	1

Diğer lokalizasyonlar ise üç kemik (iki femur, bir tibia), üç santral sinir sistemi, bir tonsil, bir mediasten, bir plevra, bir kemik iliği ve bir olguda orofarinks idi. Olguların % 23,5'i (12/51) nodal yerleşimli olup bunların da en sık görüldüğü lokalizasyon % 75 (9/12) ile baş-boyun idi (Tablo 9-10).

Tablo 10: HL ve NHL olgularının lokalizasyonlara göre dağılımı

	HL n (%)	NHL n (%)	Toplam
Nodal	32 (88,9)	12 (23,5)	45
Ekstra nodal	4(11,1)	39 (76,5)	42
toplam	36	51	87

(p= 0,0001)

4.1 İmmünohistokimyasal değerlendirme

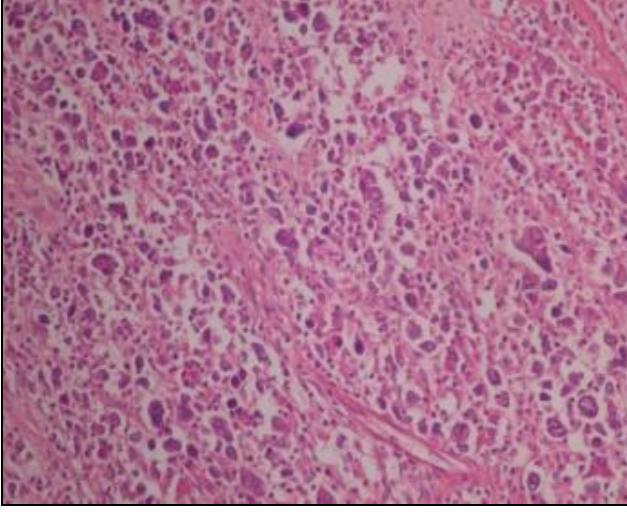
Olgulara İHK olarak uygulanan EBV LMP-1 ile toplam 87 HL ve NHL olgusunun 29'unda pozitif sonuç elde edildi. Özellikle HRS hücreleri ve atipik hücrelerdeki boyanma pozitif olarak kabul edildi. Pozitif 29 olgunun tamamı HL olgusu idi. HL olgularının alt tiplerinde; MSHL tanılı 20 olgunun 19'unda (% 95), NSHL tanısı alan altı olgunun beşinde (% 83,3), alt tiplendirme yapılamayan dokuz olgunun beşinde (% 55,6) pozitif boyanma saptandı. NLBHL tanısı alan tek olgu negatif sonuç verdi (Tablo 11).

NHL'larda boyama pozitif kontrol ile tekrar edilmesine rağmen tüm vakalar negatif sonuç verdi. Bu nedenle NHL grubuna istatistiksel analiz uygulanamadı.

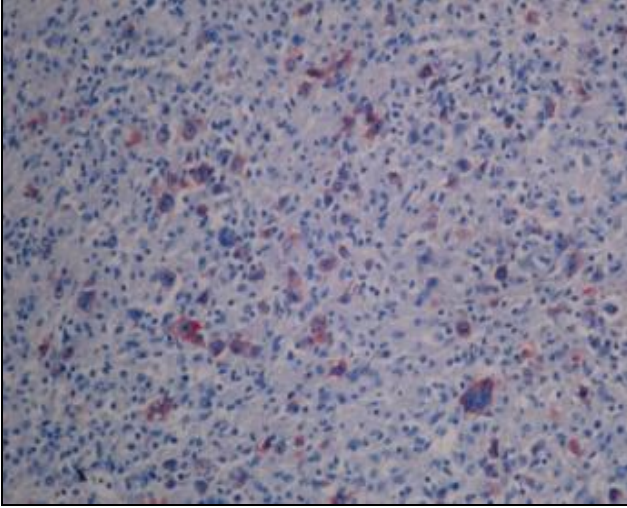
Tablo 11: İHK 'nın gruplar arası sonuçları olguların kendi grupları içinde yüzdeleri;

		HL n (%)	NHL n (%)	Total n (%)
LMP-1	negatif	7 (19,4)	51 (58,6)	58 (66,7)
	pozitif	29 (80,6)*	0	29 (33,3)
Total		36 (41,4)	51 (58,6)	87 (100)

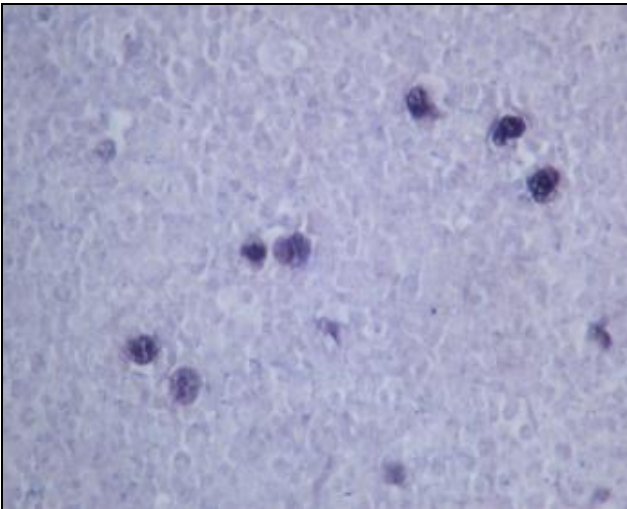
*(p=0,0001)



Şekil 5: MSHL olgusu. HEx400



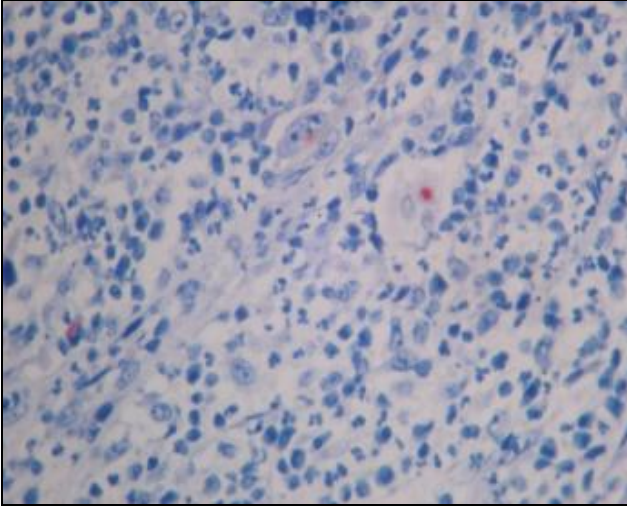
Şekil 6: MSHL olgusunda HRS hücrelerinde pozitiflik. İHK-LMP-1x400



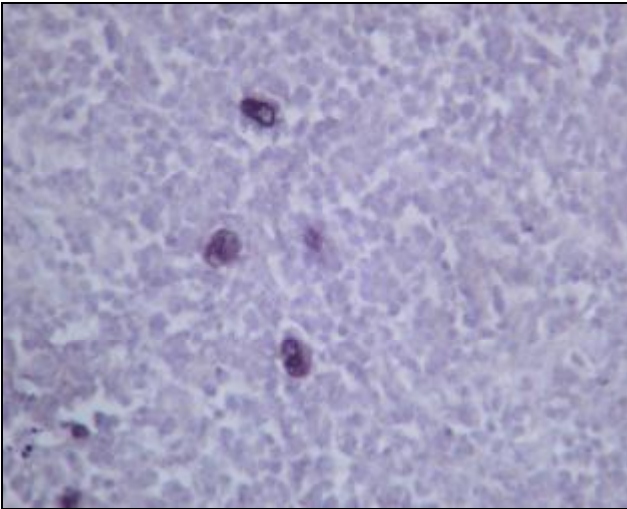
Şekil 7: MSHL olgusunda HRS hücrelerinde pozitiflik. ISH-EBERx400



Şekil 8: NSHL olgusunda nodüler patern. HE x40



Şekil 9: NSHL olgusunda ile HRS hücrelerinde pozitiflik. İHK-LMP-1x 400



Şekil 10: NSHL olgusunda HRS hücrelerinde pozitiflik. İSH-EBERx 400

4.2 insitu hibridizasyon yönteminin değerlendirilmesi

İSH yöntemi ile 87 HL ve NHL olgularının 44'ünde pozitif sonuç elde edildi. Toplam 36 HL olgusunun 30'unda (% 83,3) pozitif boyanma gözlemlendi. MSHL'li 20 olgunun 19'unda (% 95), NSHL tanısı alan altı olgunun beşinde (% 83,3), alt tiplendirme yapılamayan dokuz olgunun altısında (% 66,6) pozitif boyanma elde edildi. Alt tiplendirme yapılamayan HL'li bir olgu İHK olarak negatif iken İSH ile pozitif idi. NLBHL tanısı alan tek olgu negatif sonuç verdi.

NHL'li 51 olgunun tamamı İHK ile negatif iken İSH yöntemi ile 14'ünde pozitif sonuç elde edildi. Pozitif sonuç elde edilen vakaların 11'i BL, üçü DBBHL tanısı alan olgular idi. Diğer tüm alt gruplar negatif idi. Sonuçları teyit etmek amacı ile bu 14 olguya İHK ve İSH iki kez tekrarlandı.

Tablo 12: İSH'nun gruplar arası sonuçları olguların kendi grupları içinde yüzdeleri

		HL n (%)	NHL n (%)	Total n (%)
İSH-EBER	negatif	6 (16,7)	37 (72,5)	43 (49,4)
	Pozitif	30 (83,3)	14 (27,5)	44 (50,6)
Total		36 (41,4)	51 (58,6)	87 (100)

(p=0,0001)

Her iki yöntem beraber değerlendirildiğinde HL ve NHL olgularından İHK olarak pozitif olan olguların tamamında İSH ile de pozitif sonuç elde edildi. İHK olarak negatif olan 15 olgu İSH ile pozitif sonuç verdi. Bu olguların 11'i BL, üçü DBBHL, biri alt tiplendirme yapılamayan HL olgusu idi (Tablo 12).

4.3 EBV pozitif olguların HL ve NHL'deki dağılımı:

Her iki yöntemle HL'li 30 (% 83,3) olguda, NHL'li 14 (% 27,4) olguda EBV pozitifliği görüldü. MSHL'li 20 olgunun 19'unda (% 95), NSHL'li altı olgunun beşinde (% 83,3), sınıflandırılmayan dokuz HL olgusunun altısında (% 66,6) pozitiflik saptandı (Tablo 13). NHL'de tüm olgular İHK olarak LMP-1 ile negatif iken bir kısmı

İSH-EBER ile pozitif idi. NHL alt gruplarından BL’li 15 olgunun 11’inde (% 73,3), DBBHL’li beş olgunun üçünde (% 60) pozitiflik görüldü. (Tablo 15).

