

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, X-QUANG, MÔ BỆNH HỌC VÀ HOÁ MÔ MIỄN DỊCH U THẦN KINH NỘI TIẾT PHỔI

Nguyễn Thị Giang¹, Nguyễn Thị Huyền¹, Phạm Minh Tuệ¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định các typ mô bệnh học của UTKNT theo phân loại của WHO - 2017 và đối chiếu với một số đặc điểm lâm sàng, X-quang. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu mô tả cắt ngang, chọn mẫu có chủ đích. **Kết quả:** Trong UTKNT phổi thì UTBMtBN chiếm tỷ lệ cao nhất 84%, sau đó đến UTBMtBLTKNT chiếm 14% và ít gặp UTKNT G1 và UTKNT G2. Không gặp UTKNT G3 và typ hỗn hợp. Trong đó nhóm tuổi hay gặp UTKNT G1 và G2 là dưới 40 tuổi, UTBMtBN thường gặp trên 60 tuổi (chiếm 56%). UTBMtBN triệu chứng hay gặp nhất là đau ngực (chiếm 80,9%), tiếp theo đến ho (chiếm 65,5%), ít gặp nhất là ho ra máu (7,1%). Còn UTBMtBLTKNT hầu hết là gặp triệu chứng ho (85,7%). UTBMtBN và UTBMtBLTKNT hay gặp ở thùy trên phổi phải với tỷ lệ lần lượt là 31% và 35,7%. Kích thước khối u trong UTBMtBN và UTBMtBTKNT thường trên 3cm (chiếm 66,7%) trong khi UTKNT G1 kích thước dưới 3cm. **Kết luận:** Hầu hết UTKNT của phổi là u thần kinh nội tiết kém biệt hóa (98%) và thường gặp nhất là UTBMtBN (84%), hiếm gặp UTKNT G1 và UTKNT G2. Không gặp UTKNT G3 và typ hỗn hợp. Trong các typ của UTKNT phổi thì UTKNT G1 và G2 hay gặp ở người trẻ tuổi <40 tuổi. UTBMtBN gặp nhiều ở BN trên 60 tuổi (chiếm 56%). Không có sự khác biệt về lâm sàng và Xquang giữa UTBMtBN và UTBMtBLTKNT.

Từ khóa: u thần kinh nội tiết ở phổi

SUMMARY

STUDY ON SOME CLINICAL, X-RAYTIC, HISTOPATHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF PULMONARY NEUROENDORCIC TUMORS

Objective: Determine the histopathological types of cervical cancer according to the WHO - 2017 classification and compare with some clinical and X-ray characteristics. **Subjects and methods:** cross-sectional descriptive study, purposive sampling. **Results:** Among lung non-abnormalities, non-lung lung cancer accounts for the highest rate of 84%, followed by 14% non-lung lung cancer and rarely occurs G1 and G2 non-cancerous lung cancer. G3 non-cancerous and mixed types are not encountered. In which the age group most commonly found with G1 and G2 NSCLC is under 40 years old, NSCLC is commonly found in people over 60 years old (accounting for 56%). The most common symptom of NSCLC is chest pain (accounting for 80.9%), followed

by cough (accounting for 65.5%), the least common symptom is coughing up blood (7.1%). Cough (85.7%). UBCV and NSCLC are common in the upper lobe of the right lung with rates of 31% and 35.7%, respectively. Tumor size in NSCLC and NSCLC is usually over 3cm (accounting for 66.7%) while G1 NSCLC is less than 3cm. **Conclusion:** Most lung cancers are poorly differentiated neuroendocrine tumors (98%) and the most common are NSCLC (84%), rarely G1 and G2 NSCLC. No G3 and mixed type UTKNT encountered. Among the types of lung cancer, G1 and G2 lung cancer are common in young people <40 years old. NSCLC is common in patients over 60 years old (accounting for 56%). There is no clinical and radiological difference between NSCLC and NSCLC. **Keywords:** neuroendocrine tumor in the lung

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U thần kinh nội tiết (UTKNT) là một nhóm các khối u khác nhau phát sinh từ tế bào thần kinh nội tiết khắp cơ thể và các tế bào có tính năng tương tự. Vì vậy, có thể gặp UTKNT ở bất cứ cơ quan nào trong cơ thể. Sau đường tiêu hoá, phổi là cơ quan hay gặp thứ 2 và chiếm khoảng 25% các UTKNT [1]. Theo thống kê, UTKNT của phổi chiếm khoảng 20% tổng số ung thư phổi nguyên phát, phổ biến nhất là ung thư biểu mô tế bào nhỏ (UTBMtBN)(13- 17%) [2], [3].

