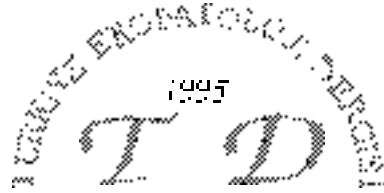


ISSN - 1300 - 7939

# Türkiye Ekopatoloji Dergisi

*Turkish Journal of Ecopathology*



Cilt 8

*Volume 8*

Sayı 1-2

*Number 1-2*

Ocak-Nisan 2002

*January-April 2002*

# Türkiye Ekopatoloji Dergisi

*Turkish Journal of Ecopathology*

**Editör- Editor**

Prof. Dr. M. Şerefettin Canda

**Yardımcı Editörler-Associate Editors**

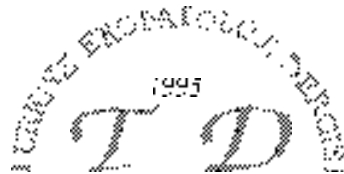
Prof. Dr. Tülay Canda Prof. Dr. H. Uğur Pabuççuoğlu

**Yayın kurulu - Editorial board**

- |                                          |                                         |
|------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Prof. Dr. Canan Alatlı (İstanbul)        | Prof. Dr. Ümit D. Acar (İzmir)          |
| Prof. Dr. Çiçek Bayındır (İstanbul)      | Prof. Dr. Atila Akkoçlu (İzmir)         |
| Doç. Dr. Ümit Bayol (İzmir)              | Prof. Dr. M. Niyazi Alakavuklar (İzmir) |
| Prof. Dr. Tülay Canda (İzmir)            | Prof. Dr. Nuri Arda (İzmir)             |
| Prof. Dr. Ferhunde Dizdaroğlu (İstanbul) | Prof. Dr. İbrahim Astarçioğlu (İzmir)   |
| Prof. Dr. Reyhan Eğilmez (Mersin)        | Prof. Dr. Altınay Bilgiç (İzmir)        |
| Prof. Dr. Cemil Ekinci (Ankara)          | Prof. Dr. İbrahim Cüreklibatır (İzmir)  |
| Prof. Dr. Selim Ereku (Ankara)           | Prof. Dr. Oğuz Dicle (İzmir)            |
| Prof. Dr. Yıldız Erhan (İzmir)           | Prof. Dr. Oktay Ergene (İzmir)          |
| Prof. Dr. Gülçin Erseven (İstanbul)      | Prof. Dr. Mehmet Füzün (İzmir)          |
| Prof. Dr. Fahrettin Göze (Sivas)         | Prof. Dr. Özcan Gökçe (Afyon)           |
| Prof. Dr. Cemal Gündoğdu (Erzurum)       | Prof. Dr. Hüseyin Gülay (İzmir)         |
| Prof. Dr. Yücel Güngen (Ankara)          | Prof. Dr. E. Metin Güner (İzmir)        |
| Prof. Dr. Özden Günel (İzmir)            | Prof. Dr. Ali Günerli (İzmir)           |
| Prof. Dr. Gültekin Kaner (İstanbul)      | Prof. Dr. A. Tahsin Güneş (İzmir)       |
| Prof. Dr. Ali Rıza Kandiloğlu (Manisa)   | Prof. Dr. Ataman Güre (İzmir)           |
| Prof. Dr. Gülşen Kandiloğlu (İzmir)      | Prof. Dr. Ömer Harmançioğlu (İzmir)     |
| Prof. Dr. Gamze Mocan Kuzey (Ankara)     | Prof. Dr. M. Tahir Hatiboğlu (Ankara)   |
| Prof. Dr. Leyla Memiş (Ankara)           | Prof. Dr. Hasan Havıççuoğlu (İzmir)     |
| Prof. Dr. Mehmet Özaydın (Diyarbakır)    | Prof. Dr. İsmet Kan (Bursa)             |
| Prof. Dr. Gülşen Özbay (İstanbul)        | Prof. Dr. Emin Kansu (Ankara)           |
| Doç. Dr. Erdener Özer (İzmir)            | Prof. Dr. Münir Kinay (İzmir)           |
| Prof. Dr. Yavuz Özorun (Trabzon)         | Prof. Dr. Ziya Kırkalı (İzmir)          |
| Prof. Dr. İbrahim Öztekin (İstanbul)     | Prof. Dr. Nezih Oktar (İzmir)           |
| Prof. Dr. H. Uğur Pabuççuoğlu (İzmir)    | Prof. Dr. Nur Olgun (İzmir)             |
| Prof. Dr. Şevket Ruacan (Ankara)         | Prof. Dr. Emine Osma (İzmir)            |
| Prof. Dr. Aydın Sav (İstanbul)           | Prof. Dr. Banu Önvural (İzmir)          |
| Prof. Dr. Lema Tavlı (Konya)             | Prof. Dr. Faik Sarıalioğlu (İzmir)      |
| Prof. Dr. Nilüfer Tel (Eskişehir)        | Prof. Dr. Serdar Saydam (İzmir)         |
| Prof. Dr. İlhan Tuncer (Adana)           | Prof. Dr. Gülendame Saygı (Sivas)       |
| Prof. Dr. Gül Yüce (İzmir)               | Prof. Dr. Esin Emin Üstün (İzmir)       |
|                                          | Prof. Dr. Emel Tümbay (İzmir)           |

**Bu sayının danışma kurulu - Advisory board of this issue**

- |                               |                                 |
|-------------------------------|---------------------------------|
| Prof. Dr. Ünal Açık           | Prof. Dr. Öztekin Oto           |
| Prof. Dr. Sevinç Biberoglu    | Prof. Dr. Ata Önvural           |
| Prof. Dr. M. Şerefettin Canda | Doç. Dr. Erdener Özer           |
| Prof. Dr. Tülay Canda         | Prof. Dr. H. Uğur Pabuççuoğlu   |
| Doç. Dr. Murat Celiloğlu      | Prof. Dr. Sülen Sarıoğlu        |
| Prof. Dr. Eren Demirtaş       | Yrd. Doç. Dr. Rachel Cooper Şen |
| Prof. Dr. Oktay Erten         | Prof. Dr. Müge Tunçyürek        |
| Prof. Dr. Özden Günel         | Yrd. Doç. Dr. Ali Veral         |
| Prof. Dr. Ziya Kırkalı        | Prof. Dr. Sena Yeşil            |
| Prof. Dr. Meral Koyuncuoğlu   |                                 |



Cilt 8  
Volume 8

Sayı 1-2  
Number 1-2

Ocak-Nisan 2002  
January-April 2002

İzmir Onkoloji Hastanesi ve Ekopatoloji Derneği Bilimsel Yayınıdır  
The Official Publication of the Society for İzmir Oncology Hospital and Ecopathology

**Türkiye Ekopatoloji Dergisi - Turkish Journal of Ecopathology**

**ISSN 1300 - 7939**

**Sahibi - Owner**

İzmir Onkoloji Hastanesi ve Ekopatoloji Derneği - *The Society for İzmir Oncology Hospital and Ecopathology*

**Editör- Editor**

Prof. Dr. M. Şerefettin Canda

**Yardımcı Editörler-Associate Editors**

Prof. Dr. Tülay Canda, Prof. Dr. H. Uğur Pabuççuoğlu

**İletişim Yeri - Correspondence Address**

Ali Çetinkaya Bulvarı, 68/53 35 220 Alsancak - İzmir Tel: (0232) 422 50 07 Fax: (0232) 234 55 34

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, 35 340 İnciraltı - İzmir

Tel: (0232) 259 59 59/3402 - 3403, (0232) 279 22 20, Fax: (0232) 277 72 74, (0232) 259 05 41

e-mail: mscanda@lycos.com, serafettin.canda@deu.edu.tr, tulay.canda@deu.edu.tr

**Türkiye Ekopatoloji Dergisi TÜBİTAK Türk Tıp Dizini'ne girmiştir.**

**META Basım, META Press, Tel: (0232) 342 75 24 35 100 Bornova - İzmir**

Yayın yönetmeninden;

Türkiye Ekopatoloji Dergisi (TEPD/TJEP), 1995'den bu yana düzenli olarak yayınlanmış ve 8. cildin ilk sayıları [TEPD 2002; 8(1-2): 1-45] tamamlanmıştır.

Türkiye Ekopatoloji Dergisi'nin bu sayısının da içeriğini, Türkiye'nin değişik bölgelerinden gelen, ekopatoloji ile ilgili, multidisipliner ve güncel araştırma yazıları oluşturmuştur.

Bu yazılar, deneysel, histopatolojik/dokukimyasal/immun dokukimyasal ve klinik araştırmalar ile ilginç olgu sunumları ve "Türk Meme Hastalıkları Bibliyografisi"nin tanıtımına ilişkin bir inceleme yazısı niteliğindedir.

Derginin bu sayısındaki makalelerin dağılımı şöyledir: "araştırma" 6 adet, "ilginç olgu sunumu" 4 adet ve "inceleme yazısı" 1 adet.

Araştırma makalelerinin 1'i, olgu sunumlarının 2'si İngilizce, diğerleri Türkçe olarak yayınlanmıştır.