Tablo 13: HL olgularında histopatolojik tiplere göre EBV dağılımı

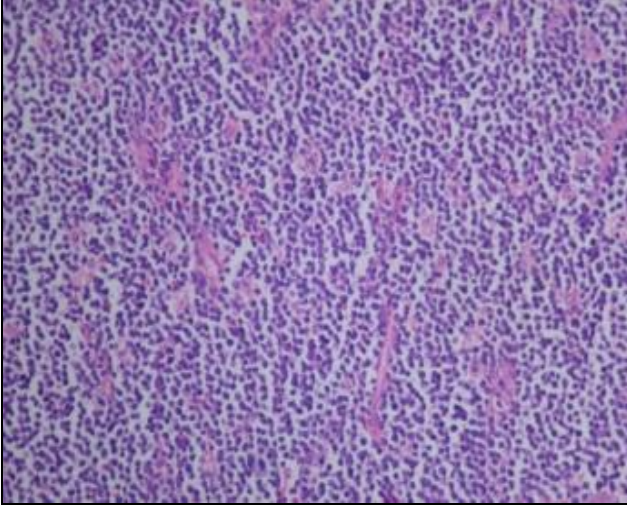
		EBV pozitif n (%)	EBV negatif n (%)	Toplam
HL	MSHL	19 (95)	1 (5)	20
	NSHL	5 (83,3)	1 (16,7)	6
	NLBHL	0	1	1
	HL	6 (66,6)	3 (33,3)	9
	TOPLAM	30 (83,3)	6 (17,7)	36

MSHL olguları diğer HL olguları ile kıyaslandığında istatistiksel olarak EBV pozitifliğinin anlamlı olduğu görüldü ($p=0.004$). (Tablo 14)

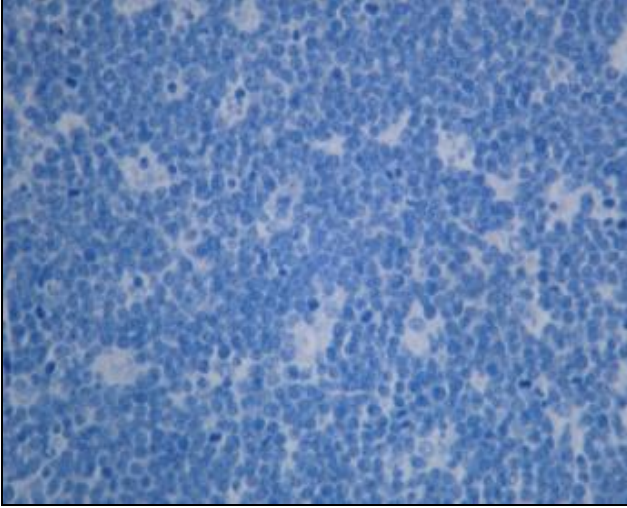
Tablo 14: MSHL olguları ve diğer HL olgularının EBV oranları

	MSHL n (%)	Diğer HL grupları n (%)	Toplam n(%)
EBV pozitif	19 (95)	11 (69)	30 (83,3)
EBV negatif	1	5	6
Toplam	20	16	36

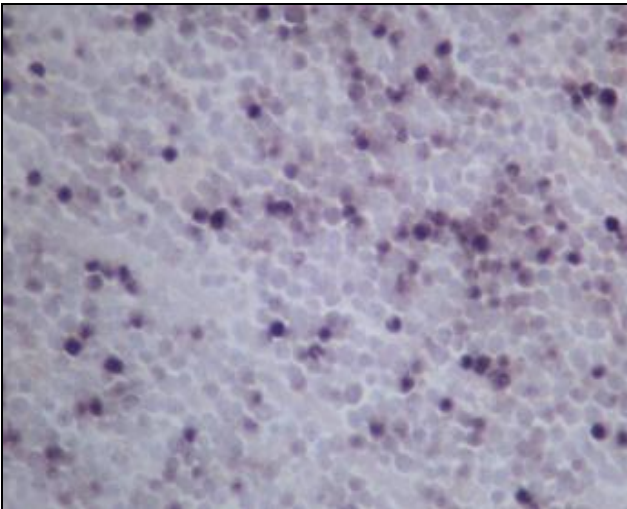
($p=0.004$)



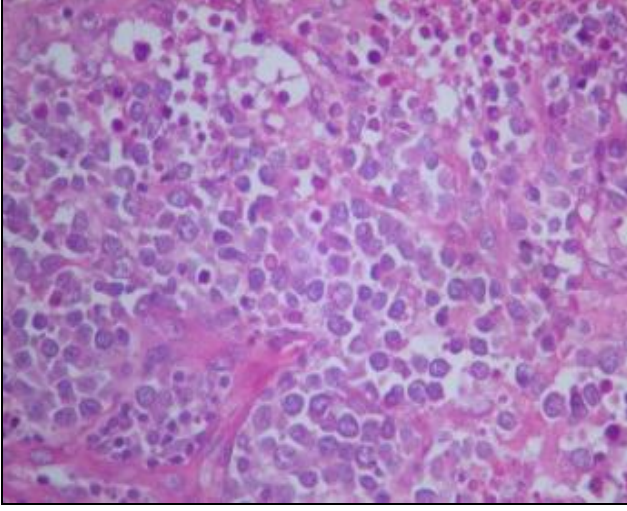
Şekil 11: BL olgusu. HEx200



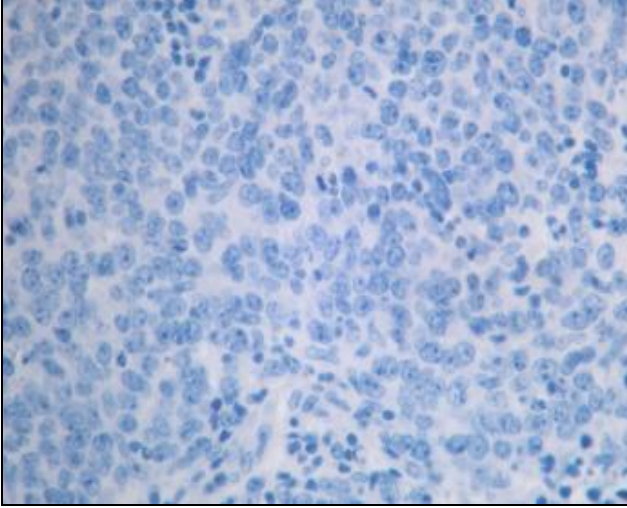
Şekil 12: BL olgusunda İHK negatifliği. İHK-LMP-1x200



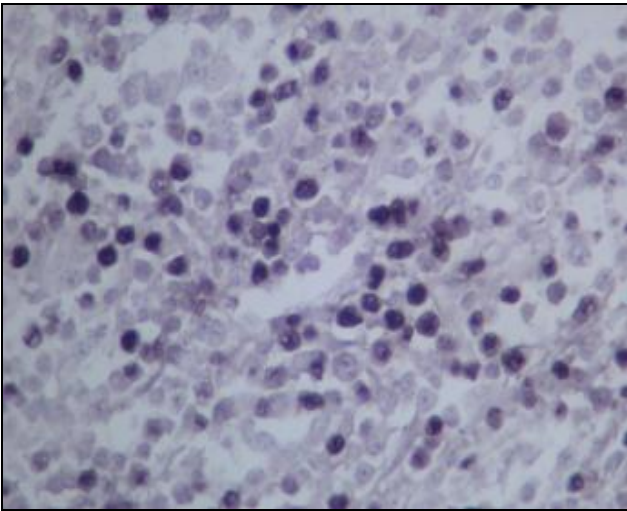
Şekil 13: BL olgusunda İSH pozitifliği. İSH-EBERx200



Şekil 14: DBBHL olgusu. HEx400



Şekil 15: DBBHL olgusunda İHK negatifliği. İHK-LMP-1x400



Şekil 16: DBBHL olgusunda İSH pozitifliği. İSH-EBERx400

Tablo 15: NHL olgularında EBV dağılımı

		EBV pozitif n (%)	EBV negatif n (%)	Toplam
NHL	BL	11 (73,3)	15 (26,7)	26
	DBBHL	3 (60)	2 (40)	5
	PTHLL	0	7	7
	PBHL	0	6	6
	PNMZL	0	1	1
	ABHL	0	2	2
	PML	0	1	1
	NHL	0	3	3
	TOPLAM	14 (27,4)	37	51

NHL olgularının tamamı İHK ile negatif iken İSH yöntemi ile 14'ünde pozitif sonuç elde edildi. Pozitif sonuç elde edilen vakaların 11'i BL, üçü DBBHL tanısı alan olgular idi. Diğer alt tüm gruplar negatif idi. BL ve DBBHL'deki vakalar diğer gruplarla kıyaslandığında EBV pozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0.001$) ancak BL ve DBBHL kıyaslandığında EBV pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 16). ($p= 0.635$)

Tablo 16: BL ve DBBHL'deki EBV pozitifliğinin diğer NHL'lerle oranı

	BL n (%)	DBBHL n (%)	Diğer	Toplam n (%)
EBV pozitif	11 (73,3)	3 (60)	0	14 (27,4)
EBV negatif	15	2	20	37
Toplam	26	5	20	51

($p= 0.001$)

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların listesi Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17: Olguların yaş, cinsiyet, lokalizasyon ve tanılarına göre tam listesi

No	Biyopsi no	Histopatolojik tanı	Lokalizasyon	Yaş	cinsiyet
1	5011-08	HL Mikst sellüler tip	lenf nodu	11	K
2	15142-05	HL Mikst sellüler tip	kolon splenektomi	15	E
3	1540-06	HL ile uyumlu	lenf nodu	8	E
4	16382-05	HL Nodüler lenfosit predominant tip	submandibuler lenf nodu	7	E
5	1079-06	HL Nodüler sklerozan tip	servikal lenf nodu	15	E
6	5355-05	HL Nodüler sklerozan tip	Supraklaviküler lenf nodu	10	E
7	7493-05	HL	servikal lenf nodu	15	E
8	12855-05	HL	submandibuler lenf nodu	14	K
9	13209-05	HL Mikst sellüler tip	servikal lenf nodu	8	E
10	2131-05	HL Mikst sellüler tip	servikal lenf nodu	15	E
11	2627-05	HL İnterfolliküler varyant	servikal lenf nodu	8	E
12	15965-03	HL Nodüler sklerozan tip	servikal lenf nodu	14	E
13	1538-06	HL Nodüler sklerozan tip	lenf nodu	15	E
14	17273-02	HL	servikal lenf nodu	14	E
15	841-04	HL Mikst sellüler tip	sağ akciğer bronş çevresi	15	E
16	16359-03	HL Mikst sellüler tip	servikal lenf nodu	13	K
17	4305-03	HL Mikst sellüler tip	servikal lenf nodu	15	K
18	17102-07	HL	Mediasten	14	K
19	8066-08	HL Mikst sellüler tip	servikal lenf nodu	4	E
20	13802-06	HL Mikst sellüler tip	submandibuler lenf nodu	15	E
21	8976-06	HL Mikst sellüler tip	supraklaviküler lenf nodu	9	E
22	8827-08	HL Mikst sellüler tip	servikal lenf nodu	6	E
23	13208-08	HL Mikst sellüler tip	servikal lenf nodu	4	K
24	16891-06	HL Mikst sellüler tip	submandibuler lenf nodu	6	K
25	16858-06	HL Nodüler sklerozan tip	servikal lenf nodu	11	E
26	2944-07	HL Mikst sellüler tip	servikal lenf nodu	10	E
27	18411-07	HL Nodüler sklerozan tip	inguinal lenf nodu	6	E
28	4264-07	HL Mikst sellüler tip	lenf nodu	11	K
29	154-07	HL Mikst sellüler tip	supraklaviküler lenf nodu	14	E
30	1351-06	HL Mikst sellüler tip	servikal lenf nodu	11	E
31	2554-08	HL	servikal lenf nodu	6	E
32	24862-08	HL Klasik tip	servikal lenf nodu	9	E
33	21890-08	HL Mikst sellüler tip	lenf nodu	5	K
34	2068-08	HL Mikst sellüler tip	servikal lenf nodu	12	E
35	109-05	HL Mikst sellüler tip	servikal lenf nodu	9	E
36	7393-04	HL İnfiltrasyonu	kemik iliği	15	E
37	17899-04	NHL B hücreli tip	abdominal kitle	8	K
38	6647-04	NHL Burkitt lenfoma	abdominal kitle	10	K
39	4715-05	NHL PTHLL/L	lenf nodu	12	E
40	8111-05	NHL Burkitt lenfoma	abdominal kitle	14	E
41	11355-01	NHL Burkitt lenfoma	abdominal kitle	12	E
42	6539-03	NHL	intratorakal kitle	14	E

