

Larenksin Epitelyal Hiperplastik Lezyonları

EPITHELIAL HYPERPLASTIC LESIONS OF THE LARYNX

E. Özlem TULUNAY*, Özden TULUNAY**, Rıza KESER***

* Op.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB AD,

** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,

*** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB AD, ANKARA

Özet

Larenksin epitelyal hiperplastik lezyonları (LEHL) tanımlandığı günlerden itibaren çeşitli terimlerle anılmış, kısıtlı çevrelerin, kısa sürelerle kullandığı değerlendirmeler universal kullanıma ulaşmayan birçok sınıflamayla sonlanmış (1, 2, 8-16). Bu sınıflamalarda farklı biyolojik davranıştaki lezyonların aynı isimlerle tanımlandığı görülmektedir. Hastaların tedavi ve takiplerini güçleştiren, larengolog ve patolog arasındaki iletişimi bozan bu durum, antitenin yeni gelişmeler eşliğinde değerlendirilerek, uygun görülen universal bir sınıflamanın ortaya çıkmasının kaçınılmaz olduğunu göstermektedir. Konu, tarihi gelişimi içinde incelenmiş, sınıflamalar ve özellikleri verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Larenks, Larenks epiteli, Keratozis, Lökoplazi

T Klin K B B 2002, 2:171-182

Summary

The hyperplastic lesions of the larynx have been attributed different terminology since the day they were first described. Some of these names were used very shortly and by limited groups have resulted in many classifications not reaching universal acceptance. In these classifications, the lesions with different biological behaviours have been grouped under the same names. This situation, which results in treatment and follow-up problems of the patients, also which causes difficulties to cooperate between the laryngologist and the pathologist, highlights the need for a universal classification system. The subject has been evaluated in its historical perspective; the classification systems used and their properties have been described.

Key Words: Larynx, Laryngeal epithelium, Keratosis, Leukoplasia

T Klin J E N T 2002, 2:171-182

Genel Bakış

Günümüzde kanser konusunda en önemli hedef, kanserin gelişmesinin önlenmesi veya prekanseröz fazda yakalanmasıdır. Larenks kanserleri önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle larenks epiteli değişiklikleri (aberasyonları), büyük öneme sahiptir. Larenks epiteli aberasyonları, tanı ve tanımlarda çeşitliliğin en çok bulunduğu ve tarihi gelişim içinde, farklı biyoloji gösteren lezyonların aynı terimle ifade edildildiği bir lezyon örneğidir. Bu durumu daha da komplike hale getiren bir diğer özellik, bu lezyonlar karşısında patologların durumudur. Bu iki yöne sahiptir, biri, özellikle total olmayan larengal lezyon örneklemelerinde, histopatolojik inceleme materyelinin her an aberasyon spektrumdaki basamaklardan birine ait eksik doku bulundurmasıdır (1), diğeri ise patologların

lezyonları farklı değerlendirmesidir (2). Larengal mukozanın histopatolojik değerlendirilmelerinde uniformite eksikliğine rağmen, halen bu lezyonların seyrinin tahmininde en önemli role sahip olan grade ve lezyon yaygınlığının tesbitinde en doğru yöntem histopatolojidir (3).

Larenks epiteli, bazal hücreler tarafından yenilenen çok katlı yassı epiteldir. Ara tabaka (spinöz) hücrelerinin proliferasyonu ile *akantoz* gösterebilir. Keratinizasyon epitelin yüzeyindedir ve epitelyal maturasyonun son basamağıdır. Larenks epiteli, normal şartlarda keratinizasyon göstermez. Keratin, çeşitli zararlı etkiler sonucu superfisyel epitel hücre sitoplazmalarının proteolitik ve nukleolitik enzimlerle tahrip edilerek, nukleussuz, organsız kalarak, keratohiyalen granülleri ve artmış tonofibrillerden ibaret hale gelmesidir.

Parakeratoz keratinize hücrelerde nukleusun retansiyonudur. *Diskeroz*, spinöz tabaka hücrelerinde prematür keratinizasyondur, epitel kalınlığı boyunca tek tek hücrelerin prematür ve anormal keratinizasyonunu ifade eder. Diskeratotik hücre, artmış ve toplanmış tonofilamanlar ve desmosomlarla karakterlidir. Nukleus artıkları, mitokondri ve diğer organeller de bu topluluklar arasına alınmıştır.

Larenkste hasara cevap olarak reversibl, irreversibl olarak gelişen hiperplastik mukozal değişiklikler, ekseri **KERATOZİS** olarak tanımlanmıştır, kesin histolojik bir terim olarak kullanılmamıştır. Hasarlara karşı yüzey keratini oluşturma, yukarı solunum yolu mukozalarının beklenen bir cevabıdır. Spesifik ve non-spesifik değişik larengeal lezyonların 1930'larda **HİPERKERATOZİS** olarak tanımlandığı da görülmektedir (4). Larenks keratotik lezyonlarının yıllar içinde daha iyi tanınarak, hiperkeratozla birlikte giden larengeal mukozal kalınlaşmanın **LÖKOPLAZİ** olarak da tanımlandığı görülmektedir (Leucos: beyaz, plax: düz taş) (4). Lökoplazi, en sık yaşlı erkeklerde, nadiren kadınlarda ve sadece istisnai olarak çocuklarda gelişen, larengeal mukozada beyaz yama veya plak tarif eden bir terimdir. Lökoplazi için histolojik spesifik bir karşıt yoktur ve mikroskobik olarak benign hiperplaziden invaziv karsinoma kadar giden durumları ifade eder. Düz veya dışa büyüyen ekzofitik noduler; soliter veya multipl; beyaz veya gri renkte bir yapıdır. Ekseri kronik larenjit, vokal kord polipleri, nodül veya kistler, laringeal papillom ve granulom gibi patolojilerle kombine görülür. Daha çok seçtiği yer, vokal kordların serbest kısımlarıdır, vokal kordlar ve interaritenoid mesafede de gelişir. Lezyonların çoğu sigara, gastroözofajial reflü, ses istismarı şeklinde mekanik travmalar sonucu olup, maturasyon anomalileri yüksek malign transformasyon riski içerir.

Keratinizasyon veya diskeroz olarak adlandırılan maturasyon anomalileri konusunda tartışmalar sürmektedir. Eski tanımıyla **DİSPLAZİ**, bozulmuş gelişme olup, sitolojik atipi ile birlikte epitel maturasyonunun kaybıdır. Şiddetli mukozal aberasyonlar ekseri gerçek neoplastik transformas-

yonu temsil ettiğinden, buna displazi yerine **intraepitelyal neoplazi (IN)** teriminin daha uygun olduğu düşünülmüştür (5,6) ve her iki terim de birbiri yerine kullanılmaktadır.