İlginç olarak, derginin bu sayısındaki makalelerin geldiği üniversite ve hastanelerin Türkiye'de illere dağılımı şöyledir: Araştırma makaleleri İzmir (2), Eskişehir (1), Erzurum (1), Mersin (1), Afyon (1)'dan, ilginç olgu sunumları da İzmir (1), Edirne (1), Eskişehir (1) ve Erzurum (1)'dan gelmiştir.

Türkiye'nin bir çok değişik ilinden gelen makalelerin tümü yayın yönetmeni, yayın kurulu ve birden çok danışmanın (hakem) incelemesinden geçirilip, yayın aşamasına ulaşması da yoğun, dikkatli, zaman alıcı ve özverili bir çalışmanın ürünüdür.

Yukarıda değinilen bu aşamalarda çok değerli katkıda bulunan herkese, özellikle Prof. Dr. Tülay Canda, Prof. Dr. H. Uğur Pabuççuoğlu ve Yard. Doç Dr. Rachel Cooper Şen ile bilgi birikimi ve deneyimlerini bizlerle paylaşma inceliğini gösteren tüm danışman dostlarımıza candan teşekkürlerimizi sunarız.

Derginin çıkarılma sürecindeki dizgi, sayfa düzeni, düzelti, baskı ve cilt işlerinin her aşamasındaki özverili ve titiz çalışmalarıyla "META Basım Matbaacılık Hizmetleri" çalışanlarına, tüm bu işleri ustalıkla yöneten Sn. Olcay Sütüven'e içten teşekkürlerimi sunarım.

2002 yılının, Ülkemize ve insanlığa barış, huzur, esenlik ve aydınlık günler getirmesi ümidiyle, ailenizle birlikte sizlere sağlıklı güzel günler ve mutluluklar dilerim. Saygılarımla.

30 Haziran 2002, Güzelbahçe-İzmir

Prof. Dr. M. Şerefettin Canda

Derginin "TEPD 2002; 8(1-2): 1-45" bu sayısındaki danışmanları:

Ünal Açık, Sevinç Biberöğlu, M. Şerefettin Canda, Tülay Canda, Murat Celiloğlu, Eren Demirtaş, Oktay Erten, Özden Günel, Ziya Kırkalı, Meral Koyuncuoğlu, Öztekin Oto, Erdener Özer, Ata Önvural, H. Uğur Pabuççuoğlu, Sülen Sarıoğlu, Rachel Cooper Şen, Müge Tunçyürek, Ali Veral, Sena Yeşil.

## İÇİNDEKİLER - CONTENTS

### Araştırma - Research

#### The prognostic significance of tumor angiogenesis in laryngeal carcinoma

Laryngeal karsinomda tümör anjiogenezinin prognostik önemi

M.F. Açıkalın, E. Dündar, H. Çaklı, N. Tel, Ü. Öner, Ö. Paşaoğlu, D. İlgici, C. Bal..... 1

#### Malign mezotelyomada bcl-2 ekspresyonu ve Ki-67 labeling indeksi ilişkisinin araştırılması

The relationship between expression of bcl-2 and Ki-67 labeling index in malignant mesothelioma

N. Gürsan, A. Albayrak..... 7

#### İnfertil testis biyopsilerinde fibrozisin vimentin ve alfa-düz kas aktini ile değerlendirilmesi

The evaluation of fibrosis with vimentin and alpha-smooth muscle actin in infertile testicular biopsies

D.Düşmez Apa, A. Polat, S. Çayan..... 11

#### Adolesan çağ malign ovaryum tümörleri (27 olgunun klinik ve histopatolojik değerlendirilmesi)

Malignant ovarian tumors of adolescence period (Clinical and histopathologic evaluation of 27 patients)

S. Kurt, H. Camuzcuoğlu, M.B. Pilancı, S. Sayhan, M. Hanhan..... 16

#### Akciğerin metastatik tümörlerinin cerrahi sağaltım sonuçları (19 olguluk heterojen bir dizi)

Results of the surgical management of the pulmonary tumor (A heterogeneous series of 19 patients)

A. Çakan, N. Safa, K. Turhan, U. Çağırıcı, A. Veral, B. Karabulut, Ö. Bilkay..... 21

#### Diabetik ketoasidozlu hastalarda başlangıç laboratuvar test bulgularının hospitalizasyon süresi üzerine etkisi

The effect of initial laboratory test results on the duration of hospitalization among diabetic ketoacidotic patients

Serap Demir, Ayşin Öge, Osman Müftüoğlu..... 25

### Olgu sunumu - Case report

#### Cystic degeneration of a uterine leiomyoma mimicking as a postmenopausal ovarian cyst

Postmenoposal ovaryum kisti izlenimi veren, kistik dejenerasyonlu uterus leiomyomu

T. Yardım, T. Aydın, M.T. Canda..... 29

#### Tuberculosis of the thyroid gland (A case report)

Tiroid bezi tüberkülozu (Olgu Sunumu)

K. Bildirici, B. Erdoğan..... 32

#### Bir fetal kolloid kist olgusu: Kolloid kist teratojen kökenli olabilir mi?

A case of fetal colloid cyst: Could it possibly be of teratogenous origin?

G. Diniz, B. Önal ..... 35

#### Ovaryum yayımlı abdominal malign mezotelyoma (Olgu sunumu)

Abdominal malignant mesothelioma with ovarian metastasis (A case report)

N. Gürsan, C. Gündoğdu..... 39

#### Türkiye Meme Hastalıkları Bibliyografyası I - III

Turkish Breast Diseases Index I-III

M.Ş. Canda..... 43

# The prognostic significance of tumor angiogenesis in laryngeal carcinoma

## Larengeal karsinomda tümör anjiogenezinin prognostik önemi

Mustafa Fuat Açıklalın<sup>1</sup> Emine Dünder<sup>1</sup> Hamdi Çaklı<sup>2</sup> Nilüfer Tel<sup>1</sup>  
Ülkü Öner<sup>1</sup> Özgül Paşaoğlu<sup>1</sup> Dilek İlgici<sup>1</sup> Cengiz Bal<sup>3</sup>

Osmangazi University, Faculty of Medicine, Eskişehir-Turkey  
Departments of Pathology<sup>1</sup> Otorhinolaryngology<sup>2</sup> Biostatistics<sup>3</sup>

### Summary

**Purpose:** To determine the relationship between angiogenesis and the development of recurrent or metastatic disease, or both in laryngeal squamous cell carcinoma.

**Materials and methods :** Histologic sections from laryngectomy specimens of 54 laryngeal squamous cell carcinoma cases were stained by an immunohistochemical method using a monoclonal antibody anti-CD34. Without knowledge of the patient's outcome, microvessels were counted in a x200 field in the most active area of neovascularization.

**Results:** Patients with lymph node metastases had a significantly higher mean microvessel count than those without metastases (mean±SD, 104.95±15.21 and 87.63±20.59, respectively; p< 0.01). The mean microvessel count was higher in the patients in whom recurrence developed (mean±SD, 100.44±19.33) compared with those patients who were disease-free for at least 60 months (mean±SD, 87.32±19.65). This difference was found to be statistically significant (p< 0.05). The mean microvessel count of supraglottic tumors was significantly higher than that of transglottic ones (p<0.05). There was no association of microvessel count with T stage and histologic grade. By multivariate analysis, microvessel count and T stage were independent prognostic factors in relapse-free survival.

**Conclusion:** Our data demonstrate that the microvessel count show direct correlation with tumor aggressiveness and that the determination of microvessel count in patients with laryngeal squamous cell carcinoma may prove valuable in selecting patients for aggressive or adjuvant therapies.

**Key words :** Laryngeal carcinoma, angiogenesis, prognosis

### Özet

**Amaç:** Larengeal skuamöz hücreli karsinomlarda anjiogenez ile rekürren ve/ya da metastatik hastalık gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Gereç ve yöntem :** Larengeal yassı epitel hücreli karsinom nedeniyle larenjektomi uygulanmış 54 hastadan elde edilen histolojik kesitler monoklonal antikor anti-CD34 kullanılarak immün dokü kimyasal yöntemle boyandı. Mikrodamarlar, hastaların gidişleri bilinmeksizin, neovaskülarizasyonun en belirgin olduğu x200 büyütme alanında sayıldı.

**Bulgular:** Lenf düğümü metastazı olan hastalarda ortalama mikrodamar sayısı, metastaz olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (ortalama±SD, sırasıyla 104.95±15.21 ve 87.63±20.59; p<0.01). Rekürrens gelişen hastalardaki ortalama mikrodamar sayısı (ortalama±SD, 100.44±19.33), en az 60 ay süreyle rekürrens gözlenmeyen hastalardaki mikrodamar sayısından (ortalama ±SD, 87.32±19.65) daha yüksekti (p<0.05). Ortalama mikrodamar sayısı, supraglottik tümörlerde transglottik olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı (p<0.05). Mikrodamar sayısı ile T evresi ve histolojik diferansiyasyon derecesi arasında ilişki görülmedi. Çok değişkenli analizde, mikrodamar sayısı ve T evresinin rekürrenssiz sağkalım için bağımsız prognostik faktör oldukları saptandı.