No	Biyopsi no	Histopatolojik tanı	Lokalizasyon	Yaş	cinsiyet
43	13326-05	NHL Diffüz büyük B hücreli ile uyumlu	abdominal kitle	8	K
44	6671-03	NHL	abdominal kitle	9	K
45	3565-04	NHL Burkitt lenfoma	abdominal kitle	9	K
46	9762-06	NHL Primer mediastinel büyük B hücreli lenfoma	servikal lenf nodu	10	E
47	1972-03	NHL Burkitt lenfoma	abdominal kitle	12	E
48	7221-06	NHL Burkitt lenfoma	epidural kitle	10	E
49	15241-04	NHL Burkitt lenfoma	servikal lenf nodu	12	E
50	1846-04	NHL Diffüz büyük B hücreli tip	Tonsil	6	E
51	18652-03	NHL Diffüz büyük B hücreli tip	Jejunum	11	K
52	8407-06	NHL Burkitt lenfoma	Omentum	5	E
53	13401-03	NHL Burkitt lenfoma	abdominal kitle	11	K
54	14422-07	NHL Burkitt lenfoma	abdominal kitle	8	K
55	109-08	NHL PBHLL/L	Femur	9	K
56	479-08	NHL PBHLL/L	Mediasten	13	E
57	8027-06	NHL Burkitt lenfoma	abdominal kitle	8	K
58	7441-08	NHL Burkitt lenfoma	Kolon	5	E
59	5827-04	NHL Burkitt lenfoma	abdominal kitle	11	K
60	10606-05	NHL Burkitt lenfoma	ince barsak	7	E
61	7812-05	NHL PTHLL/L	Submandibuler lenf nodu	13	E
62	15931-05	NHL Burkitt lenfoma	Jejunum	14	E
63	3762-06	NHL PBHLL/L	Kemik iliği	11	E
64	9012-05	NHL Diffüz büyük B hücreli tip	abdominal kitle	13	E
65	13659-06	NHL Diffüz büyük B hücreli tip	ileum distali	7	E
66	2247-04	NHL Burkitt lenfoma	ileum çevresi	9	K
67	12768-06	NHL PTHLL/L	Plevra	15	E
68	1458-04	NHL Burkitt lenfoma	Apendiks	15	E
69	4508-04	NHL Burkitt lenfoma	lenf nodu	12	E
70	14330-07	NHL Diffüz büyük B hücreli lenfoma	Orofarinks	13	K
71	13620-08	NHL Burkitt lenfoma	mide	9	E
72	15831-02	NHL anaplastik tümör (ABHL ile uyumlu)	servikal lenf nodu	13	E
73	20614-06	NHL Burkitt lenfoma	Frontoparietal	3	K
74	15878-05	NHL Burkitt lenfoma	Jejunum	14	E
75	597-05	NHL PTHLL/L	servikal lenf nodu	11	K
76	25467-08	NHL Burkitt lenfoma	servikal lenf nodu	14	E
77	14634-07	NHL anaplastik tümör (ABHL ile uyumlu)	servikal lenf nodu	15	E
78	17872-08	NHL Pediatrik tip nodal marjinal zone lenfoma	servikal lenf nodu	5	E
79	4235-07	NHL PTHLL/L	lenf nodu	12	E
80	173-05	NHL Burkitt lenfoma	ince barsak mezosu	15	E
81	3298-08	NHL PBHLL/L	femur kitle	8	K
82	19741-07	NHL Burkitt lenfoma	abdominal kitle	7	E
83	19644-07	NHL Burkitt lenfoma	abdominal kitle	7	E
84	17688-04	NHL PBHLL/L	Tibia	7	E
85	1630-07	NHL PBHLL/L	abdominal kitle	5	K
87	23855-07	NHL Burkitt lenfoma	abdominal kitle	7	K

5.TARTIŞMA

Lenfomalar, lenforetiküler hücrelerden köken alan malign hastalıklardır. Bu hücreler özellikle lenf bezlerinde bulunur, bu nedenle çoğu kez ilk klinik semptom lenf bezlerinin tümöral büyümesidir. Lenfoma terimi epidemiyolojik, histolojik, immünolojik ve prognoz olarak farklı hetorejen bir grup hastalığı kapsamaktadır.

Lenfomalar çocukluk çağı kanserleri arasında, gelişmiş ülkelerde lösemi ve beyin tümörlerinden sonra üçüncü sıklıkta (% 10-13) görülürken gelişmekte olan ülkelerde ise lösemilerden sonra ikinci (% 20-30) sıklıktaadır. Afrika ülkelerinde ise en sık (% 60) görülen çocukluk kanseri olarak karşımıza çıkmaktadır.⁶⁸

Hodgkin lenfoma tüm çocukluk çağı kanserlerinin % 4-5' ini lenfomaların ise %40'ını oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde lenfoma sıklığında artışın yanı sıra, HL'nin görülme yaşı, cinsiyet ve histopatolojik alt grup dağılımı da gelişmiş ülkelere farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde bimodal yaş dağılımı gösteren HL'nin ilk piki 20'li yaşlarda gözlenirken, gelişmekte olan ülkelerde adölesan çağıdan önce hatta ilk dekatta görülür.^{109,67,30} Yapılan çeşitli çalışmalarda ortalama yaş oranı ülkelere göre değişkenlik gösterse de ortalama yaş 5,5 ile 12 arasında değişmektedir. Ülkemizde Ertem ve ark.nın yaptığı çalışmada çocukluk çağı HL olgularında iki pik yaşı (4 ve 9 yaş) bildirilmiştir.¹¹⁰ Çavdar ve ark.nın yaptığı çalışmada ortalama yaşı 7,8±3,2 olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda HL tanısı alan 36 olgunun ortalama yaşı 10,81 (4-15) olarak bulunmuştur.^{111,112}

HL'da olgularının % 80'inde servikal lenf nodüllerinde tanıda tutulum vardır. % 95'ten fazla olgu supradiyafragmatik hastalıkla prezente olur.^{30,109} Bizim olgularımızın % 83,3'ü(32/36) nodal yerleşim gösterirken bunlarında en sık tanı aldığı lokalizasyon % 78,1 (25/32) ile baş-boyun bölgesi lenf nodülleri olmuştur (p=0,0001).

HL olgularında erkek cinsiyet baskınlığı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere karakteristiktir.^{30,109} Bizim çalışmamızda da % 75 oranında (27/36) erkek hakimiyeti izlenmiştir. E:K oranı 3: 1 olup bu oranlar literatürle uyumludur.

HL'nin çocukluk yaş grubunda gelişmiş ülkelerde histopatolojik tiplere göre dağılımı sıklık sırasına göre NSHL (% 45), MSHL (% 35), LZHL (% 10) ve diğer alt tipler (% 10) olarak bildirilmektedir. Gelişmekte olan ülkelere ve ülkemizde yapılan

çalışmalarda en sık görülen alt tip MSHL'dir.^{110,111,113} Bizim çalışmamızda % 55'lik (20 olgu) oran ile MSHL birinci sırada idi. NSHL % 19,4 (6 olgu), NLBHL % 2,7 (1 olgu) olup alt tiplere göre HL dağılım sıklığı literatürle uyumludur. Türk olgularla yapılan diğer çalışmalar ile bizim çalışmamızdaki yaş, cinsiyet ve en sık görülen alt tip oranı Tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18: Türk pediatrik HL olgularının epidemiyolojik ve histolojik verileri

	Olgu sayısı	Ortalama yaş	Cinsiyet E/K	Histopatoloji MSHL%
Ertem ve ark. ¹¹⁰	82	-	5,3:1	56,1
Çavdar ve ark. ¹¹¹	175	7,8	3,1:1	58,3
Büyükpamukçu ve ark. ¹¹³	210	8	2,96:1	69,6
Oğuz ve ark. ¹¹⁴	69	7	3:1	38
TPOG verileri	1823	8	2,54:1	46,5
Uysal ve ark. ¹¹⁵	38	10	1,7:1	31,6
ÇÜTF	36	10	3:1	55

Bazı araştırmacılar HL patogeneğinde “dual” etiyoloji varsayımını ileri sürmektedir. Çocuk ve gençlerde görülen HL ile orta ve ileri yaşlarda saptanan hastalığın farklı etiyolojik nedenlerle oluştuğu düşünülmektedir. HL görülme sıklığı immünolojik bozukluklarla birlikte artmaktadır. Primer immün yetmezliği olan hastalarda lenfoma gelişme riski çok fazladır. Bu immün yetmezlik durumları; ataksi-telenjektazi, Wiskott Aldrich sendromu, Chediak-Higashi sendromu, IgA eksikliği, kombine immün yetmezlik ve X-linked lenfoproliferatif sendromdur. Primer immün yetmezlik sendromları dışında, immünoşüpresif tedavi verilen böbrek ve kalp transplantasyonu yapılan hastalarda veya AIDS dahil çeşitli kazanılmış immünite bozukluğu olan bireylerde de Hodgkin hastalığını da içeren çeşitli malign lenfomalar artmış oranlarda saptanmaktadır. Benzen, fenoksi asit ve klorfenol gibi kimyasal maddelerle de malign lenfoma oluşabildiği ve antikonvülzan tedavi alan hastalarda HL'nin meydana geldiği rapor edilmiştir. Ailesel HL olguları da bildirilmiştir. Bu

hastalarda HLA grubundan A1, B5, B8 ve B18 tiplerinin sık görüldüğü raporlanmıştır. Ayrıca monozygotik ikizlerde HL insidansının, dizigotik ikizlerden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu veriler ailesel HL olgularında çevresel faktörlerden çok genetik duyarlılığın önemli olduğunu düşündürmektedir.^{30,116}

HL'nin etiolojisinde EBV, BCL-2 ekspresyonu, p53 supresör gen mutasyonu ve bozulmuş immün yanıt suçlanmakta ise de kesin bir sebep gösterilememektedir.¹¹⁷ EBV'nin HL etiolojisindeki rolünü destekleyen en önemli bulgu Enfeksiyöz Mononükleoz (EMN) geçiren kişilerde HL görülme riskinin 3 kat fazla olmasıdır. Yapılan birçok çalışmada HL'de % 40-90 oranında EBV varlığı gösterilmiştir.^{118,119} LMP-1, bcl-2 ekspresyonunu artırarak B hücrelerini apoptotik hücre ölümünden korumaktadır. Bu da HL'nin bazı alt gruplarında EBV'nin rolünü düşündürmektedir.³⁰

Çok sayıda araştırma ile gündeme gelen EBV ve HL birlikteliği dikkati çekmektedir. Ancak HL'de EBV görülme sıklığı değişiklik göstermektedir. Bazı çalışmalarda EBV genomu Hodgkin lenfoma tanısı alan doku örneklerinde % 20-80 oranında saptanmıştır. EBV-lenfoma ilişkisi bölgesel ve ülkesel düzeyde ayrı çalışmalara konu olmuştur. Çünkü EBV'nin gösterilmesi hastalığın endemik, nonendemik ve immünyetmezlik ilişkili olup olmamasında önemlidir.⁸⁵⁻⁹¹

Ülkemizde bu konuda yurtiçi, ya da yurtdışı bağlantılı bazı serolojik, immunhistokimyasal, İSH ya da PCR bazlı çalışmalar vardır.^{92, 93, 112, 120-126} Bu çalışmalarda EBV ilişkisi HL'de % 43-55 oranındadır. Yılmaz ve ark. ise Türkiye'de Güneydoğu Bölgesini kapsayan 52 olguluk pediatrik HL serilerinde immunohistokimyasal yöntem ile LMP-1 pozitifliğini % 61.5 oranında saptamışlardır.⁹² Ayrıca bu serilerde MSHL en sık görülen alt tiptir. Zeytinoğlu ve ark.nın olgu sayısının az olduğu ve yaş ayrımı olmayan çalışmasında EBV varlığı EBER-ISH ile HL'de % 50 iken, NHL'de % 23,8 oranında gösterilmiştir.⁹³ Yapılan çalışmaların çoğunda MSHL'nin, NSHL'e göre daha fazla EBV ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aktaş ve ark.nın yaptığı 63 olguluk seride EBV-EBER tüm HL'lerde % 82,5 pozitif, MS alt tipte % 93,9 pozitif olması bu çalışmalara iyi bir örnektir.¹²⁷