Birçok otör, vakaların makroskopi, mikroskopi temeline göre sınıflamasının gereksiz olduğunu belirterek, **KERATOZ**, **LÖKOPLAZİ**, **PAKİDERMİ** terimlerinin sinonim veya aynı patolojik antitenin minör varyantları olduğunu ifade etmiştir (7). Henry (8), karışıklıktan kurtulmak için **LÖKOPLAZİ** ve **HİPERKERATOZ** terimlerinin bırakılarak, doğru patolojik terim olan **KERATOZİS** teriminin kullanılmasını önermiş ve keratozis sadece patolog tarafından ortaya konabilecek bir aysberg olduğunu, tehlikeli kısmın yüzeyin altında yattığını ifade etmiştir. Matür çok katlı yassı epitelin gösterebildiği akantoz, diskeroz ve parakeratoz gibi değişikliklerin fazla önemi olmadığı, epitelyal displazi veya sellüler atipinin ise dikkate değer bir durum olduğu üzerinde durmuştur. Daha da ciddi durum, epitel strüktürünün tam kat bozulduğu ve epitelin atipik hücrelerle işgal edildiği durum olan karsinoma insitu'dur (**KIS**). Bundan da ileri basamak, bazal membran (BM) parçalanmasıyla malign hücrelerin alttaki stromaya yayıldığı **invaziv karsinomadır**.

Larengeal epitelyal lezyonlardan en önemli grup, "**PREKANSEROZİS**" olarak tanımlanan değişikliktir. Bu, prekanseröz lezyon, preneoplastik lezyon, premalign lezyon, erken neoplazi, erken malignite, KIS, latent karsinom olarak da tanımlanmıştır. Premalign bir durumu tarif için kullanılan bu terimlerin hepsi de yanıltıcıdır. Prekanseröz lezyon, dokunun henüz histolojik, biyolojik ve klinik kanser karakterleri göstermediği, sonunda malignite gelişebilen bir doku aberasyonudur. Bu konuda en önemli soru, doku aberasyonunun neden ve ne zaman malignite kazanacağıdır. Prekanseröz lezyonlar için uniform morfolojik bir değerlendirme olmadığı gibi, kanserin ayrıca klinik olarak sağlıklı epitelden de gelişebileceğini gösteren yeterli delil mevcuttur. Hatta normal mukozadan direkt kanser gelişiminin prekanseröz lezyonu takip edenlerden daha sık olduğu da gözlenmektedir. Bu nedenle prekanseröz teriminin uygun olup olmadığı sorgulanmalıdır.

Diğer taraftan, histolojik olarak prekanseröz tanısı verilmiş değişikliklerin asla malignleşmeyebileceği de bilinmektedir.

Larenks epiteli aberasyonları için çeşitli sınıflamalar oluşturulmuştur. McGavran ve ark. (26), keratozları 1. Atipisiz hiperkeratoz, 2. Atipili hiperkeratoz, 3. Atipisiz parakeratoz, 4. Atipili parakeratoz olmak üzere dört sınıfa ayırmıştır. Kleinsasser ise (4) 1. Basit keratoz, 2. Atipili prekanseröz keratoz, 3. Ca. İn-situ'lu keratoz olmak üzere üç grup ileri sürmüştür. Norris ve Peale ise (4), keratozda atipi gelişmesinin en anlamlı histopatolojik bulgu olduğunu, bu nedenle atipinin olması veya olmamasına dayanmak üzere 1. Atipisiz keratozis, 2. Atipili keratozis (lökoplazi) olarak ayrılmasının uygun olacağını belirtmişlerdir. Norris ve Peale (1963), çok doğru bir ifade ile, larenks epiteli normalde keratinizasyon içermediğinden, hiperkeratoz teriminin uygun olmadığını belirtmişlerdir. Goodman (9), keratotik lezyonları epitelyal hiperplazi, keratozlu epitelyal hiperplazi, atipili epitelyal hiperplazi (hafif, orta, şiddetli), KIS (fokal veya diffüz) ve YHK (superfisyel veya invaziv, keratinize veya nonkeratinize) olarak ayırmış, KIS veya premalign lezyonlu hastaların rekürrens oranının farksız olduğunu ifade etmiştir.

Larengeal mukoza değerlendirmelerinde çeşitli morfolojik faktörlere bakıldığı görülmektedir (Tablo 1). Bugüne kadar 20'den fazla larengeal displazi şeması önerildiği (1,2, 8-16), keratozis, atipili keratozis, KIS, hiperplazi simpleks, anormal hiperplazi, atipik hiperplazi, atipisiz hiperplazi, atipili hiperplazi, hafif displazi, orta displazi, şiddetli displazi, epitelyal hiperplazi, keratozlu epitelyal hiperplazi, atipili hiperplazi gibi sınıfların bulunduğu anlaşılmaktadır. Sınıflamaların çoğunda en sık 3 morfolojik değişikliğe önem verilmiştir. Bunlar: 1. Epitelyal yüzeyin keratinizasyonu, 2. Epitelyal hiperplazi, 3. Sellüler atipi derecesidir. Literatürde tesbit edilen sınıflamaların, larengeal mukozanın hiperplastik aberasyonlarını ele alış kriterlerine göre başlıca üç major gruba ayrılacağı ortaya çıkmaktadır (17): 1. grup, keratinizasyon tabakası kalınlığını göz önüne alır (1,2,15). 2. grup, sellüler atipi derecesi ve keratin tabakasının varlığı ve kalınlığını değerlendirir (4,

Tablo 1. Larengeal Mukoza Değerlendirme Kriterleri (29)

Epitel hipersellülaritesi
Polarite kaybı
"Yönlenmemiş" parabazal hücre maturasyonunda gecikme
Sellüler atipi
Nukleer pleomorfizm, büyüme veya hiperkromatizm
Artmış mitoz
Anormal mitoz
Anormal mitozun seviyesi
Diskeratoz
Yüzey keratinizasyonu
Psödoepitelyomatöz hiperplazi
Papiller yüzey
Stromal iltihabi infiltrasyon

9,10). 3. grup, epitelyal hiperplazi değerlendirilmesi ve sellüler atipi derecesine dayanır (8,13,14,16). Benign keratozisin malignite gelişebilmesi nedeniyle sık ve uzamış gözlem periyodları gerektiren verimli bir toprak gibi kabul edildiği, premalign olan belli bir kısmının in-situ gelişme göstererek malignite kazanabileceği ifade edilmiş, invazyonun yıllar alabileceği vurgulanmıştır (15).