**Sonuç:** Bulgularımız mikrodamar sayısının tümör agresifliği ile doğrudan ilişkili olduğunu ve larengeal yassı epitel hücreli karsinomlarda mikrodamar sayısının belirlenmesinin agresif ya da adjuvan tedavi gereken hastaların seçiminde değerli olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar sözcükler:** Larengeal karsinom, anjiogenez, prognoz

**A**ngiogenesis, or neovascularization, is the formation of new blood vessels that occurs during embryogenesis, wound healing, inflammation, immune responses, and neoplasia (1,2). Tumor-associated neovascularization play a key role in the growth, progression and metastasis of malignant tumors by supplying nutrient and oxygen and also by providing vascular route for hematogenous spread of cancer cells to distant sites (1,3,4). Several studies have shown that neovascularization, quantitated by microvessel counting, constitutes a significant prognostic factor in cancers of the breast (5,6), skin (7), lung (8), prostate (9), and bladder (10). However, in head and neck cancers, including laryngeal squamous cell carcinomas, there are conflicting results on the correlation between the degree of angiogenesis and progression of the tumor (11-27).

Many factors, including clinical stage (28), site and size (29) of the tumor, histologic grade (29), lymph node status (28,29), depth of invasion (29) and host reaction (30) were found to be of prognostic significance in laryngeal squamous cell carcinoma (LSCC). But these factors remains inadequate in determining prognosis. It would be useful to determine which primary tumors will eventually be prone to the development of recurrent or metastatic disease, or both. Recent studies (15-19) suggest that tumor-angiogenesis in LSCC is significantly correlated with tumor aggressiveness, despite the results of some investigators (26,27) who did not find any correlation between angiogenesis and prognosis in LSCC.

The aim of this study is to determine the relationship between angiogenesis in LSCC and the development of recurrent or metastatic disease, or both. Also, the relationship between the microvessel count and T stage, histologic grade, and tumor site were evaluated.

## Material and methods

Our patient population consisted of 54 patients (51 men and 3 women) who underwent primary surgical resection at Eskisehir Osmangazi University Medical Faculty Otorhinolaryngology Department between 1981 and 1996. All patients had invasive squamous cell carcinoma. Of these patients, 6 (11.1 %) required total laryngectomy, 1 (1.9 %) total laryngectomy followed by radiotherapy, 35 (64.8 %) total laryngectomy and unilateral modified neck dissection and 12 (22.2 %) total laryngectomy and unilateral radical neck dissection followed by radiotherapy. None of the patients had received preoperative chemotherapy

or radiotherapy. The average age of patients at surgery was 53 years (range, 30-69 years). The distribution of neoplasms according to the anatomic location was as follows: supraglottic (35 cases), transglottic (12 cases) and glottic (7 cases). Tumors were classified according to the 1992 American Joint Committee on Cancer Staging Classification System: 3 cases were T1, 30 were T2, 14 were T3, and 7 were T4. Of the 54 patients, 21 had well-differentiated (Grade 1), 27 moderately differentiated (Grade 2), and the remaining 6 poorly differentiated (Grade 3) tumors. Based on clinical or pathological examination, 33 patients had negative nodes, and 21 had positive nodes. Subsequently, locoregional recurrence developed in 29 patients. Clinical follow-up ranged from 12 to 146 months. The minimum time of follow-up for the patients without recurrence was 60 months.

Areas representative of the invasive component of the tumors were selected from sections stained with hematoxylin and eosin. Microvessels were stained by immunohistochemical method using a monoclonal antibody anti-CD34 (clone QBEnd/10, NeoMarkers, Union City, U.S.A) with a labelled streptavidin-biotin complex (LSAB) kit (Dako, Carpinteria, U.S.A). The microvessel count was assessed according to the criteria established by Weidner et al (5). The specimens were scanned at low magnification (x40 and x100) to identify the areas of invasive carcinoma with the highest number of microvessels. After the area of highest microvessels (i.e., vascular "hot spots") was identified, individual microvessels were counted on a x200 field (i.e., x20 objective lens and x10 ocular lens; 0.7386 mm<sup>2</sup> per field). Any well-defined, brown-staining endothelial cell or endothelial-cell cluster that was clearly separate from other neighboring blood vessels, tumor cells, and other connective tissue elements was counted. Microvessel density was assessed without knowledge of the patient's outcome, and the presence or absence of lymph node metastases and recurrence. All counts were performed by two investigators using a double-headed light microscope simultaneously.

For statistical analysis, the relationship between the microvessel count and tumor site, T stage, histologic grade, lymph node status and tumor recurrence was evaluated by the nonparametric chi-square and Mann-Whitney U tests. To determine the independent variables affecting the interval between surgery and the development of recurrence, multivariate analysis using the Cox proportional hazards regression model was

performed. Relapse-free survival curve was designed using the Kaplan-Meier method. P values of < 0.05 were regarded as significant.

**Results**

Patients with lymph node metastases had a significantly higher mean microvessel count than those without metastases (Table I). The mean microvessel count was higher in patients with recurrence compared with those patients who were disease-free for at least 60 months (Table II).

A cut-off value of 96 (the mean value in patients with negative node and recurrence) divided whole series into the tumors with low microvessel count (<96) and high microvessel count (>96). The degree of angiogenesis compared with nodal status is displayed in Table III. A higher recurrence rate was found in the high microvessel count group, which is statistically significant for the total population and for the node-negative carcinomas, but not for node-positive carcinomas (Table IV).

Table V summarizes the comparison of microvessel counts with other clinico-pathological parameters, such as tumor site, histologic grade, and T stage.

Table VI shows the multivariate analysis of prognostic variables for relapse-free survival in laryngeal cancer patients. By multivariate analysis, from all the assessed factors, microvessel count and T stage were independent prognostic factors in relapse-free survival. Patients with high microvessel counts (>96) were 3.385 times more likely to relapse than patients with low microvessel counts (<96).

In a Kaplan-Meier estimation (Fig 1) the mean time to relapse was 103 months for carcinomas with low microvessel counts (<96) and 40 months for the cases with high microvessel counts (>96). This difference was statistically significant (p=0.0002, log-rank test).

Examples of tumors with low and high microvessel counts are shown in Figs 2 and 3, respectively.

Table I. Microvessel count and nodal status.

	Microvessel count		P
	n	(Mean ± SD)	
Positive nodes	21	104.95 ± 15.21	< 0.01
Negative nodes	33	87.63 ± 20.59	

Table II. Microvessel count and disease recurrence.

	Microvessel count		P
	n	(Mean ± SD)	
With recurrence	29	100.44 ± 19.33	< 0.05
Without recurrence	25	87.32 ± 19.65	

Table III. Degree of angiogenesis and nodal status.

Nodal Status	Microvessel count		P
	≤96	> 96	
Positive	5 (17.2%)	16 (64.0 %)	< 0.001
Negative	24 (82.8 %)	9 (36.0 %)	

Table IV. Microvessel count and recurrence rate.

	Microvessel count		P
	≤ 96	> 96	
Total Population			< 0.001
With recurrence	10 (34.5 %)	19 (76.0 %)	
Without recurrence	19 (65.5 %)	6 (24.0 %)	
Node negative group			< 0.05
With recurrence	7 (29.2 %)	7 (77.8 %)	
Without recurrence	17 (70.8 %)	2 (22.2 %)	
Node positive group			> 0.05
With recurrence	3 (60.0 %)	12 (75.0 %)	
Without recurrence	2 (40.0 %)	4 (25.0 %)	

Table V. Results of microvessel count in relation to other clinico-pathological parameters.

	n	Microvessel count	P
		Mean ± SD	
Tumor site			
glottic	7	89.57 ± 25.30	*
supraglottic	35	99.09 ± 19.09	*
transglottic	12	83.42 ± 17.71	**
Histologic grade			
GI	21	92.14 ± 21.05	>0.05
GII-III	33	95.79 ± 20.17	
T stage			
T1-2	33	92.27 ± 19.85	>0.05
T3-4	21	97.67 ± 21.30	

\* P >0.05 \*\* P<0.05

Table VI. Multivariate analysis of prognostic variables for relapse-free survival.

Prognostic variables	B	Wald	P	RR
<b>Histologic grade</b>				
G1				
GII-III	0.646	1.906	>0.05	1.907
<b>T stage</b>				
T1-2				
T3-4	1.067	6.379	<0.05	2.907
<b>Tumor site</b>				
glottic				
supraglottic				
transglottic	0.102	0.157	>0.05	1.107
<b>Microvessel count</b>				
≤96				
>96	1.219	7.377	<0.01	3.385
<b>Nodal status</b>				
Negative node				
Positive node	0.274	0.381	>0.05	1.315

RR, relative risk

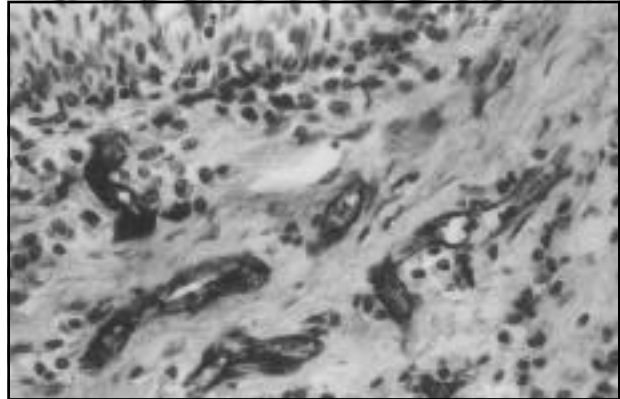


Figure 2. An illustration representing low degree of vascularization (immunoperoxidase staining for CD34 antibody; magnification x 200)