Amstrong ve Weinreb'in yaptığı çok merkezli iki farklı çalışmada (Brezilya, İngiltere, Suudi Arabistan, Yunanistan, Ürdün, İran, Mısır, Güney Afrika, Avustralya, Costa Rica, Kenya) Brezilya ve Suudi Arabistan'da görülen olgularda MSHL'de EBV insidansının İngiltere olgularından daha fazla olduğu dikkati çekmiştir. Kenya'daki tüm

HL olgularında EBV'nin % 100 pozitif olması, aynı zamanda bu bölgede EBV ilişkili BL insidansının yüksek olması ile ilişki olabileceği sonucuna varmışlardır.^{128,129}

Bir başka çalışmadan alınan ve daha önce yapılan pediatrik HL olguları ile ilgili yapılan çalışma sonuçlarını gösteren tablo başka çalışmalar eklenerek Tablo 19'da gösterilmiştir.⁹¹

Tablo 19: Pediatrik HL'li hastalarda EBV ekspresyonu: yayınlanan hasta serileri

Çalışmalar	Ülke	Yaş		MSHL	NSHL	LFHL	NLBHL	HL*	Total	%
		0-10	>10							
Razzouk et al. 1997	ABD	13/17	2/9	12/17	2/6	1/2	0/1		15/26	58
Andriko et al. 1997	ABD	11/16	6/28	3/4	5/13		1/16	8/11	17/44	39
Weinreb 1992, 1996	İngiltere	14/32	23/42	17/20	14/36	1/2	4/13	1/3	37/74	50
Brousset et al. 1993	Fransa			6/8	1/3		0/2		7/13	54
Claviez et al. 1994	Almanya	7/9	3/12	8/9	2/11		0/1		10/21	48
Leoncini et al. 1996	İtalya								3/9	33
Kanavaros et al. 1994	Yunanistan			8/11	4/10		0/1		12/22	55
Chang et al. 1993	Peru	18/18	1/1	14/14	4/4	1/1			19/19	10
Razzouk et al. 1997	Brezilya	14/19	1/7	10/17	3/6	2/2	0/1		15/26	58
Precido 1995, 1995	Arjantin			19/25	0/9	1/1	2/6		22/41	54
Weinreb et al. 1996	Costa Rica			10/10	19/24	4/5	1/3		34/42	81
Zhou et al. 2001 ⁹¹	Çin	86/91	7/13	82/89	5/7	6/7	0/1		93/104	89
Huh et al. 1996	Kore			7/8	1/4	3/3	1/1		12/16	75
Peh et al. 1997	Malesya	9/10	5/5	8/9	6/6		(0/9)		14/15	93
Weinreb et al. 1996	Ürdün			5/8	2/7		1/1		8/16	50
Weinreb et al. 1996	İran								7/8	88
Weinreb 1996, 1996	Kenya			18/18	26/26	8/8	3/3		55/55	10
Weinreb et al. 1996	Mısır			4/7	2/3	0/1	1/2		7/13	54
Weinreb et al. 1996	G.Afrika			6/10	2/4	1/3			9/17	53
Weinreb et al. 1996	Avustralya			3/3	8/11	0/1			11/15	73
Benharroch et al. 1997	İsrail								8/11	73
Araujo et al. 2006 ¹³⁰	Brezilya			50/50	25/30	3/3	0/7		78/90	86
toplam		172/212	48/117	290/337	131/220	31/39	14/68	9/14	695/1007	69

*: Tiplendirilemeyen NHL olguları

Bizim çalışmamızda Ç.Ü Balcalı hastanesinin hizmet verdiği Doğu Akdeniz ve Güney Doğu Anadolu bölgesinden başvuran pediatrik HL ve NHL olgularında EBV insidansını araştırmayı amaçladık. Bu çalışmadaki 36 HL olgusunun 20'si (% 55,5) MSHL, altısı (% 16,6) NSHL, biri NLBHL (% 2,7) idi. Dokuz olguda (% 25) ise alt tiplendirme yapılamamıştı. Olgularımızın histopatolojik tiplere göre dağılımının gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalardaki sonuçlarla aynı olduğunu gördük.

Olgularımıza İSH-EBER ve İHK LMP-1 uygulanmıştır. Bu iki yöntem EBV enfekte hücreyi diğer yöntemlere (Southern-Blot ve PCR) göre morfolojik olarak hücre bazında inceleme olanağı sağladığından tercih edilmiştir. Diğer tekniklerde EBV'nin reaktif mi yoksa malign hücrede mi olduğu ayırt edilememektedir. İHK incelemede LMP-1 ile HRS hücreleri ve atipik hücrelerdeki sitoplazmik granüler boyanma, İSH-EBER ile de nükleer koyu kahverengi boyanma pozitif olarak kabul edilmiştir. MSHL'lerin 19'u (% 95) İHK ve İSH ile pozitif, bir olgu (% 5) her iki yöntemle de negatif idi. NSHL olgularında İHK ve İSH ile beş olgu (% 83,3) pozitif, NSHL'li bir olgu (% 16,7) ve NLBHL'li bir olgu her iki yöntemle de negatif idi. Alt tiplendirme yapılamayan HL olgularının beşi İHK ile pozitif, dördü negatif iken İSH ile altı olgu pozitif üç olgu negatif idi. İHK ve İSH arasında diskordans olan olguya pozitif kontrol eşliğinde İHK ve İSH tekrarlanmış ancak sonuç değişmemiştir. İSH ile EBV pozitifliği izlenen olguda İHK'nın negatif oluşunun doku takip ve tespit işlemine sekonder olabileceği gibi İSH-EBER'in daha sensitif olmasından kaynaklanmaktadır. EBV pozitifliği her iki yöntemle de özellikle MSHL olgularında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$). NLBHL ile yapılan çalışmaların çoğunda EBV negatif olarak bildirilmiş olup bizdeki bir olgu da literatürle uyumlu olarak negatif idi.

Bizim çalışmamız ve ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda pediatrik HL olgularında EBV oranının batılı ülkelere göre daha yüksek olduğu fakat gelişmekte olan ülkelerle benzer olduğu görülmüştür.^{92,93,112,123,126,127}

Çocukluk çağı lenfomalarının % 40'ını HL oluşturmakta iken % 60'ını NHL'ler oluşturmaktadır. NHL'lar, 15 yaşın altındaki çocuklarda HL'den 1,5 kat daha sık görülürler. Erken çocukluk yaşı ve geç erişkin olmak üzere iki sıklık göstermekte olup, hayat boyu görülme sıklığı gittikçe artmaktadır. Çocuklarda, ortalama yıllık görülme sıklığı her bir milyon çocukta 9 olarak hesaplanmaktadır.⁶⁸ Bizim çalışmamızda da NHL tanısı alan olgularımız % 58,6 ile HL'den daha fazla bir orana sahiptir.

NHL'ler de erkeklerde daha fazla görülmekte olup, literatürde erkek/ kız oranı=3:1 olarak belirtilmiş⁶⁸, bizim çalışmamızda bu oran 1,6:1 olarak bulunmuştur. Çalışmalarda belirtilen ortalama yaş oranı 7 veya 11 olup bizim olgularımızda da ortalama yaş 10,07 (4-15) olarak bulunmuştur. Afrika gibi BL'nin endemik olduğu bölgelerde yaş oranı oldukça düşük iken Amerika'da yapılan çalışmalardaki yaş oranlarının daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir.

NHL'lerin lokalizasyonları göz önüne alındığında ektranodal tutulum ve başlıca abdominal lokalizasyon (% 35-60); ileoçekal bölge, apendiks ve çıkan kolon veya bu organların tümünün tutulumu görülür. Mediasten tutulumu, çocukluk çağı NHL'lerinde % 20-30 oranında görülürken, baş boyun primer olarak % 10-15 ile; servikal lenf nodların büyümesi, parotis bez ve çene kemikleri genişlemesi, tonsillerin bilateral büyümesi ile kendini gösterir. % 10 oranında deri ve deri altı tutulumu, göz, tiroid, kemik, böbrek, epidural bölge, meme ve gonadlar gibi diğer organ tutulumları da görülebilir.⁶⁸ Bizim çalışmamızda da NHL olgularının % 76,5'i (39/51) ektranodal olup bunların % 71,7'ü (28/39) abdominal yerleşimli idi. Diğer lokalizasyonlar ise üç olguda femur veya tibia, üç olguda santral sinir sistemi, birer olguda ise tonsil, mediasten, kemik iliği, plevra ve orofarinks idi. Olguların % 23,5'i (12/51) nodal yerleşimli olup bunlarında en sık görüldüğü lokalizasyon % 75 (9/12) ile baş-boyun bölgesi idi.

Batı ülkelerinde çocukluk çağı NHL'leri tüm malign neoplastik kanserlerin % 5'ini oluşturmakta iken bazı subtipler özellikle endemik BL bölgesi olan ekvatorial Afrika'da tüm çocukluk çağı kanserlerinin % 50 sini oluşturmaktadır.

NHL'lerde histopatolojik tip olarak en sık % 35-50 ile BL, ikinci olarak % 30-40 prekürsör lenfoblastik lenfoma/lösemi daha sonra da % 15-25 ile DBBHL görülmektedir.⁶⁹ Bizim çalışmamızda da BL en sık görülen NHL olup, tüm NHL'i olguların % 50,98 (26/51)'ini oluşturmaktadır. İkinci sıklıkla prekürsör T ve B hücreli lenfoblastik lenfoma/lösemiler (% 25,4) ve daha sonrada DBBHL (% 9,8) yer almaktadır.