KIS, epitel aberasyonunun son fazı olarak 1952 yılında Altman ve ark. tarafından farklı seviyelerdeki hücrelerin irregüleritesi, sellüler stratifikasyon ve hücrelerarası köprülerin kaybı, nukleer boyut, şekil ve kromatin içeriğinde varyasyon, uzamış ve daha geniş reteler ve stromada yuvarlak hücre infiltrasyonu olarak tarif edilmiştir (18). Goodman (6), bu konuda, en önemli noktanın epitelin tam kat atipisi ile atipik mitoz ve mitozların üst tabakalarda yer alışı olduğunu belirtmiştir. Fisher (19), CIS histopatolojisini 1. bazal, 2. skuamöz, 3. bowenoid olmak üzere 3 sınıfta değerlendirmektedir. Miller (20), CIS görüntülerinin oldukça değişkenlik gösterdiğini, tipik kontakt ülser granüloması, kronik hipertrofik larenjit, tipik vokal nodül görünümünde hastalar bulunduğunu ve bu nedenle kuvvetle KIS telkin eden tipik bir görünümün bulunmadığını ifade etmiştir. En çok KIS telkin eden görünümün irregüler kalınlaşmış ve kırmızı bir mukozada kalın, kaba lökoplazi olduğunu işaret etmiştir. Larengeal mukozal hiperplazi Norris ve Peale (4) tarafından atipili ve



Grafik 1. Larengal Mukozal Hiperplazi (4).

atipisiz olarak aşağıdaki şekilde ele alınmıştır (Grafik 1):

Hiperkeratoz (Atipisiz keratoz): Granüler tabaka olsun veya olmasın yüzey keratininde artmayla seyreden epitel kalınlaşması bulunmaktadır. Parakeratoz gözlelenebilir. Genellikle intakt bazal tabaka, spinöz tabaka hücrelerinde hiperplazi vardır. Nadiren derin tabakalarda tek hücre keratinizasyonu veya benign diskeratoz izlenebilir. Anlamlı karakteristiği hücrelerin tek tek uniformitesi ve düzenli yerleşimidir. Hücreler sıkıca bir aradadır, yüzeyel bakışla invazyonu telkin edebilecek olan retelerin belirginliği veya proliferasyonu görülebilir. Psödoepitelyomatöz terimi bu tip hiperkeratoz için kullanılmıştır.

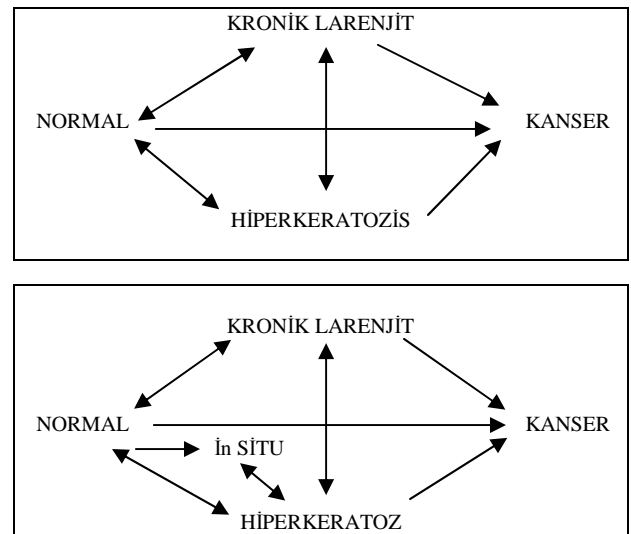
Lökoplazi (Atipili keratoz): Atipisiz keratoz bulgularına ilave olarak hücrelerde düzensizlik veya normal yerleşimlerinin kaybı, nukleer irregülarite ve şişme ile birlikte diskeratoz ve anormal maturasyon vardır. Ayrıca, polarite kaybı, hiperkromazi ve mitoz artışı gibi diğer atipi belirtileri vardır. Bu değişiklikler ekseri epitel tabakasının alt 1/3 kısmındadır, yüzeye doğru da uzanabilir. BM intakttır. Subepitelyal tabakada başlıca lenfosit ve beraberinde plazmosit olmak üzere değişken bir iltihabi infiltrasyon vardır. Bazıları verrüköz veya papillomatöz görünüm kazanabilir.

Lökoplazi ve KIS ayrımı, daha zordur ve zaman zaman aynı mikroskopik kesitte bir arada bulunabilirler. Eskiden tüm epiteli tutan atipik veya displastik özellik olarak tanımlanmış vakaların, KIS kabul edilmesi gerektiği belirtilmektedir (4). Keratoz premalign kabul edilirken, bu teriminin kaçınılmaz bir kansere gidiş değil, daha çok

reversibl veya sonunda malign değişikliğe gidebilecek bir durumu ifade etmek için kullandığı ifade edilmiştir. Görüldüğü gibi, tarihi gelişim içinde bazı terimler değişik biyolojik anlamlar içinde kullanılmış, bazı lezyonlar biyolojik davranışlarına ait karışıklık yaratacak sınıflara dahil edilmiştir. En objektif neoplastik transformasyon delili genetik (kromozomal) anomalilerin gösterilmesidir. Şiddetli mukozal hiperplazili hastalarda, keratinizasyonlu skuamöz IN (SIN) II ve SIN III vakalarda anaploidi gösterilmiştir (21,22).

Gabriel ve Jones (2), hiperkeratozisin tek bir larengal hastalığın evolüsyonunda bir evre olduğunu belirtirken, bunu vokal kordların ve band ventriküllerin kırmızı ve beyaz kalınlaşması olarak tarif etmiş, hastalığın larenjitten karsinoma ilerleyebileceğini veya tümüyle gerileyip, temizlenebileceğini ifade etmişlerdir. Özellikle kronik larenjit ile hiperkeratoz; hiperkeratoz ile KIS; KIS ile invaziv karsinom ayrımının çok iyi yapılması gereklidir. Çeşitli lezyonların ilişkilerini bir şemada özetleyen araştırmacılar (Grafik 2), hiperkeratozisi larenks prekanseröz durumları içinde kabul etmişlerdir. Crissman ve Fu (21), larengal epitel aberrasyonlarına ait bir grade sistemi tarif etmişlerdir (Tablo 2). Buna göre:

• **Displazi/Keratoz:** Bir miktar yüzey keratini ve bazal hücre proliferasyonu ile beraber hafif



Grafik 2. Larengal Hiperkeratozis (2).