Phân loại gần đây nhất của UTKNT phổi là phân loại của WHO 2015 chia UTKNT thành 5 typ: u carcinoid điển hình, u carcinoid không điển hình, UTBMtBN, UTBMtBLTKNT và Quá sản lan tỏa vô căn tế bào TKNT của phổi. Tuy nhiên, trong quá trình nghiên cứu các tác giả đã thấy có những trường hợp đặc điểm mô bệnh học với hình thái của u carcinoid nhưng chỉ số Ki67 > 20% mà không biết xếp vào nhóm nào. Vì vậy đòi hỏi có một phân loại phù hợp hơn với UTKNT của phổi và phân loại của WHO 2017 về UTKNT của tụy đáp ứng được yêu cầu đó, phân loại này sẽ giúp tiên lượng UTKNT được chính xác hơn [4]. Điểm mới trong phân loại WHO 2017 là sự xuất hiện của UTKNT G3 với đặc điểm mô học biệt hoá thần kinh cao, có thể phát triển từ độ thấp nhưng chỉ số nhân chia và Ki67 cao như của UTBMtKNT. UTKNT G3 có sự biểu hiện của p53 thấp, đáp ứng với điều trị kém nhưng tiên lượng tốt hơn UTBMtKNT [4]. Phân loại này giúp chúng ta có cái nhìn về mặt mô học chính xác hơn, không bỏ qua những trường hợp UTKNT có chỉ số Ki67 > 20%; đồng thời sẽ giúp cho việc điều trị đích trong UTKNT ở phổi phát triển, đặc

¹Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương
 Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Giang
 Email: bsgianghd@gmail.com
 Ngày nhận bài: 5.01.2024
 Ngày phản biện khoa học: 21.2.2024
 Ngày duyệt bài: 7.3.2024

biệt là điều trị UTBMTBN. Nhằm đối chiếu một số triệu chứng của bệnh với các typ UTKNT theo phân loại mới mà chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: "Xác định các typ mô bệnh học của UTKNT theo phân loại của WHO - 2017 và đối chiếu với một số đặc điểm lâm sàng, X-quang".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Gồm 100 bệnh nhân có UTKNT của phổi được chẩn đoán trên các bệnh phẩm sinh thiết và/hoặc phẫu thuật tại Trung tâm giải phẫu bệnh và sinh học phân tử bệnh viện K (từ tháng 01/ 2018 đến tháng 5/2020).

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Các bệnh nhân có tiêu bản và/hoặc khối nền bệnh phẩm sinh thiết và/hoặc phẫu thuật được chẩn đoán xác định là UTKNT nguyên phát tại phổi (bằng nhuộm HE và HMMD).

- Bệnh phẩm còn đủ để cắt, nhuộm làm HMMD.

- Các bệnh nhân có đủ thông tin cần nghiên cứu trong hồ sơ bệnh án như: tuổi, giới, nghề nghiệp, triệu chứng lâm sàng, kết quả X-quang.

- Bệnh nhân chưa được điều trị hóa và/hoặc xạ trị trước đó.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn trên

- Không còn tiêu bản và các bệnh phẩm để thực hiện nghiên cứu.

- Bệnh phẩm quá nhỏ hoặc hoại tử quá nhiều không đánh giá được hình thái tế bào và nhuộm HMMD.

- UTKNT di căn từ nơi khác đến phổi.

- Các BN đã được điều trị hoặc tái phát.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu và tiến cứu.

- Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

2.3. Xử lý số liệu. Số liệu được nhập và xử lý với phần mềm SPSS 16.0. Các thuật toán thống kê sử dụng: Fisher, kiểm định khi bình phương. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.4. Vấn đề đạo đức của đề tài nghiên cứu

- Đề cương nghiên cứu cần được thông qua bởi Hội đồng chăm đề cương của trường Đại học Y Hà Nội trước khi tiến hành nghiên cứu.

- Nghiên cứu cần sự cho phép của Hội đồng khoa học và Ban Giám đốc Bệnh viện K trước khi tiến hành thực hiện.

- Tất cả các biến số, chỉ số nghiên cứu sẽ được thu thập một cách trung thực và khoa học

- Mọi thông tin cá nhân của bệnh nhân sẽ được giữ bí mật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 100 mẫu bệnh phẩm của 100 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UTKNT nguyên phát tại phổi (bằng nhuộm HE và HMMD) tại Trung tâm giải phẫu bệnh và sinh học phân tử - Bệnh viện K (từ tháng 01/2018 đến tháng 5/2020).