Hastalığın etiyolojik nedenlerinin başında sitogenetik değişiklikler gelmektedir. Konjenital immun yetmezliklerde HL'deki gibi NHL'nın da sıklığı artmaktadır. Ayrıca akkiz immun yetmezlik sendromunda (AIDS) ve immun baskılayıcı tedavi alanlarda NHL sıklığında artış görülmektedir. B hücre kökenli lenfomalarda immunglobulin ağır

zincir lokus translokasyonları oldukça sıktır. Organ transplantasyonlarında alıcıların uzun süreli immün baskılayıcı tedavi alması, EBV'ye bağlı lenfoproliferatif sendromların riskini arttırmaktadır. NHL'nin alt gruplarının dağılımında, coğrafi lokalizasyonun önemi oldukça çarpıcıdır. Japonya'da NHL sıklığı diğer ülkelere göre rölatif olarak azdır. Ekvator kuşağı ülkelerinde ise B-hücreli lenfomalar çocukluk çağı kanserlerinin yarısını teşkil eder. Aynı şekilde Brezilya'da B-hücreli lenfomaların fazlalığı dikkat çekmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda EBV'nin büyük rol oynadığı gösterilmiştir.⁶⁷⁻⁶⁹

Bizim çalışmamızda NHL'lerde İHK'sal olarak LMP-1 tüm olgularda negatif bulundu. İSH-EBER ile BL'de 26 vakanın 11'inde (% 42,3) ve DBBHL da beş vakanın üçünde (% 60) pozitiflik saptandı. İHK'ı negatif İSH pozitif bulunan 14 olguya pozitif kontrol eşliğinde İHK ve İSH tekrar uygulanmış ve sonuç teyit edilmiştir. BL ve DBBHL'deki pozitif vakalar diğer gruplarla kıyaslandığında EBV pozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0.001$) ancak BL ve DBBHL kıyaslandığında EBV pozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p= 0.635$). İHK'nın tüm NHL olgularında negatif olması nedeniyle özellikle bu yöntemden kaynaklanabilecek teknik faktörler de unutulmamalıdır. Bu faktörler; materyalin cinsi (taze veya parafin), dokunun tespiti (tespit solüsyonu ve süresi), kullanılan kitin tipi ve klonalitesidir. İSH ile pozitif saptanan olgu sayısı göz önüne alındığında İSH'nin İHK'ya göre daha sensitif olduğunu düşündürmektedir. Çeşitli çalışmalarda benzer olarak İSH-EBER pozitifliğinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir.¹³¹

NHL grubunda EBV ile yapılan çalışmaların büyük bir kısmı, BL'deki EBV prevalansını araştırmayı ve virüsün bu lenfoma tipindeki etkisini ortaya koymayı hedeflemiştir. BL'nin EBV ile kuvvetli bir beraberliği söz konusudur. Virüsün varlığı ilk kez 1964 yılında BL'nin etiyolojisine yönelik araştırmalar esnasında ortaya konulmuştur.¹³² Daha sonraki yıllarda virüsün BL, nazofarinks karsinomu, HL ve immün yetersizliklerde oluşan B hücreli lenfomalar gibi pek çok malign hastalığın etiyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir.²⁴⁻²⁸

Afrika tipi (endemik) BL'lerin % 90'dan fazlasında EBV genomu izlenmesine karşın Afrika dışı (Amerika sporadik) BL'larda olguların sadece % 15-20'sinde saptanır. Endemik tip sıklıkla çene yerleşimli olup ortalama 7 yaşında pik yapar. Sporadik BL'lar abdominal kaynaklı olup en sık 10-11 yaşlarında pik yapar.⁶⁷⁻⁶⁹ Bizim

BL olgularımız da % 76 oranında (20/26) abdominal yerleşimlidir. BL sıklıkla erkek çocuklarda görülür. Erkek/ kız oranı 5:1 ile 4:1 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda da E:K oranı 1.8:1 olup ortalama yaş 10 olarak bulunmuş, yaş ortalaması ve lokalizasyon göz önüne alındığında olgularımızın sporadik tip BL ile uyumlu olduğu düşünülmüştür.

Endemik ve sporadik BL'nin EBV ile beraberliğinde önemli farklılıklar belirlenmiştir. Endemik BL hastalarının % 80-90'ında EBV'ye karşı yüksek antikor titreleri bulunmasına karşılık sporadik BL hastalarının ancak % 15-20'sinde EBV'ye karşı antikor belirlenmiştir.¹³³

BL dışı NHL'lerde EBV ile ilgili çalışmalarda hastaların bir bölümünde yüksek anti-EBV-VCA titreleri bulunmasına karşın, endemik olgulardan farklı olarak, EBV genomu ancak ataksia-telenjektasia, X'e bağlı geçişli lenfoproliferatif sendrom ve organ transplantasyonunu takiben B hücre lenfoması gelişen hastaların tümör dokusunda gösterilebilmiştir.⁶⁹

BL için çocukluk yaş grubunda Mısır, İsrail, Brezilya, Pakistan'da yapılan çalışmalarda EBV pozitifliği ülkelere göre değişmekle birlikte oranlar sırasıyla % 73, % 34, % 72, % 80 arasında değişmektedir.¹³⁴⁻¹³⁷

Anwar ve ark.nın Mısır'da yaptığı çalışmada ortalama yaşları 8,3 olan BL'li 41 hastanın % 73'ünde (30/41) pozitiflik bulunmuş olup, sonuçların Amerikaya göre yüksek olduğu ancak endemik BL oranlarından düşük olduğu vurgulanmıştır.¹³⁴

Çalışmamızdaki BL olgularında İSH ile tespit edilen EBV pozitif olgular % 42,3 (11/26)'tür. Bu oranların sporadik BL ile uyumlu olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde EBV pozitifliği BL'den sonra DBBHL grubunda bildirilmiştir.⁹⁰ Bizim çalışmamızda BL dışındaki NHL olgularında EBV pozitifliği sadece DBBHL'da olup beş olgunun üçünde (% 60) pozitiflik bulunmuştur(p= 0.001). Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olsada olgu sayımızın yeterli olmaması nedeniyle bu konuda olgu sayısının arttırılacağı serilerle sonuçların değerlendirilmesinin daha anlamlı olacağını düşünmekteyiz.

Ülkemizde pediatrik olguları içeren Çavdar ve ark.nın yaptığı klinik ağırlıklı iki farklı çalışmada abdominal yerleşimli olguların daha fazla olduğu ve ortalama yaşın 5,5 olduğu bildirilmektedir. Aynı çalışmada BL'li hastalarda serum EBV VCA 1gG oranı

% 94,8 oranında saptanmıştır. Yine bu çalışmada çene yerleşimli olguların oranı % 25 ile Amerika ve Avrupa'daki oranlardan çok daha yüksek bulunmuştur.¹²⁴⁻¹²⁵

Ertem ve ark.¹ BL'li 63 çocuk hastada serum EBV VCA 1gG'nın tüm olgularda pozitif bulmuşlardır. Bu çalışmada da abdominal yerleşimli olgular ön plandadır.¹²³

Ülkemizde yapılan tüm çalışmalar değerlendirildiğinde BL'li olgularda yüksek oranda EBV pozitifliği ve olguların bir kısmının abdominal lokalizasyonlu olması nedeniyle bu olguların, ne Afrika ne de Amerikan tipi olmayıp "ara form" olduğu ileri sürülmektedir.^{122-125,138}

Denis Burkitt, malarya veya diğer parazitlerin kronik ve ağır enfeksiyon atakları ile yorulmuş bir retikuloendotelial sistemin, virüs veya virüslerle etkileşime girmesi sonucunda BL geliştiğini düşünmüştür.¹³⁹ Malaryanın immün yanıtı etkilediği konusu BL dışında değişik hastalık gruplarında da dikkati çekmiştir. İmmünglobülin M yapımının artması Plazmadia'nın nonspesifik bir B hücre mitojeni olarak düşünülmesine neden olmuştur.¹⁴⁰ BL gelişiminde malaryanın rolünü incelemek amacıyla yapılan invitro çalışmalarda plazmodium falciparum atakları sırasında EBV spesifik immünitinin bozulduğu, T helper ve T süpressör hücrelerin sayısı ve fonksiyonlarının azaldığı buna karşılık B lenfositlerin ve immünglobülin sentezinde artışın belirlenmesi ile gösterilmiştir.¹⁴¹

Malarya enfeksiyonunun EBV enfekte bireylerde BL gelişimini hızlandığı düşünülmektedir. Ortaya atılan teorilerden biri malarya enfekte kişilerde malarya parazitinin B lenfositleri aktive eden bir mitojen sekrete ettiği yönündedir. Bir başka teori de malaryanın EBV enfekte B lenfositlerin kontrolünü sağlayan sitotoksik T hücre mekanizmasını bozmasıdır. Bunun EBV enfekte B lenfositlerin aşırı büyümesine sebep olduğu düşünülmektedir. Ayrıca plasmodium falciparum'un prekürsör merozoit antijeninin EBV enfekte lenfositleri aktive edebileceği yönünde sınırlı sayıda kanıtlar vardır.¹⁴²

Bu konu ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda BL'nin endemik olduğu Yeni Gine'de malaryanın endemik olarak bulunduğu ve bulunmadığı bölgelerde yaşayan kişiler karşılaştırılmış ve malaryanın endemik olduğu bölgelerde yaşayanlarda EBV spesifik hücrel immünitinin bozulduğu gösterilmiştir. Farklı bir çalışmada da Plazmodium falciparum atakları sırasında T₄/T₈ oranının azaldığı gösterilmiştir. Hücrel immünitedeki sayısal ve fonksiyonel değişiklikler sonucu EBV ile enfekte

olan B lenfositlerin kontrolünün yeterince yapılamadığı ve EBV spesifik antikorların yüksek düzeylere ulaştığı ileri sürülmüş ve malaryanın hiperendemik olarak bulunduğu bölgelerdeki yüksek EBV antikor düzeyleri açıklanmaya çalışılmıştır.¹⁴³

Çukurova bölgesi de malarya endemik olduğundan, BL gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Ancak lenfomalı hastalarda EBV prevalansı ve malarya arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için daha ileri ve kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Lenfoma olgularında EBV'nin potansiyel rolü çeşitli yöntemlerle gösterilmiş olsa da, pozitif olgu oranı benign hiperplastik lenfadenopatili olgulardan farklı bulunmadığı için primer neden olarak ileri sürülememektedir. Ancak hastaların hepsinde olmasa da belli bir oranında EBV'nin pozitif olmasının lenfoma gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir. EBV'nin reaktivasyonu, diğer faktörlerle birlikte lenfomalı hastaların önemli bir bölümünde hastalığı tetikleyici bir role sahip olabilir. Fakat hala patogenezdaki kesin rolü net değildir.

Sonuç olarak farklı lenfoma tipleriyle EBV'nin ilişkili olduğu düşünülmektedir. HL ile EBV'nin ilişkisi, endemik BL ve nazofarinks karsinomu kadar güçlüdür. NHL ve EBV ilişkisi ise HL'dekinden daha azdır. Ancak NHL'li olguların bir bölümünde de olsa virüs hastalığın patogenezinde etkin rol oynamaktadır.

Olgularımızın ülkemizde yapılan daha önceki araştırmalarda da olduğu gibi yaş ortalaması gelişmiş ülkelerle benzer olsada olgularımızın histopatolojik, İHK ve İSH sonuçları ile bir bütün olarak değerlendirildiğinde olguların gelişmekte olan ülkelerle aynı özellikleri taşıdığı görülmüştür.

Sonuç olarak bölgemizde HL ve BL başta olmak üzere EBV enfeksiyonunun lenfoma etiyolojisinde etkili olduğu düşüncesindeyiz. Ülkemizdeki pediatrik malign lenfomaların EBV ve malarya ile ilişkisini daha iyi aydınlatmak için epidemiyolojik, serolojik ve immünolojik çalışmaların birlikte yürütüldüğü daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği kanısındayız.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmada 36 HL, 51 NHL tanısı alan çocukluk çağı lenfoma olgularına ait materyaller EBV enfeksiyonu açısından değerlendirilmiştir.
2. HL olgularının 9'u kız, 27'i erkek olup yaş ortalaması 10,80 (4-15) idi.
3. NHL olgularının 19'u kız, 32'i erkek olup yaş ortalaması 10,07 (3-15) idi.
4. HL olgularının 20'si (% 55,5)'i MSHL, altısı (% 16,6) NSHL, biri (% 2,7) NLBHL idi. Dokuz olguda (% 25) ise alt tiplendirme yapılamadı.
5. NHL olgularının 26 (% 50,98)'i BL, yedisi (% 13,7) prekürsör T hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma, altısı (% 11,7) prekürsör B hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma, beşi (% 3,8) DBBHL, ikisi (% 3,92) anaplastik lenfoma, bir (%1,96) pediatrik marjinal zone lenfoma, biri (% 1,96) Primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma olup üç olguda (% 3,8) alt tiplendirme yapılamamıştır.
6. HL olgularının % 83,3'ü (32/36) nodal yerleşim gösterirken ($p=0,0001$), en sık lokalizasyon % 78,1 (25/32) ile baş-boyun bölgesi lenf nodülleri olmuştur. Diğer dört olgu abdominal lokalizasyon, kemik iliği, mediasten ve akciğer yerleşimli idi.
7. NHL olgularının % 76,5'i (39/51) ektranodal yerleşimli olup ($p=0,0001$) bunların % 71,7'i (28/39) abdominal yerleşimli idi. Diğer lokalizasyonlar ise üç olguda kemik femur ve tibia), üç olguda santral sinir sistemi, bir olguda tonsil, bir olguda mediasten, bir olguda kemik iliği, bir olguda plevra ve bir olguda orofarinks yerleşimli idi. Olguların % 23,5'i (12/51) nodal yerleşimli olup bunlarında en sık görüldüğü lokalizasyon % 75 ile baş-boyun idi.
8. İSH ve İHK ile HL'li 30 olguda, NHL'li 14 olguda EBV pozitifliği görüldü.
9. HL'de EBV pozitif olgular; MSHL'li 20 olgunun 19'unda (% 95), NSHL'li altı olgunun beşinde (% 83,3), sınıflandırılmayan dokuz HL olgusunun altısında (% 66,6) pozitiflik saptandı. MSHL diğer gruplarla kıyaslandığında EBV pozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0,004$) ve EBV'nin HL etiyojisinde önemli olduğunu düşündürdü.