Tablo 2. Skuamöz İntraepitelyal Neoplazi (SIN) (22)

SIN Gr	Sinonim	Yorum	Histolojik görünüm
Displazi/ Keratoz	Hafif/orta displazi; keratoz	Reversibl/bazen irreversibl hasar delili	Biraz keratin ve basal h. proliferasyonlu hafif ince, normal veya kalın mukoza; İntersellüler ilişkide korunma; normal mitoz olabilir
SIN II	Orta displazi; Atipili keratozis	Ekseri intraepitelyal neoplastik transformasyon; ekseri rekürrens veya progresyon	Ekseri kalın, yüzey keratinli, belki parakeratozlu hiperplastik epitel; Biraz N ve C atipi ve N/C oran değişiklikleri, nukleer artma, overlap; mitoz ekseri normal; Basal hücre proliferasyonu; diskeratozlu Anormal maturasyon
SIN III	Şiddetli keratinize/ Nonkeratinize Displazi	İnvaziv YHK'ya progresyonu sık mukozal değişiklikler	Parakeratoz veya parakeratozsuz belirgin yüzey keratinli hiperplastik epitel; şiddetli keratinize displazi; basal hücre proliferasyonu; nukleer boyut şekil varyasyonu ve overlap, her seviyede büyük keratinize hücreler; çoğu anormal olan birçok mitozlu anormal maturasyon
	Klasik KIS		Klasik tip ince mukoza; basal-benzeri hücre proliferasyonu az veya hiç olmayan maturasyon; mitozlar mutad

Crissman ve Fu; YHK: Yassı hücreli karsinom

incelmiş, normal veya kalınlaşmış mukoza vardır. Üç boyutlu intersellüler ilişki korunmuştur, normal mitoz bulunabilir.

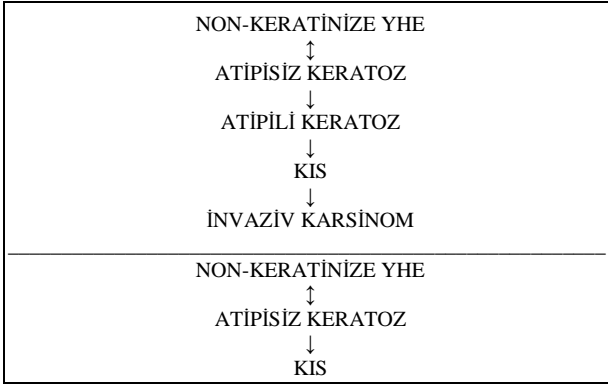
• **SIN II:** Muhtemelen parakeratozlu ve ekseri kalın yüzey keratini, hiperplastik epitel vardır. Nukleus/sitoplazma (N/C) oranında varyasyonlar, hücre kalabalıklaşma, nukleer çakışmalar (overlap) şeklinde bir nukleer ve sellüler artış ve atipik görünüm mevcuttur. Mitoz ekseri normal olup, bazal hücre proliferasyonu, diskeratozlu anormal maturasyon vardır.

• **SIN III:** Şiddetli keratinize/nonkeratinize displazi: Parakeratozlu veya parakeratozsuz, belirgin yüzey keratinli kalın hiperplastik epitelin olduğu şiddetli keratinize displazi söz konusudur. Bir miktar bazal hücre proliferasyonu, nukleer boyut ve şekilde varyasyon, artış ve overlap ile karakterli anormal maturasyon ile epitelin tüm kademelerinde büyük keratinize hücreler, pek çoğu anormal olmak üzere birçok mitoz bulunur.

KIS: Klasik tip, ince mukoza, epitel maturasyonu olmayan veya çok az olan bazal-

benzeri hücre proliferasyonu ve sık mitozdan meydana gelir.

Larengal epitelde matür hücreleri düzenli vatanışlar, basal membranı dikenli tel, yüzey keratozunu taflan olarak gösterdiği, bir epitel şeması oluşturan Henry (8), oluşturduğu şema ile (Grafik 3), prekarsinomatöz kabul edilebilen atipili keratozun özellikle daha yakın takip gerektirdiğini belirtmiştir. Larengal hiperplastik aberasyonlar için Ljubljana'dan Kambic-Lenart Sınıflaması (14) önerilmiş, bu sınıflama keratozu lezyon derecelendirilmesine almaması ve prekanseröz terimi yerine WHO Sınıflamasının (23) Grade I ve Grade II lezyonlarına karşılık gelen “**riskli epitel**” terimi kullanması ile diğer sınıflamalardan farklılık göstermiştir (8) (Tablo 3). Enternasyonal Larengal Epitelyal Hiperplastik Lezyonlar (LHEL) Konferansında (1996), takdim edilen sınıflama, günlük klinik çalışmalarda uygun bulunarak, LHEL Working Group tarafından tartışılmış (1997), aynı yıl Ljubljana sistemi temelindeki histolojik kriterler formüle edilmiştir. Buna göre:



YHE: Yassı Hücreli Epitel
KIS: Karsinoma in-situ

Grafik 3. Larengeal Keratozis (8).

• **Basit Hiperplazi:** Normal larengeal epitelin korunduğu benign bir hiperplazidir. Artan spinöz hücrelerle epitel kalınlaşmış, bazal ve parabazal bölge komponentleri (2-3 tabaka) değişmemiştir. Sellüler atipi yoktur. Subepitelyal immunkompetan hücreler azdır (Resim 1).

• **Anormal Hiperplazi:** Stratifikasyon tamamen muhafaza edilmiştir. Keratozis varlığı veya yokluğu stratifikasyonla ilişkili değildir. Basal hücrelerden, superfisyel hücrelere geçiş yumuşaktır. Bazal, parabazal tabakalar epitelin yarısına gelebilecek şekilde artmıştır. Epitel "bazalifikasyon" ile kalınlaşmıştır. Parabazal hücreler normalde basal hücrelerin üzerindeki 1 veya 2 sırayı oluşturur, bazal hücrelerden hafif daha geniş sitoplazma gösterirler ve sellüler çıkıntılarını çok azdır veya yoktur (Resim 2). Basal hücreler gibi MIB1 pozitifliği gösteren proliferatif hücrelerdir. Bazal hücrelerle aynı CK subtiplerini ekspres

ederler (CK5, CK14, CK17, CK19) (24). Artmış bazal ve parabazal tabakalarda nukleuslar, orta derecede büyümüş olabilir ancak, nukleer kromatide uniform dağılım korunur. Nukleer atipileri yok veya azdır. Daima tipik olan ve sadece bazal tabaka veya yanında yer alan nadir mitoz bulunabilir. Az sayıda, (<%5) epitelyal hücre diskeratotiktir. Bu hücreler, kuvvetli keratinize sitoplazma, hücreler arası köprülerin kaybı ve hiperkeratotik irregüler nukleus gösterirler. Basit hiperplaziye göre daha fazla subepitelyal immunkompetan hücre vardır.