3.1. Tỷ lệ các typ mô học

3.1.1. Tỷ lệ các typ mô bệnh học

Bảng 3.1. Tỷ lệ các typ MBH

Typ mô bệnh học	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
UTKNT G1	1	1,0
UTKNT G2	1	1,0
UTKNT G3	0	0
UTBMTBN	84	84,0
UTBMTBLTKNT	14	14,0
U hỗn hợp	0	0
Tổng	100	100

Nhận xét: Trong UTKNT phổi thì UTBMTBN chiếm tỷ lệ cao nhất 84%, sau đó đến UTBMTBLTKNT chiếm 14% và ít gặp UTKNT G1 và UTKNT G2. Không gặp UTKNT G3 và typ hỗn hợp. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.1.2. Đối chiếu các typ mô học với đặc điểm lâm sàng

Đối chiếu các typ mô học theo nhóm tuổi

Bảng 3.2. Mối liên quan giữa các typ mô học theo nhóm tuổi

Các typ	<40	40-49	50-59	≥60	Tổng
UTKNT G1	1	0	0	0	1
UTKNT G2	1	0	0	0	1
UTBMTBN	2	7	26	49	84
UTBMTBLTKNT	0	0	7	7	14
Tổng	4	7	33	56	100

Nhận xét: Trong các typ của UTKNT phổi thì UTKNT G1 và G2 hay gặp ở người trẻ tuổi <40 tuổi. UTBMTBN gặp nhiều ở BN trên 60 tuổi (chiếm 56%), nhóm tuổi từ 51-60 tuổi chiếm 31% và ít gặp ở người trẻ < 40 tuổi (chiếm 2,4%). Còn UTBMTBLTKNT tỷ lệ gặp ở nhóm tuổi 50-59 và ≥ 60 tuổi là như nhau, không gặp ở BN trẻ < 40 tuổi. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,026$.

Đối chiếu các typ mô học theo triệu chứng cơ năng

Bảng 3.3. Đối chiếu các typ mô học theo triệu chứng cơ năng

Typ MBH	Triệu chứng cơ năng				Tổng
	Ho	Ho ra máu	Đau ngực	Khó thở	
	n	n	n	n	
UTKNT G1	1	0	0	0	1

UTKNT G2	0	0	0	0	1
UTBMTBN	55	6	68	14	84
UTBMTBLTKNT	12	1	8	1	14

Nhận xét: UTBMTBN triệu chứng hay gặp nhất là đau ngực (68/84 TH, chiếm 80,9%), tiếp theo đến ho (55/84 TH, chiếm 65,5%), ít gặp

nhất là ho ra máu (7,1%). Còn UTBMTBLTKNT hầu hết là gặp triệu chứng ho(85,7%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.1.3. Đối chiếu các typ mô học với đặc điểm X-quang

Đối chiếu các typ mô học theo vị trí khối u

Bảng 3.4. Đối chiếu các typ mô học theo vị trí khối u

Các typ MBH	Thùy trên P	Thùy giữa P	Thùy dưới P	Thùy trên T	Thùy dưới T	Cả 2 bên	Tổng
UTKNT G1	0	0	0	1	0	0	1
UTKNT G2	1	0	0	0	0	0	1
UTBMTBN	26	6	12	20	18	2	84
UTBMTBLTKNT	5	3	2	3	1	0	14
Tổng	32	9	14	24	19	2	100

Nhận xét: UTBMTBN hay gặp nhất ở thùy trên phổi phải (chiếm 31%), tiếp theo là thùy trên phổi trái với tỷ lệ 23,8%, thùy dưới phổi trái 21,4% và thấp nhất là cả 2 bên phổi với tỷ lệ 2,4%. UTBMTBLTKNT cũng hay gặp nhất ở thùy trên phổi phải với tỷ lệ 35,7% còn các vị trí khác tỷ lệ xấp xỉ nhau và không có TH nào gặp ở cả 2 phổi. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Đối chiếu các typ mô học theo kích thước khối u

Bảng 3.5. Đối chiếu các typ mô học theo kích thước khối u

Các Typ MBH	≤3 cm	>3 cm	Tổng
UTKNT G1	1	0	1
UTKNT G2	0	1	1
UTBMTBN	28	56	84
UTBMTBLTKNT	5	9	14
Tổng	34	66	100

Nhận xét: Trong UTBMTBN thì chiếm đến 66,7% là khối u có kích thước >3cm và 33,3% khối u có kích thước ≤ 3 cm. Còn UTBMTBLTKNT tỷ lệ cũng gần tương tự UTBMTBN. UTKNT G1 kích thước khối u thường nhỏ hơn 3 cm.

Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Về phân loại mô bệnh học

4.1.1. Về các type mô bệnh học.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, typ MBH hay gặp nhất là UTBMTBN chiếm 84%, UTBMTBLTKNT 14%, UTKNT G1 và G2 cùng chiếm 1%, không có trường hợp nào UTKNT G3 và u hỗn hợp TKNT và không TKNT. Kết quả này không khác biệt so với kết quả của nghiên cứu của tác giả Dương Văn Hùng (2014), UTBMTBN chiếm 71,4%, UTBMTBLTKNT chiếm 26,6% [6]. Và theo kết quả của tác giả Semin Chong và cộng sự

nghiên cứu thấy tỷ lệ các typ tương ứng là 73% UTBMTBN, 19% UTBMTBLTKNT và 8% là u carcinoid [8].

Nghiên cứu của chúng tôi không có nhóm UTKNT G3 là do u này khá ít gặp và nghiên cứu của chúng tôi cũng gặp ít nhóm UTKNT G1 và G2 do bệnh nhân U phổi ác tính tại Việt Nam thường đến khi ở giai đoạn muộn không còn chỉ định phẫu thuật. Trong nghiên cứu của Kasajima A và cộng sự (2019) nghiên cứu 244 bệnh nhân u carcinoid phổi cũng chỉ thấy có 7 trường hợp là UTKNT G3 [9], như vậy tỷ lệ UTKNT G3 gặp cũng rất ít. Một nghiên cứu khác tại Nhật Bản và Đức về 393 khối u đã được phẫu thuật của Oka N và cộng sự thấy tỷ lệ UTKNT G3 cũng rất thấp chỉ có 4%, cao nhất là UTBMTKNT 55% [4].

Như vậy dựa vào phân loại mới này giúp chúng ta sẽ không chẩn đoán cao quá mức và thấp quá mức khi khối u có hình thái của u carcinoid nhưng nhân chia, ki67 lại của UTBMTKNT. Việc phân biệt u carcinoid và UTBMTKNT chủ yếu dựa vào hình thái HE, nhưng việc phân độ u carcinoid thì cần dựa vào Ki67 để chính xác và có tiên lượng tốt hơn cho bệnh nhân [10].

4.1.2. Về đặc điểm lâm sàng và đối chiếu với các typ mô học

Về tuổi mắc bệnh. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tuổi > 60 tuổi chiếm 52%, trong đó UTBMTBN chiếm 90,4%, UTBMTBLTKNT chiếm 9,6%. Trong 84 bệnh nhân UTBMTBN có đến 56% bệnh nhân > 60 tuổi, 31% từ 51-60 tuổi, 10,7% là từ 41-50 tuổi và chỉ 2,3% là ≤ 40 tuổi. Kết quả tương tự kết quả nghiên cứu của Bùi Cao Cường (2016) nhóm tuổi > 70 tuổi là 19%, 60-69 tuổi là 46%, 50-59 là 36%, 40-49 tuổi là 13% và < 40 tuổi là 1% [5].

Từ kết quả trên cho thấy UTKNT của phổi mắc ở nhóm tuổi trung niên và già, ở người trẻ

chiếm tỷ lệ thấp. Trong đó UTBMTKNT gặp chủ yếu ở người lớn tuổi còn u carcinoid thì lại gặp chủ yếu ở người trẻ tuổi hơn.

Về triệu chứng cơ năng. Đối chiếu với các typ mô bệnh học chúng tôi thấy các triệu chứng cơ năng gặp ở UTBMTBN và UTBMTBLTKNT nhiều hơn so với u cacxinoit. U cacxinoit hầu như là phát hiện tình cờ, không có triệu chứng chỉ có 1,5% là có biểu hiện ho. Trong đó, UTBMTBN triệu chứng hay gặp nhất là đau ngực (68/84 TH, chiếm 80,9%), tiếp theo đến ho (55/84 TH, chiếm 65,5%), ít gặp nhất là ho ra máu (7,1%). Còn trong UTBMTBLTKNT hầu hết là gặp triệu chứng ho (85,7%). Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 2 TH tình cờ phát hiện khi khám sức khỏe định kỳ mà không có triệu chứng lâm sàng.

4.2. Về đặc điểm X-Quang và đối chiếu với các typ mô học

4.2.1. Về vị trí khối u. Khi đối chiếu vị trí khối u với các typ mô học chúng tôi thấy có 84 bệnh nhân UTBMTBN thì u thùy trên phổi phải chiếm 31%, thùy trên phổi trái chiếm 23,8%, thùy dưới phổi trái 21,3%, thùy dưới phổi phải 14,3%, thùy giữa phổi phải 7,2% và 2,4% là cả 2 bên phổi. Trong 14 bệnh nhân UTBMTBLTKNT thì tỷ lệ lần lượt tương ứng là: 35,7%, 21,4%, 7,2%, 21,4%, 14,3%, 0%. UTKNT G1 có 1 trường hợp gặp ở thùy trên phổi trái và 1 trường hợp UTKNT G2 gặp ở thùy trên phổi phải. Kết quả của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong đó có của tác giả Trần Thị Thuần (2015) [7].