10. NHL alt gruplarından BL'li 15 olgunun 11'inde (% 73,3), DBBHL'li beş olgunun üçünde (% 60) pozitiflik görüldü. BL ve DBBHL'daki vakalar diğer gruplarla kıyaslandığında EBV pozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0,001$) ancak BL ve DBBHL kıyaslandığında EBV pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p= 0,635$). NHL'de tüm olgular İHK ile negatif iken İSH-EBER ile pozitif idi. BL ve DBBHL'de EBV pozitifliği NHL'nin bu tiplerinde EBV'nin etkisi olabileceğini gösterirken diğer alt tipler için değişik etiyolojik faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmüştür.
11. İHK ve İSH yöntemleri karşılaştırıldığında İHK ile negatif tanı alan 15 olgu (bir HL, 11 BL ve üç DBBHL lenfoma olgusu) İSH ile pozitif sonuç vermiştir. İSH-EBER ile tespit edilen pozitif olgu sayısı göz önüne alındığında İSH'nin immünohistokimyasal yöntemle göre daha sensitif olduğunu göstermektedir.
12. Bu çalışmada EBV'nin özellikle MSHL, BL ve DBBHL'de izlenen pozitiflik oranları, EBV'nin lenfomalı hastaların önemli bir bölümünde hastalığı tetikleyici bir role sahip olduğunu; ancak sosyoekonomik koşullar, genetik özellikler ve immün sistemi baskılayıcı etkenlerin bir bütün olarak hastalığın gelişiminde önemli olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Picker LJ, Butcher EC.** Physiological and molecular mechanisms of lymphocyte homing. *Annu rev immunol* **1992**; 10:561-591.
2. (www.nedennasilnedir.com/bagisiklik-sistemi.html) 11.10.2008. Erişim tarihi: 10.05.2009
3. **Van der Valk P, Herman CJLM.** The histology of reactive lymph nodes. *Am J Surg Pathol* **1987**; 11:866.
4. **Keklikoğlu A.** (www.anatomiturk.com/sourcedesign/keklikoglu01...) **2004.** Erişim tarihi:12.05.2009.
5. **Mohaved LA.** İn situ demonstration of Epstein-Barr viral genomes in viral-associated B cell lymphoproliferations. *Am J Pathol* **1989**; 134:651-659.
6. **Nassar P.** University of Pennsylvania School of Veterinary Medicine. **2008.** (<http://cal.vet.upenn.edu/.../Lab8cs26node2x.htm>). Erişim tarihi:01.06.2009
7. **Raff MC.** Surface antigenic markers for distinguishing T and B lymphocytes in mice. *Transplant Rev* **1971**; 6:52-80.
8. **Cantor H, Boyse EA.** Functional subclasses of T lymphocytes bearing different Ly antigens I: The generation of functionally distinct T cell subclasses is a differentiative process independent of antigen. *J Exp Med* **1975**; 141:1376-1399.
9. **Nabholz M, MacDonald HR.** Cytolytic T lymphocytes. *Ann Rev Immunol* **1983**; 1:273-306.
10. **Virchow R.** Cellular pathology. As based upon physiological and pathological histology. Lecture XVI--Atheromatous affection of arteries. 1858. *Nutr Rev* **1989**; Jan:47(1):23-25.
11. **Rappaport H.** Tumors of the hematopoietic system. In: *Atlas of tumor pathology*, section III, Fascicle 8. Washington, DC: Armed Forces Institute of pathology, **1996.**
12. **Gerard-Machnant R, Hamlin I, Lennert K et al.** Classification of Non Hodgkin's lymphomas. *Lancet* **1974**; ii:586.
13. **Stansfeld A, Diebold J, Kapanci Y et al.** Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet* **1988**; 1:292-293.
14. Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification Project: National Cancer Institute sponsored study of classification of Non- Hodgkin's lymphomas: summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer* **1982**; 49:2112-2135.
15. **Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al.** A revised European-American Classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international Lymphoma Study Group. *Blood* **1994**; 84:1361-1392.
16. **Jaffe ES, Harris NL, Chan JKC et al.** Proposed World Health Organization classification of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues. *Am J Surg Pathol* **1997**; 21:114-121.

17. Jaffe ES, Harris NL, Diebold et al. World Health Organization classification of lymphomas: a work in progress. *Ann Oncol* **1998**; 9 Suppl 5:25-30.
18. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Pres, **2001**
19. Swerdlow S.H, Campo E, Harris N.L, Jaffe E.S, Pileri S.A, Stein H., Thiele, J, Vardiman J.W. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, Genova: WHO pres, **2008**.
20. Stiller C.A. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene* **2004**; 23:6429-44.
21. Kutluk T. First national pediatric cancer registry in Turkey: A Turkish pediatric oncology group study. *Ped. Blood & Cancer* (Abstract) **2004**; 43:452.
22. Kutluk T, Yesilipek A. On behalf of Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG) and Turkish Pediatric Hematology Society (TPHD). Pediatric Tumor Registry for 2002-2005 in Turkey. *J Pediatr Hematol Oncol* **2007**;29 Suppl 1:S 12-13.
23. Sarac S, Akyol MU, Kanbur B, Poyraz A ve ark. Bcl-2 and LMP1 expression in nasopharyngeal carcinomas. *Am J Otolaryngol* **2001**; 22(6):377-82.
24. Jarrett RF. Viral involvement in Hodgkin's disease. *Int J Cell Cloning* **1992**; 10(6):315-22.
25. Campe H, Jaeger G, Abou-Ajram C, Nitschko H ve ark. Serial detection of Epstein-Barr virus DNA in sera and peripheral blood leukocyte samples of pediatric renal allograft recipients with persistent mononucleosis-like symptoms defines patients at risk to develop post-transplant lymphoproliferative disease. *Pediatr Transplant* **2003**; 7(1):46-52.
26. Pollock BH, Jenson HB, Leach CT, McClain KL ve ark. Risk factors for pediatric human immunodeficiency virus-related malignancy. *JAMA* **2003**; 289(18):2393-9.
27. Jung CK, Lee KY, Kim Y, Han K ve ark. Epstein-Barr virus infection, drug resistance and prognosis in Korean T- and NK-cell lymphomas. *Pathol Int* **2001**; 51(5):355-63.
28. Orentas RJ, Schauer DW Jr, Ellis FW, Walczak J ve ark. Monitoring and modulation of Epstein-Barr virus loads in pediatric transplant patients. *Pediatr Transplant* **2003**; 7(4):305-14.
29. Straathof KCM, Bollard CM, Rooney CM, Heshlop HE. Immunotherapy for Epstein-Barr-Virus Associated Cancers in Children. *The Oncologist* **2003**; 8:83-98.
30. Hudson MM, Donald SS. Hodgkin's disease. In Pizzo PA, Poplack DG(editors): *Principle and practice of Pediatric Oncology*, 5th ed. Philadelphia, Lippicott,Williams and Wilkins **2005**; 694-721.
31. Amini RM, Enblad G, Engstrom P, Christensson B ve ark. Relapsed Hodgkin's lymphoma: immunostaining patterns in relation to survival. *Leuk Lymphoma* **2002**;43(6):1253-60.
32. Tebbi CK, Mendenhall N, London WB, Williams JL ve ark. Children's Oncology Group. Treatment of stage I, IIA, IIIA1 pediatric Hodgkin disease with doxorubicin, bleomycin, vincristine and etoposide (DBVE) and radiation: a Pediatric Oncology Group (POG) study. *Pediatr Blood Cancer* **2006**; 46(2):198-202.

33. **Schwartz CL.** Prognostic factors in pediatric Hodgkin disease. *Curr Oncol Rep* **2003**; 5(6):498-504.
34. **De Jong D, Bosq J, MacLennan KA, Diebold J ve ark.** European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma (LRCHL): clinicopathological characteristics and outcome of a rare entity. *Ann Oncol* **2006**; 17(1):141-5.
35. **Donaldson SS.** Pediatric Hodgkin's disease—up and beyond. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2002**; 54(1):1-8
36. **Mason DY, Banks PM, Chan J, Cleary ML, Delsol G, de Wolf Peeters C, Falini B, Gatter K, Grogan TM, Harris NL ve ark.** Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. A distinct clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol* **1994**; 18:526-530.
37. **Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, Harris M, Harris NL, Jaffe ES, Han J, van Krieken JM, Poppema S, Marafioti T, Franklin J, Sextro M, Diehl V, Stein H.** European Task Force on Lymphoma Project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood* **2000**; 96:1889-1899.
38. **Coles FB, Cartun RW, Pastuszak WT.** Hodgkin's disease, lymphocyte-predominant type: immunoreactivity with B-cell antibodies. *Mod Pathol* **1988**; 1:274-278.
39. **Pinkus GS, Said JW.** Hodgkin's disease, lymphocyte predominance type, nodular - a distinct entity? Unique staining profile for L&H variants of Reed-Sternberg cells defined by monoclonal antibodies to leukocyte common antigen, granulocyte-specific antigen, and B-cell-specific antigen. *Am J Pathol* **1985**; 118:1-6.
40. **Pinkus GS, Said JW.** Hodgkin's disease, lymphocyte predominance type, nodular - further evidence for a B cell derivation. L&H variants of Reed-Sternberg cells Express L26, a pan B cell marker. *Am J Pathol* **1988**; 133:211-217.
41. **Harris NL.** The many faces of Hodgkin's disease around the world: what have we learned from its pathology? *Ann Oncol* **1998**; 9(Suppl 5):45-56.
42. **Weiss LM, Chen YY, Liu XF, Shibata D.** Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease. A correlative in situ hybridization and polymerase chain reaction study. *Am J Pathol* **1991**; 139: 1259-1265
43. **Uccini S, Monardo F, Stoppacciaro A, Gradilone A, Agliano AM, Faggioni A, Manzari V, Vago L, Costanzi G, Ruco LP ve ark.** High frequency of Epstein-Barr virus genome detection in Hodgkin's disease of HIVpositive patients. *Int J Cancer* **1990**; 46:581-585.
44. **Herndier BG, Sanchez HC, Chang KL, Chen YY, Weiss LM.** High prevalence of Epstein-Barr virus in the Reed-Sternberg cells of HIV-associated Hodgkin's disease. *Am J Pathol* **1993**; 142:1073-1079.
45. **Siebert JD, Ambinder RF, Napoli VM, Quintanilla-Martinez L, Banks PM, Gulley ML.** Human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease contains latent, not replicative, Epstein-Barr virus. *Hum Pathol* **1995**; 26:1191-1195.
46. **Patsouris E, Noel H, Lennert K.** Cytohistologic and immunohistochemical findings in hodgkin's disease, mixed cellularity type, with a high content of epithelioid cells. *Am J Surg Pathol* **1989**; 13:1014-1022.