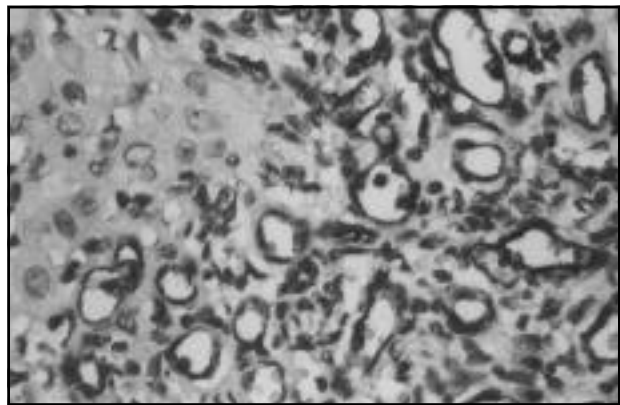


Figure 3. A tumor with a high microvessel count (immunoperoxidase staining for CD34 antibody; magnification x 200)

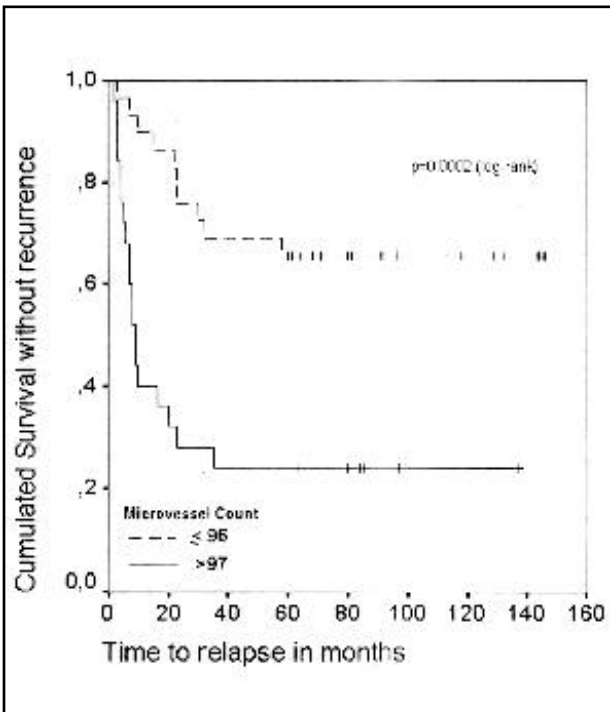


Figure 1. Kaplan-Meier estimation for time to relapse in relation to microvessel count.

**Discussion**

Carcinoma of the larynx accounts for 2.2% of all cancers in men and 0.4% in women. The management of LSCC is largely determined by stage of disease and site of the tumor. The most significant prognostic indicator of survival in patients with LSCC is the presence or absence of metastatic cervical nodes (28,29). Many factors, including clinical stage, site and size of the tumor, histologic grade, depth of invasion, and host reaction also were found to be of prognostic significance in LSCC. However, these factors are not adequate in determining prognosis, since patients with identical clinicopathologic features may follow different clinical course and may differ widely in their response to therapy (31). To prevent unnecessary treatment in patients with low risk disease, and to identify patients with a high risk of recurrence and/or metastatic disease and in order to treat these patients more effectively, other prognostic factors need to be



defined. Recently much attention has been focused on the new prognostic factors such as angiogenesis, p53 expression and determination of epidermal growth factor receptor status. Among these, angiogenesis appears to play an important role in the growth and spread of solid tumors in various organs (5-10).

There are conflicting data about the significance of microvessel count in the evaluation of head and neck cancers. No correlation between tumor aggressiveness and tumor angiogenesis was observed in early squamous cell carcinoma of the oral cavity (22). In a similar fashion, Moriyama et al (23) found no association of vessel density with tumor site, T-category, degree of differentiation or cervical lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. Gleich et al (24) found that evaluation of angiogenesis provided no useful information about tumor aggressiveness in patients with oral cavity carcinoma. Dray et al (20) reported that neither microvessel count nor density grade correlated with metastatic disease, local recurrence, or survival in early head and neck carcinoma. Conversely, other investigators (13,14) concluded that angiogenesis in oral cavity tumors is an independent prognostic indicator in predicting nodal metastasis. Similarly, in some studies (11,12), angiogenesis was found to be independent predictor of metastatic disease in head and neck squamous cell carcinomas.

There are a few studies concerning prognostic significance of angiogenesis in LSCC. Beatrice et al (16,17) demonstrate that, in LSCC, microvessel count is independent parameter predictive for disease-free survival. Kupisz et al (18) found direct correlation between increased tumor angiogenesis and a shorter survival rate in patients with laryngeal cancers. Murray et al (15) observed that the angiogenesis shows strong correlation with regional recurrence. In the last two studies, the investigators concluded that angiogenesis may be used as a prognostic indicator to determine clinically node negative patients who may be at higher risk for metastasis and require adjuvant therapy. Sion-Vardy et al (19) found a significantly higher number of microvessels in tumors showing deeper levels of invasion. Conversely, Burian et al (26) found no correlation between microvessel density and disease-free and overall survival in patients with laryngeal carcinomas. Hagedorn et al (27) identified no significant correlation between increased tumor angiogenesis and tumor recurrence rate and tumor-related death.

In the present study, we found that the likelihood of lymph node metastasis and recurrence in LSCC increased as the microvessel count increased. The correlation of increased microvessel count with lymph node metastasis is consistent with the known role of angiogenesis in the

metastatic process. We think that counting the newly formed microvessels in LSCC may be useful in the early detection of its metastatic potential. Furthermore, determination of microvessel count can be of paramount importance in deciding whether or not to perform prophylactic neck dissection in LSCC patients with clinically negative nodes. The significant difference in microvessel count between the cases with and without recurrence, suggest that a higher number of microvessels may play a role in the long term aggressiveness of the tumor. In the multivariate analysis, microvessel count was a independent prognostic factor, suggesting that the microvessel assesment may improve the prognostic characterisation of laryngeal cancer patients.

With the results of other studies (15-19), our data suggest that LSCC belongs to the category of solid tumors showing an angiogenesis-dependent malign behavior.

Considering microvessel count with respect of tumor site, the mean microvessel count of supraglottic tumors was significantly higher than that of transglottic ones ( $p < 0.05$ ). To our knowledge, this is the first study performed until to date analyzing the relation between the microvessel count and tumor site. Our data suggest that anti-angiogenic agents may be used as novel adjuvants to conventional treatment in supraglottic tumors. But further studies are needed to confirm the relationship between the microvessel count and tumor site, in LSCC.

Although no significant correlation was found between angiogenesis in LSCC and histologic grade, we observed a tendency for an increased microvessel count in moderately and poorly differentiated tumors than those well-differentiated ones. This finding is in agreement with data reported by others (26,27) in LSCC. But Kupisz et al (18) showed an association between angiogenesis in primary laryngeal tumors and histologic grade.

We could not find any significant statistical association between angiogenesis and T stage. T3 and T4 tumors had higher microvessel count than the T1 and T2 tumors, though this was not statistically significant. Similarly, Hagedorn et al (27) did not find any significant correlation between microvessel density and tumor stage. This finding is in disagreement with data reported by Kupisz et al (18). These investigators explained this discrepancy by their study population who were in advanced stages of neoplastic disease.

In conclusion, our data demonstrate that the microvessel count show direct correlation with tumor aggressiveness and that the determination of microvessel count in patients with LSCC, may prove valuable in selecting patients

for aggressive or adjuvant therapies. Furthermore, our study suggest that LSCC is a candidate for a novel

anti-cancer therapy based on drugs targeted against new blood vessel growth from the pre-existing vasculature.