• **Atipik Hiperplazi (Riskli Epitel):** Mukozanın tüm hücreleri bazal hücre şeklindedir. N/C oranı artmıştır, belirgin nukleollü hafif hiperkromatik nukleuslar vardır. Nadir mitozlar ve diskeratotik hücreler tüm epitel boyunca bulunur. Hücrelerde maligniteye doğru fark edilebilir değişiklikler vardır ancak, karsinoma derecesinde değildir. Stratifikasyon hala muhafaza edilmiştir. Birçoğunun nukleusu büyüme, nukleol belirginliği, boyanma şiddetinde artış ve belirgin farklılık gibi "atipi" kriterleri gösterir. Mitozlar artmıştır ancak pekçok değildir, nadiren atipiktir ve ekseri basal membranın üzerinde 2/3 epitel alanında bulunur, ancak daha yukarıda da olabilir. Diskeratotik hücreler sıktır, eosinofilik sitoplazma ve piknotik nukleuslu, Civatte cisimcikleri bulunabilir. Subepitelyal immunkompetan hücre boldur (Resim 3). Bazı vakalarda lezyonlar, atipik hiperplazinin bir veya diğer subtipinde tanımlanabilir: **a) Bazal tip**, hücrelerarası köprüler ve sitoplazmik eosinofili artışı yoktur. **b) Spinöz tip**, intersellüler köprüler ile sitoplazmada artmış eosinofili vardır.

Tablo 3. Ljubljana ve WHO Sınıflaması (17)

	WHO	Kambic ve Lenart
Benign	Basit Yassı Hücreli hiperplazi	Basit hiperplazi
Prekanseröz:	Displazi Grade I	Anormal hiperplazi
İnvaziv Ca.	Displazi Grade II	Atipik hiperplazi
Riski AZ		
Prekanseröz:	Displazi Grade III	KIS
İnvaziv Ca.	KIS	
Riski YÜKSEK		

Tablo 4. Laringeal Displazi Skorum Sistemi (29)

Kriter	Skor
Anormal mitoz	1 2
Mitotik aktivite.	1 2 3
Matruasyon seviyesi	1 2 3
Nukleer pleomorfizm	0 1 2 3
Stromal iltihap	0 1 2 3

Biopsi skoru: kriter skorları toplamı

Birden fazla biopsi skoru: bütün biyopsi skorları ortalaması

Resim 1. Yer yer koilositik değişikliklerin bulunduğu basit hiperplazi. Sıralanma korunarak mukozal kalınlaşma. Seyrek submukozal iltihabi infiltrasyon (H-E).

- **KIS:** Gelişme intraepitelyaldır, epitel invazyon delili olmaksızın karsinom gösterir. Üç ayrı değişiklik ekseri birliktedir: 1. Epitelin bir bütün olarak stratifikasyonunun kaybı vardır. Yüzeyini üç-beş sıralı, horizontal olarak stratifiye, ekseri komprese ve bazen kornifiye hücreler örter, ancak bu tanıyı etkilemez. 2. Atipik hiperplazideki sellüler değişiklikler vardır, hücreler dikkate değer derecede bazı invaziv kanser tiplerinde olanlara benzer. 3. Epitel boyunca her büyük büyütme alanında üst 1/3 dahil, birçok mitoz vardır. Anormal

Resim 2. Anormal hiperplazi. Yer yer ½ basali tutan basal, parabazal hücre artımı. Daha belirgin submukozal lenfosit infiltrasyonu (H-E).

mitozlar sıktır (Resim 4). Civatte cisimciği bulunabilir. Lezyon, atipik hiperplazide olduğu gibi, iki tipten birine (a,b) girecek özelliktedir.

Bu sınıflama mevcut sınıflamalardan şu önemli iki noktada farklıdır: 1. Önemli kriterin **diskeratotik hücre** olduğu "riskli epitel" tanımlanmıştır. 2. Epitelin **keratinizasyonu** hiperplastik aberasyonlarda anlamlı kabul edilmemiş, keratoz veya parakeratoz, **keratotik tabaka** olarak ele alınmıştır. Diskeratotik hücreler en sık ve bilhassa alt yarıda olmak üzere, riskli epitelde bulunmaktadır. Diskeratotik hücre artışı ile, epitelial şekil yapısal değişiklikler de olur. Bozulmuş yapı, bazal hücre hiperplazisi ve çeşitli derecede nukleer ve sellüler atipi ile, yassı hücreli karsinomun gelişmesinde en önemli faktörlerden

Resim 3. Atipik Hiperplazi. Basal, parabasal hücre irregüler kalınlıkta artmış, kısmen atipik. Keratinize sitoplazmalı diskeratotik hücreler (H-E).

biridir. Nükleer alan ölçümlerinin sınıflamada kullanılan sellüler değişikliklerle yakın korelasyon gösterdiği (25), mitotik aktivite, nükleer ve sellüler pleomorfizmin, diskeratotik hücre varlığının ve lokal iltihap cevabı şiddetinin semikantitatif analizlerinin histolojik grupların ayırımını daha netleştirdiği saptanmıştır (26). Yukardaki lezyon tipleri ekseri bir derece iltihabi değişikliklerle birlikte ve bu, stromal ödem, fibrozis, vasküler anomaliler ve immünkompetan hücrelerin varlığını içerir. Benign lezyonlar (basit ve anormal hiperplazi) submukozal minör değişiklikler uyandırırken, malign olanlar (atipik hiperplazi ve KIS) ekseri belirgin stromal reaksiyonla birlikte. Lezyonların tümünde tanı, prognoz ve tedavi hemen tamamen örtücü epitel değişikliklerine dayanır (3,27).

Resim 4. Tam kat atipik hücrelerle mukozal kalınlaşma gösteren KIS. Çok yoğun submukozal iltihap cevabı (H-E).