47. von Wasielewski R, Mengel M, Fischer R, Hansmann ML, Hubner K, Franklin J, Tesch H, Paulus U, Werner M, Diehl V, Georgii A. Classical Hodgkin's disease. Clinical impact of the immunophenotype. *Am J Pathol* **1997**; 151:1123-1130.
48. Rudiger T, Gascoyne RD, Jaffe ES, de Jong D, Delabie J, De Wolf-Peeters C, Poppema S, Xerri L, Gisselbrecht C, Wiedenmann S, Muller-Hermelink HK. Workshop on the relationship between nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma and T cell/histiocyte-rich B cell lymphoma. *Ann Oncol* **2002**; 13 (Suppl 1):44-51.
49. Zukerberg LR, Collins AB, Ferry JA, Harris NL. Coexpression of CD15 and CD20 by Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease. *Am J Pathol* **1991**; 139:475-483.
50. Rudiger T, Ott G, Ott MM, Muller-Deubert SM, Muller-Hermelink HK. Differential diagnosis between classic Hodgkin's lymphoma, T-cell-rich B-cell lymphoma, and paragranuloma by paraffin immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol* **1998**; 22:1184-1191.
51. Korkolopoulou P, Cordell J, Jones M, Kaklamanis L, Tsenga A, Gatter KC, Mason DY. The expression of the B-cell marker mb-1 (CD79a) in Hodgkin's disease. *Histopathology* **1994**; 24:511-515.
52. Chittal SM, Caveriviere P, Schwarting R, Gerdes J, Al Saati T, Rigal-Huguet F, Stein H, Delsol G. Monoclonal antibodies in the diagnosis of Hodgkin's disease. The search for a rational panel. *Am J Surg Pathol* **1988**; 12:9-21.
53. Rudiger T, Jaffe ES, Delsol G, deWolf-Peeters C, Gascoyne RD, Georgii A, Harris NL, Kadin ME, MacLennan KA, Poppema S, Stein H, Weiss LE, Muller-Hermelink HK. Workshop report on Hodgkin's disease and related diseases ('grey zone' lymphoma). *Ann Oncol* **1998**; 9 (Suppl 5):31-38.
54. Forni M, Hofman FM, Parker JW, Lukes RJ, Taylor CR. B- and T-lymphocytes in Hodgkin's disease. An immunohistochemical study utilizing heterologous and monoclonal antibodies. *Cancer*, **1985**; 55:728-737.
55. Wickert RS, Weisenburger DD, Tierens A, Greiner TC, Chan WC. Clonal relationship between lymphocytic predominance Hodgkin's disease and concurrent or subsequent large-cell lymphoma of B lineage. *Blood* **1995**; 86:2312-2320.
56. Colby TV, Hoppe RT, Warnke RA. Hodgkin's disease: a clinicopathologic study of 659 cases. *Cancer* **1982**; 49:1848-1858.
57. Strickler JG, Michie SA, Warnke RA, Dorfman RF. The "syncytial variant" of nodular sclerosing Hodgkin's disease. *Am J Surg Pathol* **1986**; 10:470-477.
58. Bennett MH, MacLennan KA, Easterling MJ, Vaughan Hudson B, Jelliffe AM, Vaughan Hudson G. The prognostic significance of cellular subtypes in nodular sclerosing Hodgkin's disease: an analysis of 271 non-laparotomised cases (BNLI report no. 22). *Clin Radiol* **1983**; 34:497-501.
59. Haybittle JL, Hayhoe FG, Easterling MJ, Jelliffe AM, Bennett MH, Vaughan Hudson G, Vaughan Hudson B, MacLennan KA. Review of British National Lymphoma Investigation studies of Hodgkin's disease and development of prognostic index. *Lancet*, **1985**; 1:967-972.
60. MacLennan KA, Bennett MH, Tu A, Hudson BV, Easterling MJ, Hudson GV, Jelliffe AM. Relationship of histopathologic features to survival and relapse in nodular sclerosing Hodgkin's disease. A study of 1659 patients. *Cancer* **1989**; 64:1686-1693.

61. Masih AS, Weisenburger DD, Vose JM, Bast MA, Armitage JO. Histologic grade does not predict prognosis in optimally treated, advanced-stage nodular sclerosing Hodgkin's disease. *Cancer* 1992; 69:228- 232.
62. Hess JL, Bodis S, Pinkus G, Silver B, Mauch P. Histopathologic grading of nodular sclerosis Hodgkin's disease. Lack of prognostic significance in 254 surgically staged patients. *Cancer* 1994; 74:708-714.
63. Ashton-Key M, Thorpe PA, Allen JP, Isaacson PG. Follicular Hodgkin's disease. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:1294-1299.
64. Benharroch D, Levy A, Gopas J, Sacks M. Lymphocyte-depleted classic Hodgkin lymphoma-a neglected entity? *Virchows Arch* 2008; Dec;453(6):611-6.
65. Cairo MS, Raetz E, et al. Non-Hodgkin lymphoma in children. In Kufe D, Pollack E, Weishelbaum RR, Bast RC, Gansler TS, Holland JF, Frei E (eds) *Cancer Medicine*, 6th ed. London: BC Decker Inc, 2003; 2337-2348.
66. Sandlund JT, Downing JR, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 1998; 334:1238-1248.
67. Büyükpamukcu M. Non-Hodgkin's Lymphomas in Cancer in Children Clinical Management, Ed. By P.A. Voute, C. Kalifa and A. Barrett Oxford University Press, 1999; 119-136.
68. Lanzkowsky P. *Non-Hodgkin's Lymphoma in Manual Pediatric Hematology and Oncology*, 4th ed. London, 1999; P:445-469.
69. Perkins SL, Segal GH, et al. Classification of non-Hodgkin's lymphomas in children. *Semin Diagn Pathol* 1995; 12:303-313.
70. Gordon BG, Weisenberger DD, et al. Peripheral T-cell lymphoma in childhood and adolescence: a clinicopathologic study of 22 patients. *Cancer* 1993; 71:257-263.
71. Head DR, Behm FG. Acute lymphoblastic leukemia and the lymphoblastic lymphomas of childhood. *Semin Diagn Pathol* 1995; 12: 325-334.
72. Lin P, Jones D, et al. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma: a predominantly extranodal tumor with low propensity for leukemic involvement. *Am J Surg Pathol* 2000;24: 1480-1490.
73. Piccozzi V, Coleman C. Lymphoblastic lymphoma. *Semin Oncol* 1990; 17: 96-103.
74. Sandlund JT, Mcgrath IT. Lymphoblastic lymphoma. In Magrath IT (ed) *The Non-Hodgkin's Lymphomas*, 2nd ed. Arnold, New York, 1997: p813-828
75. Magrath IT. Small noncleaved cell lymphomas (Burkitt and Burkitt-like lymphomas). In Magrath IT (ed) *The Non-Hodgkin's Lymphomas*, 2nd ed. Arnold, New York, 1997: p 781-811.
76. Reiter A, Riehm H. Large cell lymphomas in children. In Magrath IT (ed) *The Non-Hodgkin's Lymphomas*, 2nd ed. Arnold, New York, 1997: 829-851.
77. Lin K-H, Su I-J, et al. Peripheral T-cell lymphoma in childhood: a report of five cases in Taiwan. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23:26-35.
78. Alessandri AJ, Pritchard SL, et al. A population based study of pediatric anaplastic large cell lymphoma. *Cancer* 2002; 94:1830-1835.

79. **Kinney MC, Kadin ME.** The pathologic and clinical spectrum of anaplastic large cell lymphoma and correlation with ALK gene dysregulation. *Am J Clin Pathol* **1999**; 111:56-S67.
80. **Pulford K, Lamant L, et al.** Detection of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and nucleolar protein nucleophosmin (NPM)-ALK proteins in normal and neoplastic cells with the monoclonal protein ALK1. *Blood* **1997**; 89:1394-1404.
81. **Brugieres L, LeDelay H, et al.** CD30+ anaplastic large cell lymphoma in children: analysis of 82 patients enrolled in two consecutive studies of the French Society of Pediatric Oncology. *Blood* **1998**; 92:3591-3598.
82. **Duyster J, Bai RY, et al.** Translocations involving anaplastic lymphoma kinase (ALK). *Oncogene* **2001**; 20:5623-5637.
83. **Roszbach HC, Chamizo W, et al.** Hepatosplenic gamma/delta T-cell lymphoma with isochromosome 7q, translocation t(7;21) and tetrasomy 8 in a nine-year-old girl. *J Pediatr Hematol Oncol* **2002**; 24: 154-157.
84. **Taniguchi S, Horio T, et al.** Mycosis fungoides in the tumor stage treated by PUVA: a successful trial in a 12 year old girl. *Dermatologica* **1980**; 160:409-413.
85. **Rao CR, Gutierrez MI, Bhatia K, Fend F ve ark.** Association of Burkitt's lymphoma with the Epstein-Barr virus in two developing countries. *Leuk Lymphoma* **2000**; 39(3-4):329-37.
86. **Araujo I, Foss HD, Bittencourt A, Hummel M ve ark.** Expression of Epstein-Barr virus-gene products in Burkitt's lymphoma in Northeast Brazil. *Blood* **1996**; 87(12):5279-86.
87. **Weinreb M, Day PJ, Niggli F, Green EK ve ark.** The consistent association between Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease in children in Kenya. *Blood* **1996**;87(9):3828-36.
88. **Preciado MV, De Matteo E, Diez B, Menarguez J, Grinstein S.** Presence of Epstein- Barr virus and strain type assignment in Argentine childhood Hodgkin's disease. *Blood* **1995**; 86(10):3922-916.
89. **De Matteo E, Baron AV, Chabay P, Porta J ve ark.** Comparison of Epstein-Barr virus presence in Hodgkin lymphoma in pediatric versus adult Argentine patients. *Arch Pathol Lab Med* **2003**; 127(10):1325-917.
90. **Chabay PA, De Matteo EN, Aversa L, Maglio S ve ark.** Assessment of Epstein-Barr virus association with pediatric non-hodgkin lymphoma in immunocompetent and in immunocompromised patients in Argentina. *Arch Pathol Lab Med* **2002**; 126(3):331-518.
91. **Zhou XG, Sandvej K, Li PJ, Ji XL ve ark.** Epstein-Barr virus (EBV) in Chinese pediatric Hodgkin disease: Hodgkin disease in young children is an EBV-related lymphoma. *Cancer* **2001**; 92(6):1621-31.
92. **Yilmaz F, Uzunlar AK, Sogutcu N, Ozaydin M.** Hodgkin's disease and association with Epstein-Barr virus in children in Southeast Turkey. *Saudi Med J* **2005**; 26(4):571-528.
93. **Zeytinoglu A, Hekimgil M, Erensoy S, Aydemir S ve ark.** Investigation of Epstein-Barr virus DNA and RNA in tissues of patients with lymphoma. *Mikrobiyol Bul* **2005**; 39(4):473-81.