## References

- Eisma RJ, Spiro JD, Kreutzer DL. Role of angiogenic factors: coexpression of interleukin-8 and vascular endothelial growth factor in patients with head and neck squamous carcinoma. *Laryngoscope* 1999; 109: 687-93.
- Pluda JM. Tumor-associated angiogenesis: mechanisms, clinical implications, and therapeutic strategies. *Semin Oncol* 1997; 24: 203-18.
- Polverini JP, Leibovich SJ. Induction of neovascularization in vivo and endothelial proliferation in vitro by tumor-associated macrophages. *Lab Invest* 1984; 51: 635-42.
- Petruzelli GJ. Tumor angiogenesis. *Head Neck* 1996; 18: 283-91.
- Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 1-8.
- Bosari S, Lee AKC, DeLellis RA, Wiley BD, et al. Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma. *Hum Pathol* 1992; 23: 755-61.
- Srivastava A, Laidler P, Davies RP, Horgan K, et al. The prognostic significance of tumor vascularity in intermediate-thickness (0.76-4.0 mm thick) skin melanoma. *Am J Pathol* 1988; 133: 419-23.
- Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ, Squartini F, et al. Relation of neovascularisation to metastasis of non-small-cell lung cancer. *Lancet* 1992; 340: 145-6.
- Weidner N, Carroll PR, Flax J, Blumenfeld W, et al. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol* 1993; 143: 401-9.
- Bochner BH, Cote RJ, Weidner N, Groshen S, et al. Angiogenesis in bladder cancer: Relationship between microvessel density and tumor prognosis. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1603-12.
- Albo D, Granick MS, Jhala N, Atkinson B, et al. The relationship of angiogenesis to biological activity in human squamous cell carcinomas of the head and neck. *Ann Plast Surg* 1994; 32: 588-94.
- Gasparini G, Weidner N, Maluta S, Pozza F, et al. Intratumoral microvessel density and p53 protein: correlation with metastasis in head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 1993; 55: 739-44.
- Alcalde RE, Terakado N, Otsuki K, Matsumura T. Angiogenesis and expression of platelet-derived endothelial cell growth factor in oral squamous cell carcinoma. *Oncology* 1997; 54: 324-8.
- Williams JK, Carlson GW, Cohen C, Derose PB, et al. Tumor angiogenesis as a prognostic factor in oral cavity tumors. *Am J Surg* 1994; 168: 373-80.
- Murray JD, Carlson GW, McLaughlin K, Pennington M, et al. Tumor angiogenesis as a prognostic factor in laryngeal cancer. *Am J Surg* 1997; 174: 523-6.
- Beatrice F, Valente G, Cammarota R, Bisciari T, et al. Laryngeal cancer and angiogenesis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1996; 16(4): 355-62.
- Beatrice F, Cammarota R, Giardano C, Corrado S, et al. Angiogenesis: Prognostic significance in laryngeal cancer. *Anticancer Res* 1998; 18: 4737-40.
- Kupisz K, Chibowski D, Klatka J, Klonowski S, et al. Tumor angiogenesis in patients with laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999; 256: 303-5.
- Sion-Vardy N, Fliss DM, Prinsloo I, Shoham-Vardy I, et al. Neoangiogenesis in squamous cell carcinoma of the larynx- biological and prognostic associations. *Pathol Res Pract* 2001; 197(1): 1-5.
- Dray TD, Hardin NJ, Sofferan RA. Angiogenesis as a prognostic marker in early head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 724-9.
- Wennergren J. Tumor angiogenesis and prognosis in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1995; 17: 312-8.
- Gleich LL, Biddinger PW, Pavelic ZP, Gluckman JL. Tumor angiogenesis in T1 oral cavity squamous cell carcinoma: Role in predicting tumor aggressiveness. *Head Neck* 1996; 18: 343-6.
- Moriyama M, Kumagai S, Kawashiri S, Kojima K, et al. Immunohistochemical study of tumour angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 1997; 33: 369-74.
- Gleich LL, Biddinger PW, Duperier FD, Gluckman JL. Tumor angiogenesis as a prognostic indicator in T2-T4 oral cavity squamous cell carcinoma: a clinical-pathologic correlation. *Head Neck* 1997; 19: 276-80.
- Högmo A, Kuylenstierna R, Lindholm J, Munck-Wikland E. Predictive value of malignancy grading systems, DNA content, p53, and angiogenesis for stage 1 tongue carcinomas. *J Clin Pathol* 1999; 52: 35-40.
- Burian M, Quint CH, Neuchrist C. Angiogenic factors in laryngeal carcinomas: Do they have prognostic relevance? *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1999; 119: 289-92.
- Hagedorn HG, Nerlich AG. Microvessel density and endothelial basement membrane composition in laryngeal squamous cell carcinomas. *Acta Otolaryngol* 2000; 120(7): 891-8.
- Pradier R, Gonzalez A, Matos E, Loria D, et al. Prognostic factors in laryngeal carcinoma: Experience in 296 male patients. *Cancer* 1993; 71: 2472-6.
- Pera E, Moreno A, Galindo L. Prognostic factors in laryngeal carcinoma: A multifactorial study of 416 cases. *Cancer* 1986; 58: 928-34.
- Gallo O, Libonati GA, Gallina E, Fini-Storchi O, et al. Langerhans cells related to prognosis in patients with laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 1007-10.
- Snow GB. Evaluation and Staging of the Patient with Head and Neck Cancer. In: Myers EN, Suen JY, ed. *Cancer of the Head and Neck*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1989; 17-38.

## Yazışma adresi

Dr. Mustafa Fuat AÇIKALIN  
Gültepe Mahallesi Üniversite Evleri C3 Blok Daire: 6 Eskişehir  
e-mail: macikalin@ogu.edu.tr  
Tel: 0-222-2392979/4533  
Fax: 0-222-2393772

# Malign mezotelyomada bcl-2 ekspresyonu ve Ki-67 labeling indeksi ilişkisinin araştırılması\*

*The relationship between expression of bcl-2 and Ki-67 labeling index in malignant mesothelioma \**

Nesrin Gürsan

Aynur Albayrak

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Erzurum

## Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı malign mezotelyomaya ait histolojik kesitlerde bcl-2 protein ekspresyonu ile Ki-67 indeksi arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

**Gereç ve yöntem:** Yirmi malign mezotelyomalı hastadan elde edilen parafine gömülü dokularda bcl-2 ve Ki-67 için immün dokukimyasal boyama uygulandı.

**Bulgular:** Olguların ikisinde (%10) bcl-2 pozitif idi. Ki-67 indeksi ise %2.4 ve %28.3 arasında değişmekteydi. bcl-2 ve Ki-67 indeksi arasında anlamlı bir ters ilişki izlendi. bcl-2 negatif olgularda Ki-67 indeksi yüksekti (> % 2.4). bcl-2 pozitif mezotelyomalarda Ki-67 indeksi ise %2.4 idi.

**Sonuç:** Bcl-2 ekspresyonu ve proliferatif aktivite arasındaki bu ters ilişki bcl-2 ekspresyonunun iyi prognozla ilişkili olabileceğini gösterdi.

**Anahtar sözcükler:** Malign mezotelyoma, bcl-2, Ki-67

\* 1. Türkiye Ekopatoloji Kongresi (20-23 Nisan 2001, Seferihisar/İzmir)'de sunulmuştur.

## Summary

**Background:** The aim of this study was to determine the relationship among expression of bcl-2 protein and Ki-67 index in histological sections from malignant mesothelioma.

**Material and methods:** bcl-2 and Ki-67 expressions were immunohistochemically analyzed in paraffin embedded specimens of 20 patients with malignant mesotheliomas.

**Results:** In two of these cases (10%), bcl-2 positivity was observed. The Ki-67 index in mesotheliomas was between 2.4% and 28.3%. A significant inverse correlation between bcl-2 expression and Ki-67 index was found in the malignant mesotheliomas. Patients with mesotheliomas showing a high index (> 2.4%) was associated with bcl-2 negativity. The mean Ki-67 index in bcl-2 positive mesotheliomas was 2.4%.

**Conclusions:** The results of this study revealed an inverse relationship between the proliferative activity and bcl-2 expression. Bcl-2 expression may be associated with favorable prognosis.

**Key words:** Malignant mesothelioma, bcl-2, Ki-67

\* Presented in the 1st Turkish Ecopathology Congress (April 20-23, 2001, Seferihisar/Izmir).

**P**rotonkogen bcl-2'nin ürünü apoptozu inhibe eden ve hücre siklusunun G0/G1 fazındaki hücreler aracılığı ile sağkalımı uzatan 26-kD büyüklüğündeki bir proteindir (1). bcl-2 onkoprotein ekspresyonu ilk kez foliküler lenfomada t(14;18) translokasyonlarında tanımlandı. Daha sonra akciğer, meme, tiroid, ovaryum, prostat, mide ve kolon gibi hematolojik olmayan kanserlerde de bulundu (1,2).

Son zamanlarda G0 dışında hücre siklusunun tüm fazlarında eksprese edilen bir nükleer antijen ile reaksiyona geçen monoklonal bir antikör olan Ki-67'i tanımlanmıştır. Bu antikör akciğer, meme, malign lenfoma ve intraserebral tümörler gibi malign tümörlerde proliferatif aktivitenin histolojik belirleyicisidir (2).

Bu çalışmada bcl-2 ekspresyonunun prognostik değerini anlamaya çalıştık. Bu nedenle bcl-2 ekspresyonunun hücrenin siklus proteinlerinden ve yalnızca proliferatif hücrelerde olan Ki-67 ile ilişkisini değerlendirdik.

### Gereç ve yöntem

Bu çalışmada 1990-2000 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD'da malign mezotelyoma tanısı almış 20 olgu yer almaktadır. Olguların 4'ü (% 20) kadın 16'sı erkek (% 80) olup yaş ortalaması kadınlarda 58,8, erkeklerde ise 54,8 idi. Histopatolojik olarak epiteloid türde 17 olgunun E/K oranı 13/4 idi. Sarkomatoid ve miks türdeki olguların tümü erkek ve plevral lokalizasyonlu idi.

### İmmun dokü kimyasal boyama

Olguların parafin bloklarından 3-4 mikron kalınlığında kesitleri alındı. Bunlara bcl-2 onkoproteinini belirlemek için Monoclonal Mouse Anti-Human bcl-2 onkoprotein primer antikör ve Ki-67 labeling indeksi (LI) belirlemek içinde Ki-67 antijenlerine karşı geliştirilmiş antikörle strept-avidin biotin yöntemi kullanarak immün boyama yapıldı. Bcl-2 proteini ile hücrelerin %5'inden çoğu sitoplazmik boyama gösteriyorsa pozitif kabul edildi (2). Ki-67 indeksi rastgele seçilmiş 400 büyük büyütme alanında 1000 hücre sayılarak hesaplandı. Pozitif boyanma nükleusta diffüz ya da granüler olarak izlendi.