Gecikmiş epitel maturasyonunda, sellüler iskeletin filamantöz proteinlerinin normal komponentleri ve düzenlenmesi değişir. Multipl bazal tip hücrelerde, lokalizasyona bakmaksızın sadece LMWCK görülür. Ancak bölünme ve maturasyondan sonra daha çok HMWCK içerirler. Hellquist ve ark. (6), keratinize tabakanın bütün gecikmiş epitelial maturasyon durumlarında olduğunu, tablonun sadece çeşitli kötü etkenlere (iltihap, kirli hava, sigara içme, Vit. A eksikliği) karşı anlamsız artmış bir cevapla (artmış keratin sentezi) birlikte bulunduğunu ifade etmişlerdir.

Larenkste IN veya KIS tanısı iyi tanımlanmakla birlikte, sınırlı bir uygulanabilme özelliği gösterir. Bunun başlıca nedeni, KIS ve diğer prekürsör epitelial lezyonların histopatolojik tanımları konusunda fikir birliği bulunmayışıdır. Premalign mukozal değişiklikler, patologlar tarafından farklı tanımlanmışlardır. Larengeal mukozalarda özellikle yüksek grade gösteren epitelial maturasyon sapma durumlarında, lezyonun invazyon içerip içermediği kararı zaman zaman patolog için önemli problemlerden biridir. Kabul gören tarif, yüzeysel gelişen erken bir invazyon foküsü oluşudur. İnfiltrate eden karsinomun epitel BM'ını penetre etmesi, tümör invazyonunu tarif için en iyi kriterdir. Ancak birçok yassı hücreli karsinom (YHK) BM meydana getirir. İnvazyon tipi de invaziv karsinom geliştiği konusunda önemli bir ipucudur (28). Ekseri lezyon tabanında stromal konak cevabı da uyandıran kü-

çük irregüler kordonlar veya tek hücreler, bir invaziv karsinom temsilcisidir. Oysa, koheziv, iten lezyon sınırlarını yorumlamak güçtür. Bu görüntü hiperplazi (intakt BM) veya iyi differansiye invaziv karsinomu (benekli intakt BM) temsil edebilir. Özellikle tanjansiyal kesitlerde yanılma olabileceği her patolog ve larengolog tarafından göz önünde bulundurulmalıdır.

İnvazyon kararından sonra sıra mikroinvaziv-invaziv ayırımına gelmektedir. Mikroinvaziv karsinom için sınıflama geliştirilmesinin gayesi, lokal rekürrens veya bölgesel/uzak metastaz ihtimali olmayan veya çok az olan "**erken**" kanserleri tanımlamaktır. Epitel BM'ını geçen ve orijin yerinden 1-2 mm içinde kalan, vasküler penetrasyonsuz, normal submukoza ile sınırlı biopsi örnekleri **mikroinvaziv YHK** tanımına uyar (21). Hastalar invaziv (kansere ilerleyen) ile stabil (iyileşen) grup olarak karşılaştırıldıklarında, gruplar atipik mitoz, mitotik aktivite, stromal iltihap, maturasyon seviyesi, nukleer pleomorfizm yönünden anlamlı fark gösterirken, yüzey morfolojisi, nukleol belirginliği, koilositoz konusunda fark göstermemişlerdir (29). Lezyonların invaziv ve progressif olmasında mitotik aktivitenin orta veya üst bölgede bulunması, "yönlenmemiş" (uncommitted) küçük hücre proliferasyonunun mukoza alt 1/3 kısmın üstünde ortaya çıkışı ve orta şiddette nukleer pleomorfizm ile orta-şiddetli seviyede stromal iltihap gelişmesinin önemli olduğu anlaşılmıştır. Keratin geliştirme ile ortaya çıkan yüzey maturasyonunun ise, diğer displazi işaretlerini taşıyan lezyonlarda, prognozu iyileştiren bir işaret olmadığı görülmüştür. Larengal şiddetli keratinize displazi klasik KIS'dan daha sık gelişirken, her iki antitenin de intraepitelyal neoplastik transformasyonu temsil ettiği belirtilmiştir (29).

Blackwell ve ark. (29), prognostik anlamlı buldukları parametreler için bir skor sistemi geliştirerek (Tablo 4), buna göre, invaziv karsinom geliştiren hastaların skor 10 (5.5-13), stabil kalanların skor 5 (3-12) olduğunu belirtmişlerdir. İnvazyona ilerlemede prognostik anlamlı bulunan parametreler şiddetli displazi ve KIS lezyonlarının karşılaştırılmasında anlamlı değildir. Aslında şiddetli displazi ve KIS neoplastik transformasyonu temsil

ettiğinden benzer şekilde ele alınmaları gerektiği ifade edilmiştir (55,21,22). Hiperplastik epitelyal lezyonlarda papiller yüzeyin malign potansi arttırdığı (15) veya böyle bir durum olmadığı (29) bildirilmiştir.

Epitelyal hiperplastik lezyonların ayırımında hücrelerin antijenik özelliklerinden yararlanarak ortaya çıkabilecek varyasyonların gösterilmesi de önemli bir yer tutabilir. İntermedier filamanlar, hücre tiplerine spesifik hücre iskeleti elemanlarıdır, spesifik antikorlar kullanarak gösterilebilirler. Epitel hücrelerinin intermedier filaman proteinleri keratindir (sitokeratin-CK). Keratin multigen ailesinin 20 üyesi vardır (30). Keratin ekspresyonu epitel tipine, hücrenin epiteldeki yerine ve differansiyasyon durumuna bağlıdır. Malign transformasyon ve tümörlerin progresyonları sırasında CK ekspresyon değişiklikleri gösterilmiştir. CK ile birlikte lektinler ve vimentinin de maturasyon değerlendirmelerinde yeri olabileceği gösterilmiştir (31,32). Vokal kordların non-keratinize normal yassı epiteli CK 4,5,6,13,14,16 ve az miktarda 19 ekspresyon eder. Bazı vakalarda 16 ve 17 de bulunabilir. Larenks YHK larında düşük-yüksek grade; keratinize-nonkeratinize; metastazlı-metastazsız lezyonlar arasında istatistiksel anlamlı CK ekspresyon farkı bulunmuştur. Normal vokal kordun non-neoplastik çok katlı yassı epiteli ve metaplastik foküsler MMWCK ile HMWCK ekspresyonu gösterirken, LMWCK ekspresyonu göstermiştir. Non-neoplastik yassı epitelde bulunmayan CAM5.2 (CK8, CK18, CK19) reaktivitesinin ve boyanma tarzının malign transformasyon ve agresiflik endikatörü olabileceğini gösteren işaretler bulunmuştur (3,33). Tümör grade'i arttıkça stratifikasyon sitokeratinlerinde azalma bulunurken, basal hücre, basit hücre ve hiperproliferasyonla ilgili keratinlerde artma gelişmiş, tümörde grade yükselmesi ile vimentin ekspresyonu birlikte ortaya çıkmıştır (32).