94. **Schooley RT.** Epstein-Barr virus (infectious mononukleosis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dollin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, **1995**; 1364-1377.
95. **Tomkinson BE, Sullivan JL.** Epstein-Barr virus (infectious mononukleosis). In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious diseases*. Philadelphia, W.Saunders Company, **1992**: 1701-1709.
96. **Kieff E.** Epstein-Barr virus and its replication. In: Fields BN, Kineppe DM, Howley PM et al, eds. *Fields Virology* 3th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, **1996**; 2343-2380.
97. **Preciado MV, Fallo A, Chabay P, Calcagno L, De Matteo E.** Epstein Barr virus associated lymphoma in HIV-infected children. *Pathol Res Pract* **2002**;198(5):327-32.
98. **Cabalo E, Wilkinson R, Lu NT, Shimizu S ve ark.** Molecular analysis and pathology of a second pediatric HIV-associated Burkitt lymphoma. *Pediatr Pathol Mol Med* **2002**; 21(6):525-30.
99. **Parmley RT.** Evolution of AIDS and AIDS related malignancies in pediatric patients in the United States. *J Nihon Univ Sch Dent* **1997**; 39(1):8-11.
100. **Kennedy G, Komano J, Sugden B.** Epstein-Barr virus provides a survival factor to Burkitt's lymphomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2003**; 100(24):14269-74.
101. **Kikutani H.** Department of moleküler immunology. Research Institute for Microbial Disease Osaka University. (www.biken.osaka-u.ac.jp/act/act_kikutani_e.php). Erişim tarihi:10.05.2009.
102. **Gan RL, Yin ZH, Liu TF, Dong BH ve ark.** Molecular pathological characteristics of human B-cell lymphomas induced by Epstein-Barr virus. *Sheng Wu Hua Xue Yu Sheng Wu Wu Li Xue Bao (Shanghai)*. **2003**; 35(10):925-929.
103. **Dirnhofer S, Arturo Angeles-Angeles.** High prevalence of a 30-base pair deletion in the EBV LMP-1 gene and of strain type B EBV in Mexican classical Hodgkin's diseases and reactive lymphoid tissue. *Human Pathol* **1999**; 30:781-787.
104. **Howley MP.** Principles of carcinogenesis: Viral. In: De vita VT, Hellman JRS, Rosenberg SA, eds. *Cancer* 4th ed. Philadelphia, J.B Lippincott Company, **1993**; 182-199.
105. **Pallesen G, Hamilton-dotoit SJ.** Expression of Epstein-Barr virus latent gene products in tumor cells of Hodgkin's disease. *Lancet* **1991**; 337:320-322.
106. **MacMahon EE, Glass JD, Hayward SD, et al.** Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Lancet* **1991**; 338:969-973.
107. **Straathof KCM, Bollard CM, Rooney CM, Heshlop HE.** Immunotherapy for Epstein-Barr-Virus Associated Cancers in Children. *The Oncologist* **2003**; 8:83-98.
108. **Roth J, Daus H, Gause A, Trumper L ve ark.** Detection of Epstein Barr Virus DNA in Hodgkin and Reed Sternberg cells by single cell PCR. *Leuk Lymphoma* **1994**; 13:137-42.
109. **Pötter R.** Paediatric Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* **1999**;35(10):1466-76.
110. **Ertel U, Duru F, Dagdemir A, Tacyildiz N, Pamir A, l Akçayöz A, Uluolu Ö, Teziç T.** Hodgkin's Disease in 82 Turkish Children Diagnosed Over a 10-Year Period: Epidemiological,

Clinical, and Histopathologic Features and Prognosis with Prolonged Chemotherapy. *Pediatric Hematology and Oncology* **1997**; 14: 359-366.

- 111. Cavdar AO, Pamir A, Gözdasoglu S, Babacan E, Yavuz G, Unal E, et al.** Hodgkin disease in children: clinicoepidemiologic and viral (Epstein-Barr virus) analyses. *Med Pediatr Oncol* **1999**;32(1):18-24.
- 112. Cavdar AO, Tacoy A, Babacan E, Gözdaşoğlu S, Arcasoy A, Topuz U, et al.** Hodgkin's disease in Turkish children: a clinical and histopathologic analysis. *J Natl Cancer Inst* **1977**;58(3):479-81.
- 113. Buyukpamukcu M, Atahan L, Caglar M, et al.** Hodgkin's disease in Turkish children: clinical characteristics and treatment results of 210 patients. *Pediatr Hematol Oncol* **1999**;16:119-29.
- 114. Oguz A, Karadeniz C, Okur FV, et al.** Prognostic factors and treatment outcome in childhood Hodgkin disease. *Pediatr Blood Cancer* **2005**; 45: 670-5.
- 115. Uysal M, Çetingöz R, Güneş D, Demiral A, Özere, Çakmakçı H, Çeçeni E, Sarılioğlu F, Olgun N.** Clinical characteristics and therapy outcome of pediatric Hodgkin's lymphoma - a single centre experience from the west part of Turkey. *Turkish Journal of Cancer* **2007**; 37:3.
- 116. Gözdaşoğlu S.** Pediatrik Hodgkin Hastalığı. *Çocuk Sağlığı ve hastalıkları*. Cin Ş ed. AnTıp A.Ş. yayınları. **2003**, s:789-793.
- 117. Pasman PC, Tiesbosch A, Erdkamp FL, Vrints LW, Breed WP, Schouton HC.** p53 as a marker of the malignant cell in Hodgkin's Disease. *Annals of Oncology* **1994**; 5:89-91.
- 118. Jarret RF, MacKenzie J.** Epstein-Barr virus and other candidate viruses in the pathogenesis of Hodgkin's Disease. *Seminars in hematology* **1999**; 36:260-269.
- 119. Anagnostopoulos I, Hummel M.** Epstein-Barr virus in tumors. *Histopathology* **1996**; 29:297-315.
- 120. Tinguely M, Brundler MA, Gogos S, Kerl K, Borisch B.** Epstein-Barr virus association in pediatric abdominal non-Hodgkin-lymphomas from Turkey. *Arch Immunol Ther Exp* **2000**; 48(4):317-22.
- 121. Durmaz R, Aydın A, Koroglu M, Aker H ve ark.** Detection and genotyping of Epstein-Barr virus by polymerase chain reaction in tissues obtained from cases with Hodgkin's disease in Turkey. *Acta Virol* **1998**; 42(6):375-81.
- 122. Tacyildiz N, Cavdar AO, Ertem U, Oksal A ve ark.** Unusually high frequency of a 69- bp deletion within the carboxy terminus of the LMP-1 oncogene of Epstein-Barr virus detected in Burkitt's lymphoma of Turkish children. *Leukemia* **1998**; 12(11):1796-805-56
- 123. Ertem U, Duru F, Pamir A, Tacyildiz N ve ark.** Burkitt's lymphoma in 63 Turkish children diagnosed over a 10 year period. *Pediatr Hematol Oncol* **1996**; 13(2):123-34.
- 124. Cavdar AO, Yavuz G, Babacan E, Gozdasoglu S ve ark.** Burkitt's lymphoma in Turkish children: clinical, viral [EBV] and molecular studies. *Leuk Lymphoma* **1994**;14(3-4):323-30.
- 125. Cavdar AO, Gozdasoglu S, Yavuz G, Babacan E ve ark.** Burkitt's lymphoma between African and American types in Turkish children: clinical, viral (EBV), and molecular studies. *Med Pediatr Oncol* **1993**; 21(1):36-42.

126. **Ataoglu Ö, Fen T, Süer Ö, Dağlı M ve ark.** Epstein-Barr Virus latent membrane protein 1 (LMP-1) in Hodgkin's lymphoma patients in Turkey. *Turk J Haematol* **2001**; 18(2):123.
127. **Aktaş S, Kargı A, Olgun N, Diniz G, Erbay A, Vergin C.** Prognostic significance of cell proliferation and apoptosis-regulating proteins in Epstein-Barr virus positive and negative pediatric Hodgkin lymphoma. *Lymph Res Biol* **2007**;5(3):175-82.
128. **Weinreb M, Day PJR, Niggli F et al.** The role of Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease from different geographical areas. *Arch Dis Child* **1996**; 74:27-31.
129. **Armstrong AA, Alexander FE, Pinto Paes R, Morad N A, Gallagher A, Krajewski AS et al.** Association of Epstein-Barr Virus with Pediatric Hodgkin's Disease. *American journal of Pathology* **1993**; 142 (6).
130. **Araujo I, Bittencourt AL, Barbosa HS, Netto EM, Mendonça N, Foss H, Hummel M, Stein H.** The high frequency of EBV infection in pediatric Hodgkin lymphoma is related to the classical type in Bahia, Brazil. *Virchows Arch* **2006**; 449:315–319.
131. **Samoszuck M.** Detection of Epstein-Barr viral DNA by nonisotopic in situ hybridization. Correlation with the polymerase chain reaction. *Am J Clin Pathol* **1991**; 96:448-453.
132. **Epstein MA, Achong BG, Barr YM.** Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* **1964**; 2:702.
133. **Kumar A, Abbas A, Fausto N.** *Robbins and Cotran Pathologic basis of disease*. 7th ed. Elsevier Saunders. Pennsylvania, **2005**.
134. **Anwar N, Kingma D, Boch AR et al.** The investigation of Epstein-Barr viral sequences in 41 cases of Burkitt's lymphoma from Egypt. *Cancer* **1995**; 76(7):1245-1252.
135. **Peylan-Ramu N, Diment J, Krichevsky S, Ben-Yehuda D, Bhatia K, Magrath IT.** Expression of EBV Encoded Nuclear Small Non-Polyadenylated RNA (EBER) Molecules in 32 Cases of Childhood Burkitt's Lymphoma from Israel. *Leukemia and lymphoma* **2001**;40:405-411.
136. **Klump CE, Hassan R, Oliveira D et al.** Geographic variation in Epstein-Barr virus-associated Burkitt's lymphoma in children from Brazil. *Int. J. Cancer* **2004**; 108:66-70.
137. **Mansoor A, Stevensen MS, Weiss W et al.** Prevalence of Epstein-Barr viral sequence and EBV LMP1 oncogene deletions in Burkitt's lymphoma from Pakistan: epidemiological correlation. *Human Pathol* **1997**; 28: 3:283-288.
138. **Aktaş S, Kargı A, Olgun N, Diniz G, Erbay A, Vergin C.** Prognostic Significance of Cell Proliferation and Apoptosis-Regulating Proteins in Epstein-Barr Virus Positive and Negative Pediatric Non-Hodgkin's Lymphoma. *Pathol Oncol Res* **2008**; Dec 2 (Epub ahead of print).
139. **Burkitt DP.** Etiology of Burkitt's lymphoma an alternative hypothesis to a vectored virus. *JNCI* **1969**; 42: 19.
140. **Greenwood BM.** Possible role of B cell mitogen in hypergammaglobulinemia in malaria and trypanosomiasis. *Lancet* **1974**; ii:435.

- 141. Wittle Ch, Brown J, Marsh K, Greenwood Bm, Seidelin P, Tighe H, Wederburg L.** T-cell control of Epstein-Barr virus-infected B cells is lost during *P. Falciparum* malaria. *Nature* **1984**; 312:449.
- 142. Wittle Ch, Brown J, Marsh K, Blackman M, Jobe O, Shenton F.** The effects of *Plasmodiumfalciparum* malaria on immune control of B lymphocytes in Gambian children. *Clin. exp. Immunol* **1990**; 80:213-218.
- 143. Moss Dj. Burrows SR, Castellino DJ et al.** A comparison of Epstein-Barr virus-spesific T cell immunity in malaria-endemic and non-endemic regions of Papua New Guine. *Int J Cancer* **1983**; 31:727.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Emine Kılıç Bağır

Doğum Tarihi ve Yeri : 1974- İskenderun

Medeni durumu : Evli

Adres : Mahfesiğmaz mah. 70 sok. Çukurova
platin Apt. No:12/23 Çukurova/ Adana

Telefon : 0 322 2338779

Fax : -

E-mail : eminebagir@yahoo.com

Mezun olduğu Tıp fakültesi :1998- Çukurova Üniversitesi Tıp
Fakültesi

Varsa Mezuniyet Derecesi : -

Görev yerleri : 1999-2003 Ulukışla Devlet Hastanesi
2003-2004 Yumurtalık Devlet Hastanesi
2004-2009 Çukurova Üniversitesi Patoloji
Anabilim Dalı

Dernek Üyelikleri : Çukurova Patoloji Derneği

Alınan Burslar : -

Yabancı Dil : İngilizce