### Bulgular

Yirmi malign mezotelyomanın 2'si (%10) bcl-2 proteini ile tümör hücrelerinin %5'inden daha çoğunda sitoplazmik boyanma gösterdi. Bu olguların tümü epiteloid türde idi.

Ki-67 indeksi %2,4 ile %28,3 arasında değişmekte olup bcl-2 ile ters korelasyon gösterdi. Ki-67 güçlü boyanan olgularda bcl-2 ile boyanma izlenmedi. bcl-2 pozitif olgularda Ki-67 indeksi %2,4 ve %2,5 idi (ki-kare <0,005) (Tablo I, II ve III).

Tablo I. Dizideki olguların yaş, cins ve histopatolojik tür dağılımı.

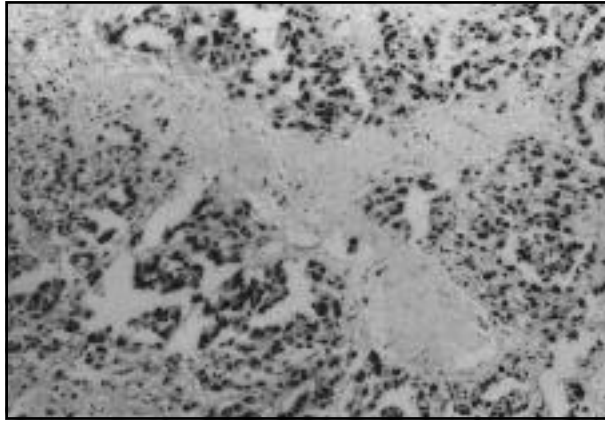
No	Yaş	Cins	Histopatolojik tür
1	25	K	Epiteloid
2	32	E	Epiteloid
3	35	E	Epiteloid
4	49	E	Epiteloid
5	52	E	Epiteloid
6	55	E	Sarkomatöz
7	56	E	Epiteloid
8	56	E	Epiteloid
9	57	E	Epiteloid
10	57	E	Miks
11	58	Ê	Epiteloid
12	58	E	Epiteloid
13	58	E	Epiteloid
14	59	E	Epiteloid
15	63	E	Epiteloid
16	64	K	Epiteloid
17	65	E	Miks
18	68	E	Epiteloid
19	71	K	Epiteloid
20	75	K	Epiteloid

Tablo II. bcl-2 İle İmmün reaktivitenin klinikopatolojik faktörlerle ilişkisi.

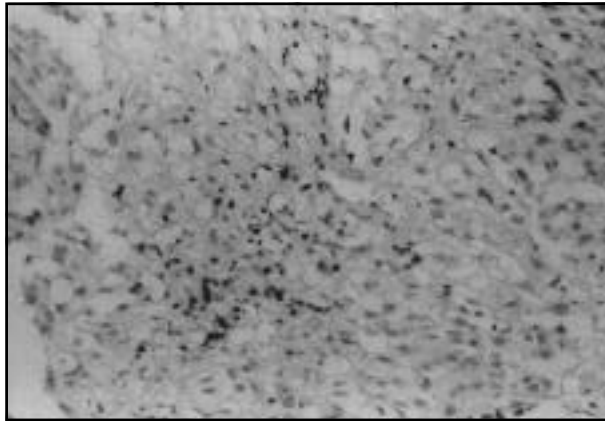
Klinikopatolojik özellikler	bcl-2 immün reaktivite bcl-2 +/- total (%)
<b>Lokalizasyon</b>	
Plevra	2/18
Periton	0/2
<b>Cins</b>	
Erkek	2/18
Kadın	0/2
<b>Asbest öyküsü</b>	
Var	1/3
Bilinmiyor	1/17
<b>Ki-67 ile immün reaktivite</b>	
Pozitif	1/19
Negatif	1/1
<b>Histolojik tür</b>	
Epiteloid	2/17
Sarkomatöz	0/1
Mikst	0/2

Tablo III. bcl-2 ve Ki-67 immunreaktivitesinin histopatolojik derece ile ilişkisi.

Histopatolojik tür	bcl-2 ile immunreaktivite bcl-2 +/toplam(%)	Ki-67 ile immunreaktivite Ki-67 LI
Epiteloid tür	2/17 (28,6)	% 19,7
Sarkomatöz	0/1 (0)	% 28,3
Mikst tür	0/1 (0)	% 27,2



Resim 1. Malign mezotelyomada Ki-67 ile nükleer boyanma (strept-avidin biotin yöntemi X 100).



Resim 2. Malign mezotelyomada bcl-2 ile sitoplazmik boyanma (strept-avidin biotin yöntemi X 100).

## Tartışma

Malign mezotelyoma son yıllarda insidansı artan tümördür (3,4). Plevra, periton, perikardial kese, testisin tunika vaginalisindeki mezotel hücrelerinden kaynaklanır (5,6). Özellikle peritoneal mezotelyoma asbestoz öyküsü ile ilişkilidir. Mineral liflerden başka radyasyon ve virüsler de etiolojisinde sorumludur (4-6).

Mezotelyomalar daha sık ileri yaşlarda görülmekte ve tanı konduğu zaman genellikle hastalar 40 yaş ve üzerinde olup, gençlerde seyrek. Kane ve ark. larının 172, Hochberg ve ark. 192, Elmas ve Simpson'un 327 olguluk dizisinde olguların sırasıyla %5,8'i ,%12,4'ü ve %1,5'i 40 yaş ve altındaki hastalar idi (5). Bu hastalarda sağkalım kısa olup tek bir olguda uzun sağkalım izlenmiş olup bu da cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi ile sağlanmış (6). Olgularımızda yaş ortalaması 56,4 olup 45 yaş altında iki olgu vardı. Bu olgularda sağkalım belli değildi, fakat bcl-2 ile negatif boyanma izlendi ve Ki-67 indeksi ise %22,2 olup yüksek değerde gözlemlendi.

Cins dağılımı açısından erkeklerde kadınlara göre daha siktir (7). Archer ve Rom çalışmasında 45 yaşın altındaki hastalarda her iki cinste eşit sıklıkta izledi (8). Van Gelder ve ark. 167 olguluk çalışmasında erkeklerde kadınlara göre sağkalım daha iyi gözlemlendi (9) Çalışmamızda 4 olgu kadın olup sağkalımları bilinmiyordu ve bcl-2 ile boyanma izlenmedi. Ki-67 LI ise paralel olarak % 24,4 olarak yüksek belirlendi.

Plevral mezotelyoma peritoneal lokalizasyona göre daha sık izlenir (5,10,11). Bu dizide peritoneal lokalizasyonlu tek olgumuz vardı ve bcl-2 ile negatif olup, Ki-67 indeksi % 26,9 idi.

Histopatolojik olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırması temel alınarak; mezoteliomalar epitelial, mikst (bifazik) ve sarkomatoid olarak türlere ayrılır (12,13). Ayrıca tubülo-papiller, asiner, poligonal, saydam hücreli, küçük hücreli, mikrokistik, desidual ve lenfhistiositik olarak alt türlere ayrılır (11). Histolojik subtipler bir prognostik faktör olarak görülür ve nedeni bilinmemekle birlikte prognozu en kötü olan mikst tiptir. bcl-2 pozitif olguların ikisi epiteloid tipte idi. Sarkomatoid tipte Ki-67 indeksi %28,3 olup en yüksek değerde idi (Tablo II). Beer, Comin, Soini ve ark.'nın çalışmasında da sarkomatoid tipte en yüksek değerde izlenmiş ve bu hastalarda sağkalım daha kısa gözlenmiştir (13,14). Bu sonuçlar epiteloid tipin daha iyi prognozu olduğunu desteklemekle birlikte mikst tipte göre sarkomatoid tipte yüksek olması kaynaklar ile uyumsuzdur.

Ki-67 prognostik parametre olup, bcl-2 ise malign mezotelyomalarda seyrek ekspre edilir, fakat reaktif mezotelyomalardan ayırıcı tanıda yararlıdır (15-17). Batındaki adenokarsinomlardan mezotelyomalarda Ki-67 indeksi yüksek olmasına karşın bcl-2 ile hiçbir boyanma farkı izlenmemektedir (14).

Sonuç olarak Ki-67 indeksi düşük olan olgularda bcl-2'nin pozitif olması bcl-2 pozitif olguların daha iyi prognozlu olabileceğini düşündürmektedir. Fakat daha doğru bilgi için çok sayılı dizilerde çalışmalar gerektiği kanısındayız.