Larengal epitelin proliferasyon aktivitesi AgNOR (6) ve Ki-67 antijeni araştırılarak (25,33) incelendiğinde, AgNOR ve Ki-67 değerleri atipik hiperplazide anormal hiperplaziye göre belirgin yüksek bulunmuştur. LEHLlarda benign lezyonlar sadece basal tabakalarında p53 içerirken, gerçek

malign veya malignite potensli lezyonlar artmış ve yaygın p53 içermiştir. Bu da, bu iki grade'in ayırımıda objektif bir metod olabileceğini düşündürmektedir (30,34). Morfometrik analiz metodları, proliferatif aktivite tayini ve hücrelerin fenotipik karakterlerini ortaya koyan metodolojilerin rutin histopatolojik metodlarla bir arada kullanılması, yakın gelecekte hiperplastik epitel için daha objektif grade sistemlerinin geliştirilmesine olanak sağlayacak görünmektedir.

Tedavi

EHLL tedavisinde en yaygın stripping uygulanmaktadır. Radyasyon da bir tedavi modalitesi olarak görünmektedir. Tekrarlanan tedavilerde operasyon da yer almaktadır. Basit keratinizasyonlu hastayı zararlılardan uzaklaştırma iki-üç haftada aşkar iyileşme geliştirebileceği gibi, belirgin klinik iyileşme olmadığında, lezyonun şüpheli karşılınması gerektiği ifade edilmektedir (15). Vokal kordun küçük bir kısmını tutan lezyonda perikondriumu bırakarak eksizyonun, aynı uygulamanın KIS için de yapılabileceğinin ifade edildiği görülmektedir (15). Keratozun devamı veya rekürrensinde submukoza dahil olacak şekilde tekrar histolojik inceleme gerektiği belirtilmektedir (15). Premalign lezyonun radyasyonla kaybolabileceği, kalıcı yaygın keratoz tedavisinin radyasyon olacağı ve baştan itibaren malign olan keratozisin malignite gibi ele alınması gerektiği belirtilmiştir (2, 15, 22). Miller, ilk tedavi olarak stripping ile %75 kür sağlandığını, sınırlı bir alanda rezidüel veya rekürren KIS bulunanlarda ise tedavinin laringofissür ve kordektomi olduğunu ifade etmiştir (20) Kendisinin KIS uygulamalarında, lezyonun başlıca yeri ve yaygınlığına bağlı olmak üzere 1) bir veya her iki kordun komple stripping veya tekrarlanan strippingi, 2) bir vokal kordda laringofissür ve kordektomi ve 3) radyasyon olmak üzere üç grup tedavi belirtmiştir. Lökoplazik lezyonlarda tanı için tümüyle stripping uygulamasının sonucunda, küçük bir alanda ve tümüyle çıkartılmış ise başka tedavi yapmayan merkezin aynı lezyonda rezidüel veya rekürren KIS gösterilmesi halinde kordektomi uyguladığı anlaşılmaktadır. Tekrarlanan stripping ile yaygın ve bilateral KIS

bulunması halinde ise, radyasyon uygulandığı görülmektedir. Sadece tek veya minimal fokal KIS bulunması halinde, yaygın lökoplazik bulunsa dahi komple stripping'in ekseri başarılı olan tek başlangıç tedavisi olduğu belirtilmiş, yaygın lökoplazik bazı hastalarda ilk biyopsiden 7-10 gün sonra görülen tüm lezyonun stripping ile çıkartıldığını ifade edilmiştir. Miller'a göre, genellikle nisbeten sınırlı olan nonlökoplazik lezyonların küçük lökoplazik lezyonlar gibi tedavi edildiği görülmektedir. Biopsi için stripping sonrasında kordların normale dönmemesi halinde ise biopsinin tekrarlandığı, rezidüel KIS gösterilmesi halinde ise, tümüyle çıkartılabilecek durumda olması halinde laringofissür ve kordektomi ile alındığı, diffüz indure kord bulunmasında ise, tüm korda radyasyon uygulandığı, multipl KIS rekürrensli hastalarda da radyasyonun kullanıldığı görülmektedir.

Blackwell ve ark. (29) serilerinde, KIS vakalarının invazyon geliştirmeden önce parsiyel/total larenjektomi veya radyoterapi gibi ağırsif tedavilere tabi tutulduklarını, oysa şiddetli displazi hastalarında bu tedavilerin ancak invazyon sonrası uygulandığını görmüşler, muhtemelen bu nedenle displazide invaziv malignite gelişmesinin, KIS vakalarından daha sık olduğunu tesbit etmişlerdir. Crissman ve ark., SIN III hastalarında % 12 invaziv karsinom, aynı anda % 36 hastada mikroinvaziv karsinom geliştiğini görmüşlerdir (5). Hastalarda cerrahi veya radyasyon veya kombine tedavi ile başarıyla tedavi sağlanırken, 1-5 yıl rekürrens gelişmediğini bildirmişler ve bundan "gerçek" mikroinvaziv kanserin KIS gibi tedavisinin uygun olacağı sonucunu çıkartmışlardır. İyi differansiye şiddetli displazilerde kötü differansiye olanlar ve klasik KIS'ya göre daha sık invazyon geliştiği bildirilmiştir (13). Eksternal beam radyoterapi ile değişik cerrahi prosedürlerin uygulandığı 81 hastalık bir KIS serisinde, 5 ve 10 yıl gerçek rekürrensiz hastalık sırasıyla % 83 ve % 75 bulunmuştur (35).