Như vậy, trong UTKNT ở phổi nói riêng và UTP nói chung vị trí u hay gặp ở phổi phải nhiều hơn phổi trái và thùy trên hay gặp hơn các thùy khác.

4.2.2. Về kích thước khối u. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 66% u có kích thước > 3cm, 34% u kích thước ≤ 3cm. Khi đối chiếu với các typ mô học thấy, UTBMTBN u có kích thước > 3cm là 56TH chiếm 84,8% trong tổng số bệnh nhân có u kích thước > 3cm và chiếm 66,7% trong tổng số bệnh nhân UTBMTBN. Và UTBMTBLTKNT tỷ lệ lần lượt tương ứng là: 13,6% và 64,3%. Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự như kết quả của nghiên cứu của các tác giả trong nước: nghiên cứu của tác giả Trần Thị Thuần (2015) [7]. Và theo tác giả Bùi Cao Cường (2016) [5].

Như vậy, bệnh nhân UTBMTKNT có kích thước khối u > 3 cm còn khá cao. Sở dĩ vậy là do bệnh nhân ít có ý thức khám sức khỏe định kỳ, khi có biểu hiện không đi khám ngay mà thường để một thời gian dài mới đi khám thì lúc đó khối

u đã có kích thước khá to.

V. KẾT LUẬN

- Hầu hết UTKNT của phổi là u thần kinh nội tiết kém biệt hóa (98%) và thường gặp nhất là UTBMTBN (84%), hiếm gặp UTKNT G1 và UTKNT G2. Không gặp UTKNT G3 và typ hỗn hợp.

- Trong các typ của UTKNT phổi thì UTKNT G1 và G2 hay gặp ở người trẻ tuổi < 40 tuổi. UTBMTBN gặp nhiều ở BN trên 60 tuổi (chiếm 56%), nhóm tuổi từ 51-60 tuổi chiếm 31% và ít gặp ở người trẻ < 40 tuổi (chiếm 2,4%). Còn UTBMTBLTKNT tỷ lệ gặp ở nhóm tuổi 50-59 và ≥ 60 tuổi là như nhau, không gặp ở BN trẻ < 40 tuổi. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,026$.

- Không có sự khác biệt về lâm sàng và Xquang giữa UTBMTBN và UTBMTBLTKNT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cakir M. and Grossman A.** (2011). The molecular pathogenesis and management of bronchial carcinoids. *Expert Opin Ther Targets*, 15(4), 457–491.
2. **Langfort R., Rudziński P., and Burakowska B.** (2010). Pulmonary neuroendocrine tumors. The spectrum of histologic subtypes and current concept on diagnosis and treatment. *Pneumonol Alergol Pol*, 78(1), 33–46.
3. **Hoàng Đình Chân** (1992). Nghiên cứu kết quả điều trị phẫu thuật ung thư phổi tế bào nhỏ, luận văn thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.
4. **Oka N., Kasajima A., Konukiewicz B. et al.** (2019). Classification and prognostic stratification of bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*.
5. **Bùi Cao Cường** (2016). Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, mô bệnh học và hoá mô miễn dịch ung thư phổi tế bào nhỏ, luận văn thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.
6. **Dương Văn Huý** (2014). Nghiên cứu mô bệnh học các u thần kinh nội tiết của phổi tại bệnh viện K, Khóa luận tốt nghiệp, Đại học Y Hà Nội.
7. **Trần Thị Thuần** (2014). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tế bào học dịch rửa phế quản ở bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát tại trung tâm hô hấp bệnh viện bạch mai, Y Hà Nội.
8. **Chong S., Lee K.S., Chung M.J. et al.** (2006). Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*, 26(1), 41–57; discussion 57-58.
9. **Kasajima A., Konukiewicz B., Oka N. et al.** (2019). Clinicopathological Profiling of Lung Carcinoids with a Ki67 Index > 20. *Neuroendocrinology*, 108(2), 109–120.
10. **Garg R., Bal A., Das A. et al.** (2019). Proliferation Marker (Ki67) in Sub-Categorization of Neuroendocrine Tumours of the Lung. *Turk Patoloji Derg*, 35(1), 15–21.