**Kaynaklar**

1. Krishna M, Smith T, Recht L. Expression of bcl-2 in reactive and neoplastic astrocytes: lack of correlation with presence or degree of malignancy. *J Neurosurg* 1995; 83: 1017-1022
2. Ishida H, Irie K, Itoh T, Furukawa T, Tokunaga O. The prognostic significance of p53 and bcl-2 expression in lung adenocarcinoma and its correlation with Ki-67 growth fraction. *Cancer* 1997; 80: 1034-1045.
3. Piazza D, Caruso F, Scaringi S et al. Primary diffuse malignant peritoneal mesothelioma: case report and update of therapy. *J Surg Oncol* 2000; 75: 55-58.
4. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN et al. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 2000; 55: 731-735.
5. Hillerdal G. Mesothelioma. Cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occupational and Environmental Medicine*; 1999; 56: 505-513.
6. Mandi A, Posgay M, Vadasz P et al. Role of occupational asbestos exposure in Hungarian lung cancer patients. *Int Arch Occup Environ Health* 2000; 73: 555-560.
7. Michael JK, Phillippe C and James FH. Malignant Mezothelioma in young adults. *Cancer* 1990; 65: 1449-1455.
8. Archer VE, Rom WN. Trends in mortality of diffuse malignant mesothelioma of pleura. *Lancet* 1983; 2: 112-113.
9. Van Gelder T, Damhuis RA, Hoogsteden HC. Prognostic factors and survival in malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1994; 7: 1035-1038.
10. Tamir G, Sandbank J, Rubin M, Antebi E. Malignant peritoneal mesothelioma. *Harefuah* 1993; 16: 613-616.
11. Weiss SW, Goldblum JR. *Enzinger and Weiss Soft Tissue Tumours*. St Louis: Mosby-Year Book, Inc, 2001; 1063-1110.
12. Uzunlar AK, Yıldız M, Kılıç N ve ark. Plevra malign mezotelyomalarında prognostik faktörler. *Tr Ekopatol Derg* 2000; 6: 175-179.
13. Corson JM. Pathology of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 9: 347-355.
14. Carella R, Deleonardi G, D'Ericco A et al. Immunohistochemical panels for differentiating epithelial mesothelioma from lung adenocarcinoma: a study with logistic regression. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 443-450.
15. Comin CE, Anichini C, Boddi V et al. MIB-1 proliferation index correlates with survival pleural malignant mesothelioma. *Histopathology* 2000; 36: 26-31.
16. Beer TW, Buchanan R, Matthews AW et al. Prognosis in malignant mesothelioma related to MIB-1 proliferation index and histologic subtype. *Hum Pathol* 1998; 29: 246-251.
17. Segers K, Ramael M, Singh SK et al. Immunoreactivity for bcl-2 protein in malignant mesothelioma and non-neoplastic mesothelioma. *Virchows Arch* 1994; 424: 631-634.

**Yazışma adresi**

Dr. Nesrin GÜRSAN  
 Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
 Patoloji Anabilim Dalı, Erzurum  
 E-mail : nesgur@hotmail.com  
 Tel : 0442 236 00 78

# İnfertil testis biyopsilerinde fibrozisin vimentin ve alfa-düz kas aktini ile değerlendirilmesi

## *The evaluation of fibrosis with vimentin and alpha-smooth muscle actin in infertile testicular biopsies*

Duygu Düşmez Apa<sup>1</sup>

Ayşe Polat<sup>1</sup>

Selahattin Çayan<sup>2</sup>

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin

<sup>1</sup> Patoloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Üroloji Anabilim Dalı

### Özet

**Amaç:** Çalışmamızda normal ve patolojik testis dokularında parankimal fibrozis derecelerini karşılaştırmak ve testiküler fibrozisin prognostik önemini araştırmak amaçlandı.

**Gereç ve yöntem:** Otuz bir adet hastadan alınan testis iğne biyopsilerinde fibrozis paterni ve komponentleri alfa düz kas aktini ve vimentin ile immün dokükimyasal yöntemle boyanarak değerlendirildi. Intertubuler ve peritubuler alandaki boyanma düzeyi semikantitatif olarak (-,+,++,+++) derecelendirilmiş; serum hormon değeri (Folikül stimüle edici hormon), spermogram değerleri ve biyopsi sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Normal ve patolojik spermatogenez olarak gruplandırılan biyopsi sonuçlarında, patolojik grupta kuvvetli peritubuler alfa düz kas aktini ve kuvvetli intertubuler vimentin boyanması anlamlı olarak yüksek gözlenmiştir ( $p<0.05$ ). Kuvvetli intertubuler vimentin boyanmasına azospermik olgularda daha yüksek rastlanırken, alfa düz kas aktini boyanmasında fark izlenmemektedir. Intertubuler ve peritubuler boyanma düzeyleri serum hormon değerleri ile ilişkili bulunmamıştır.

**Sonuç:** İnterstisyel fibrozis, yavaşça son evreye ilerleyen, değişik bölgelerde değişik evrelerde izlenen bir olaydır. Bulgularımız interstisyel fibrozisin klinik gidiş ile ilişkili olabileceği yönündedir.

**Anahtar sözcükler:** Testis, fibrozis, infertilite

### Summary

**Objective:** The aim of this study is to investigate the degree of fibrosis in normal and pathological testicular tissues and to assess its prognostic importance.

**Materials and methods:** We investigated the pattern and the components of fibrosis in the testis biopsies of 31 infertile patients, using alpha-smooth muscle actin and vimentin immunohistochemically. We graded staining semiquantitatively as (-,+,++,+++), and compared the results with serum hormone levels (follicle stimulating hormone), spermogram values and also with the biopsy results.

**Findings:** Strong interstitial vimentin and peritubular alpha-smooth muscle actin immunoreactivity were noted frequently in defective spermatogenesis, comparing with the normal ones ( $p<0.05$ ). Peritubular vimentin and interstitial alpha-smooth muscle actin staining intensity was not different in the two conditions. Strong interstitial vimentin immunoreactivity was frequent in the azospermic patients. Intertubular and peritubular staining results were not related to the hormone levels.

**Conclusion:** Interstitial fibrosis is a slowly progressing process leading gradually to the end stage; it may remain in the same stage if the etiologic agent is withdrawn. It may be an important parameter related with clinical behaviour. Like other system parenchymal fibrosis, new therapy strategies also may be developed in order to stop testicular fibrosis.

**Key words:** Testis, fibrosis, infertility

**S**on yıllarda dikkatli anamnez, fizik bakı, spermiogram, serum gonadotropinlerinin ölçülmesi ve testis biyopsisi ile bir çok infertil hastanın tanı ve sağaltımı başarı ile yürütülmektedir. Serum folikül stimüle edici hormon (FSH) konsantrasyonu ideal bir belirteç olmasa da germinal epitelin genel durumunu yansıtır. Örneğin FSH belirgin yüksekse, azospermi olası ağır intrinsik testiküler patolojiden kaynaklanır (1).

İnterstisyel alan, testis kütesinin %25-30'unu oluşturur ve kabaca intertubuler ve peritubuler alan başlığı altında incelenebilir. İntertubuler alanda Leydig hücreleri, kan damarları, lenfatikler, periferik sinir, makrofajlar ve mast hücreleri bulunur. Her tubulusun çevresinde tubulusu yaka biçiminde saran lamina propria ve arada bazal membran bulunur. Bazal membran ultrastrüktürel olarak çok katlıdır, ayrışma ve yumru şeklinde kalınlaşmalar içerir. Buralara Sertoli hücreleri tutunur. Lamina propriada kollajen lifleri içeren iç hat ve iğsi hücrelerden zengin dış hat vardır. Bu hücrelerin kollajen üretme ve kasılma özellikleri vardır (2). Seminifer tubulus çevresinde içte 3-5 tabaka myofibroblast, dışta ek olarak 1-2 tabaka fibroblast bulunur (3).

Seminifer tubulus hyalinizasyonu, bazal membranın hyalin fibröz eozinofilik materyal ile konsantrik kalınlaşmasıdır; minimalden tubuler lümenin tümüyle kaplanıp germinal epitelin ortadan kalkmasına yol açan komplet formuna dek değişen düzeylerde izlenebilir (1). Komplet tubuler hyalinizasyonda seminifer tubulusda germ hücresi ya da Sertoli hücresi bulunmaz. Işık mikroskopunda seminifer tubuluslar homojen eozinofilik materyal ile dolu izlenir. Ultrastrüktürel olarak hyalinize tubullerin çevresinde fibroblastlar bulunur ve aynı zamanda lamina propria'nın iç kısmında da birkaç fibroblast saptanabilir. Tubul içeri- sindeki hyalinize materyal kollajen liflerinden oluşur (4). Tubuler hyalinizasyon erişkin testisinde %60 olguda odaksal olarak izlenebilir. Yaşla birlikte olası arterioskleroza bağlı olarak görülme sıklığı artar.

Peritubuler fibrozis tunika propriadaki myofibroblast tabakasının fibröz kalınlaşmasıdır. Nedenleri arasında alkol, bazı toksinler, yangısal değişiklikler sayılabilir. Ağır olgularda peritubuler fibrozis interstisyumda komplet fibrozise yol açabilir. Tubuler skleroz ve interstisyel fibrozis birlikte, son dönem testiküler atrofi bulgularını yansıtır (1).

Yara iyileşmesinde fibroblastlar önce myofibroblastlara dönüşmekte, kontraksiyon bitip epitelizasyon tamamlandı- ğında apoptozis ile ortadan kalkarak yerini daha az

sellüler mikrofilamanlar ile klasik fibroblastlara bırakmaktadır (5). Fibroblastlar bir çok patolojik durumda germinal hücrelerden daha dirençli olduklarından, kalıcı olup kollajen üretmekte ve tubulusun tamamını kaplamaktadırlar. Bu işlemin testisin değişik bölgelerinde farklı evrelerde olabileceği ve etkenin ortadan kaldırılmasıyla durdurulabileceği öne sürülmektedir (4). Ayrıca, son yıllarda kimi organ kontraktürlerinde fibrozisi önleyici ajanlar ile ilgili çalışmalar vardır (6).