Öyle görünmektedir ki, değişik sürelerde gerçek neoplazma dönüşen ve hatta invaziv kanserin gelişebileceği epitelyal hiperplastik lezyonların değerlendirilmesinde çok çeşitli sınıflamaların kulla-

nılması larengolog-patolog ikilisinin anlaşmasını ve serilerin karşılaştırılmasını güçleştiren, kaçınılmaz olarak tedavi kararlarında uniformiteyi bozan, sonuçta bir kısım hastanın prognozunu negatif yönde etkileyen bir durum yaratmaktadır. İdeal olan, hastaların değerlendirilmesinde kullanılacak sınıflamanın larengolog, patolog ve onkolog tarafından karşılıklı olarak seçilmesi ve yanlış anlamaların önlenmesidir. Bu sayede özellikle yakın takip gerektiren vakaların gözden kaçırılmadan yeterli ilgiyi görmesi mümkün olabilecektir. Ayrıca, değerlendirme protokollerine immunhistokimya ve morfometrik analiz parametrelerinin ilavesi, epitelial hiperplastik lezyonların daha net ve objektif sınıflara ayrılmasını ve tabii sonuç olarak daha iyi tedavi ve prognoz olanağını sağlayabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. McGavran MH, Bauer WC, Ogura JH. Isolated laryngeal keratosis. *Laryngoscope* 1960; 70: 932-51.
2. Gabriel CE, Jones DG. Hyperkeratosis of the larynx. *J Laryngol Otol* 1973; 76:129-34.
3. Kambic V. Epithelial hyperplastic lesions-a challenging topic in laryngology. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 1997; 527:7-11.
4. Norris CM, Peale AR. Keratosis of the larynx. *J Laryngol Otol* 1963; 77:635-47.
5. Crissman JD, Zarbo RJ, Drozdowicz S, Jacobs J, Ahmad K, Weaver A. Carcinoma in situ and microinvasive squamous carcinoma of the laryngeal glottis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114:299-7.
6. Hellquist H, Cardesa A, Gale N, Kambic V, Michaels L. Criteria for grading in the Ljubljana classification of epithelial hyperplastic laryngeal lesions. A study by members of the working group on epithelial hyperplastic laryngeal lesions of the European Society of pathology. *Histopathology* 1999; 34:226-33.
7. Gabriel CE, Jones DG. Hyperkeratosis of the larynx. *J Laryngol Otol* 1962; 76:947-57.
8. Henry RC. The transformation of laryngeal leukoplakia to cancer. *J Laryngol Otol* 1979; 93:447-59.
9. Goodman ML. Keratosis (leukoplakia) of the larynx. *Otolaryngol Clin N Am* 1984; 17:179-83.
10. Crissman JD. Laryngeal keratosis and subsequent carcinoma. *Head Neck Surg* 1979; 1:386-91.
11. Fechner RE. Laryngeal keratosis and atypia. *Can J Otolaryngol* 1974; 3:516-21.
12. Gillis TM, Incze J, Strong MS, Vaughan CW, Simpson GT. Natural history and management of keratosis, atypia, carcinoma in situ, and microinvasive cancer of the larynx. *Am J Surg* 1983; 146:512-20.
13. Hellquist H, Lundgren J, Olofsson J. Hyperplasia, keratosis, dysplasia, and carcinoma in situ of the vocal cords-a follow-up study. *Clin Otolaryngol* 1982; 7:11-27.
14. Kambic V, Lenart I. Notre classification des hyperplasies de l'epithelium du larynx au point de vue pronostic. *J Fr Otolaryngol* 1971; 20:1145-50.
15. Putney FJ, O'Keefe JJ. The clinical significance of keratosis of the larynx as a premalignant lesion. *Annals Otol Rhinol Laryngol* 1953; 62:348-57.
16. Sugar J. Pathology of human precanceroses. Skin, larynx, and breast. *Acta Morphol Acad Sci Hung* 1976; 24:401-15.
17. Kambic V, Gale N. Significance of keratosis and diskeratosis for classifying aberrations of laryngeal mucosa. *Am J Otolaryngol* 1986; 7:323-33.
18. Altman F, Ginsberg I, Stout AP. Intraepithelial carcinoma (carcinoma in situ) of the larynx. *Arch Otolaryngol* 1952; 56:121-33.
19. Fisher HR. Carcinoma in-situ. *Western J Surg Gynec Obstet* 1956; 64:630.
20. Miller AH. Carcinoma in situ of the larynx. *Am J Surg* 1970;120:492-4.
21. Crissman JD, Fu YS. Intraepithelial neoplasia of the larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 112:522-8.
22. Crissman JD, Zarbo RJ. Quantitation of DNA ploidy in squamous intraepithelial neoplasia of the laryngeal glottis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117:182-8.
23. Shanmugaratnam K. Histological typing of tumours of the upper respiratory tract and ear. Berlin Springer 1991.
24. Stosiek P, Kasper M, Moll R. Changes in cytokeratin expression accompany squamous metaplasia of the human respiratory epithelium. *Virchows Arch A* 1992; 421:133-41.
25. Kambic V, Gale N. Epithelial hyperplastic lesions of the larynx. Amsterdam; Elsevier, 1995: 1-265.
26. Vodovnik A, Gale N, Kambic V, Luzar B. Correlation of histomorphological criteria used in different classifications of epithelial hyperplastic lesions of the larynx. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 1997; 527:116-9.
27. Kambic V, Gale N, Fischinger J. Local immune response in hyperplastic lesions of the larynx *ORL* 1994; 56:217-23.
28. Sakr WA, Zarbo RJ, Jacobs JR, Crissman JD. Distribution of basement membrane in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Hum Pathol* 1987; 18:1043-50.
29. Blacwell KE, Fu YS, Calcaterra TC. Laryngeal dysplasia. A clinicopathologic study. *Cancer* 1995; 75:457-63.
30. Nadal N, Campo E, Pinto J, Malloffe C, Palacin A, Arias C, Traserra J, Cardesa A. p53 expression in normal, dysplastic and neoplastic laryngeal epithelial lesions. *J Pathol* 1995; 175:181-8.
31. Kambic V, Gale N, Ferluga D. Laryngeal hyperplastic lesions, follow-up study and their application of lectins and anticytokeratins for their evaluation. *Path Res Pract* 1992; 188:1067-77.

32. van der Velden LA, Schaafsma HE, Manni JJ, Ruiter DJ, Ramaekers FCS, Kuijpers W. Cytokeratin and vimentin expression in normal epithelium and squamous cell carcinomas of the larynx. Eur Arch Otorhinolaryngol 1997; 254:376-83.
33. Zidar N, Gale N, Cör A, Kambic V. Expression of Ki-67 antigen and proliferative cell nuclear antigen in benign and malignant epithelial lesions of the larynx. J Laryngol Otol 1996; 110:440-5.
34. Poljak M, Gale N, Kambic V, Ferluga D, Fischinger J. Overexpression of p53 protein in benign and malignant

laryngeal epithelial lesions. Anticancer Res 1996; 16:1947-51.

35. Elman AJ, Goodman M, Wang CC, Pilch B, Busse J. In situ carcinoma of the vocal cords. Cancer 1979; 43: 2422-8.

Geliş Tarihi: 18.04.2002

Yazışma Adresi: Dr.Emine Özlem TULUNAY
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
KBB AD, ANKARA