Bu çalışmanın amacı, infertilite tanısı ile testis biyopsisi yapılan olgularda peritubuler ve intertubuler alandaki fibrozis komponentlerinin düzeyi ve bu komponentlerdeki artışın klinik belirleyiciler ile ilişkisini araştırmak, intertubuler ve peritubuler fibrozisin bir prognostik belirleyici olup olmadığını sorgulamaktır. Bu nedenle, vimentin ve alfa düz kas aktini ( SMA) immünoaktivitesi incelenmiş ve boyanma özelliklerinin hormonal durum, spermiogram ve biyopsi sonuçları ile bağlantıları araştırılmıştır.

### Gereç ve yöntem

İnfertilite nedeni ile başvuran 26 hastadan alınan testis iğne biyopsi örnekleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olgular normal spermatogenez gösterenler ve patolojik olanlar (germ hücre aplazisi, hipospermatogenez, atrofi ve komplet tübüler hyalinizasyon, maturasyon arresti) olmak üzere iki kümede toplanmıştır. Fibröz doku özelliklerini ve yayılışını değerlendirmek amacı ile olgulara ait parafin bloklardan hazırlanan 5 mikron kalınlığındaki kesitlere avidin biotin immünperoksidaz yöntem ile SMA (Neomarkers, katalog no: 113S512) ve vimentin (Neomarkers, katalog no: 129S907) uygulanmıştır. İnterstisyel alanda intertübüler ve peritübüler boyanma düzeyi iki gözlemci tarafından bağımsız olarak değerlendirilmiş, boyanma düzeyi semikantitatif yöntemlerle negatif (-), hafif kuvvette pozitif (+), orta kuvvette pozitif (++) ve kuvvetli pozitif (+++) olarak kaydedilmiştir. İki gözlemci arasında uyumsuzluk olan olgular yeniden değerlendirilip ortak bir sonuca ulaşılmıştır. Sonuçlar serum FSH değerleri ve spermiogram bulguları ile karşılaştırılmıştır. Serum FSH değeri ölçümü için "Immunoassay" yöntemi kullanılmış olup, serum FSH normal değerleri 1-12 mIU/ml. olarak kabul edilmiştir. Serum FSH değerinin 12 mIU/ml. üzeri yüksek FSH değeri olarak kabul edilmiştir. Ayrıca semen analizlerindeki ml. dek sperm sayısına göre normospermi ( $\geq 20$  milyon/ml.), oligospermi ( $< 20$  milyon/ml.) ve azospermi (ejakülatte sperm olmaması) olarak ayrılan olgular arasında



boyanma kuvvetleri karşılaştırılmıştır. Gruplarda hormon değerleri ile boyanma kuvvetleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmede Kruskal Wallis testinden, histopatolojik tanımlar ile boyanma düzeyleri arasındaki değerlendirilmede ki-kare ve z-oranlar arası fark testinden yararlanılmıştır (7, 8).

## Bulgular

Çalışma grubundaki 31 olguda en küçük yaş 20, en büyük yaş 42 olup yaş ortalaması  $30,8 \pm 8,2$ 'dir. Histopatolojik olarak olguların 9'u normal, 22'si patolojik bulunmuştur. Patolojik gruptaki 22 olgunun 2'si germ hücre aplazisi, 10'u değişen derecelerde hipospermatogenez, 6'sı matürasyon arresti, 4'ü komplet tubuler hyalinizasyon olarak değerlendirilmiştir. Son gruptaki dört olgunun üçünde fokal spermatogenez odağı saptanmıştır.

**İmmünohistokimyasal bulgular:** Vimentin ile yoğunlukla intertübüler alanda boyanma izlenirken, SMA peritübüler alanda saptanmıştır (Resim 1, 2). Sklerotik tubuluslarda SMA ve vimentin ile boyanma görülmedi. Sertoli hücrelerinin de vimentin ile boyandığı görülmektedir (Resim 1).

**Vimentin:** Patolojik grupta kuvvetli intertübüler vimentin immunreaktivitesi, normal spermatogenez olgularına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Tablo I). Peritübüler alanda vimentin ile kuvvetli boyanma saptanmamıştır (Resim 3).

Tablo I. Normal spermatogenez gösteren ve patolojik grupta olguların intertübüler bölgede vimentin boyanma düzeyine göre sayısal dağılımı (ki-kare testi=3.331, SD=2,  $p=0.189$ ) (z testi  $p=0.2701$ ,  $p=0.1090$ ,  $p=0.0348$ ).

	(+) n (%)	(++) n (%)	(+++) n (%)	Toplam n (%)
Normal	3 (33.3)	5 (55.6)	1 (11.1)	9 (100)
Patolojik	5 (22.7)	7 (31.8)	10 (45.5)	22 (100)

Tablo II. Normal spermatogenez gösteren ve patolojik grupta olguların peritübüler SMA boyanma kuvvetine göre sayısal dağılımı (ki-kare testi=2.711, SD=2,  $p=0.258$ ) (z testi  $p=0.1799$ ,  $p=0.1766$ ,  $p=0.0503$ ).

	(+) n (%)	(++) n (%)	(+++) n (%)	Toplam n (%)
Normal	3 (33.3)	4 (44.4)	2 (22.2)	9 (100)
Patolojik	4 (18.2)	6 (27.3)	12 (54.5)	22 (100)

$\alpha$  SMA: Hiçbir olguda intertübüler alanda kuvvetli (+++)

SMA boyanması yoktur (Resim 4). Patolojik spermatogenez olgularında kuvvetli peritübüler SMA immünreaktivitesi, normal spermatogenez gösteren olgulara oranla daha sık izlenmektedir ( $p < 0.05$ ) (Tablo II).

Normospermik, oligo ve azospermik hastalarda kuvvetli (+++) intertübüler vimentin boyanma oranı, azospermik hastalarda normospermik hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ), (Tablo III). Bu gruplar alfa düz kas aktini immunoreaktivitesi açısından farklılık içermemektedir (Tablo IV).

İntertübüler ve peritübüler alandaki alfa düz kas aktini ve vimentin immünoreaktivite düzeyleri serum FSH düzeyleri ile ilişkili bulunmamıştır.

Tablo III. Spermiogram değerlerine göre intertübüler vimentin immunreaktivite düzeyinin dağılımı (ki-kare testi=7.98, SD=4,  $p=0.092$ ) (z testi  $p=0.1198$ ,  $p=0.0735$ ,  $p=0.0118$ ).

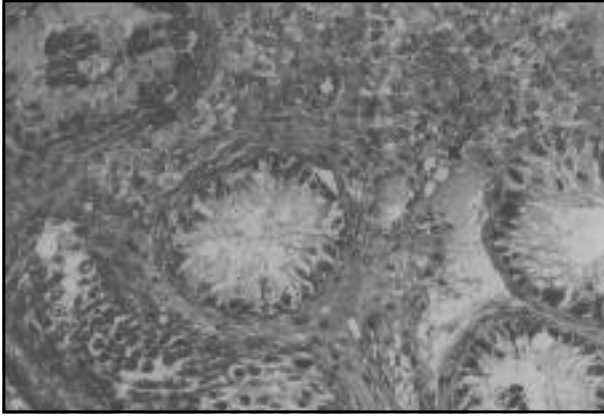
	Normospermi n (%)	Oligospermi n (%)	Azospermi n (%)
+	4 (50.0)	2 (14.3)	1 (1.1)
++	3 (37.5)	7 (50.0)	2 (2.2)
+++	1 (12.5)	5 (35.7)	6 (6.7)
Toplam	8 (100)	14 (100)	9 (100)

Tablo IV. Spermiogram değerlerine göre peritübüler SMA immunreaktivite düzeyinin dağılımı (ki-kare testi=1.723, SD=4,  $p=0.787$ ) (z testi  $p=0.1877$ ,  $p=0.4701$ ,  $p=0.2283$ ).

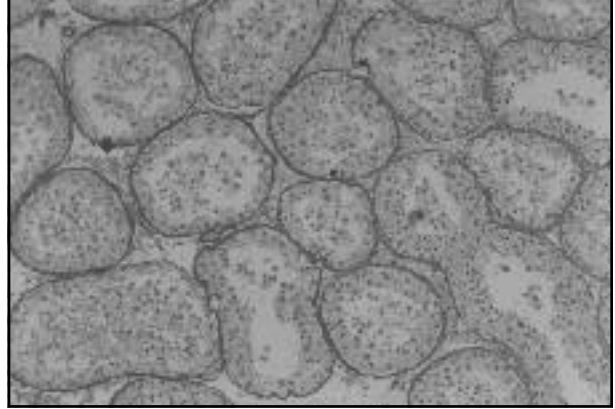
	Normospermi n (%)	Oligospermi n (%)	Azospermi n (%)
+	3 (37.5)	2 (14.3)	2 (22.2)
++	2 (25.0)	4 (28.6)	2 (22.2)
+++	3 (37.5)	8 (57.1)	5 (55.6)
Toplam	8 (100)	14 (100)	9 (100)

## Tartışma

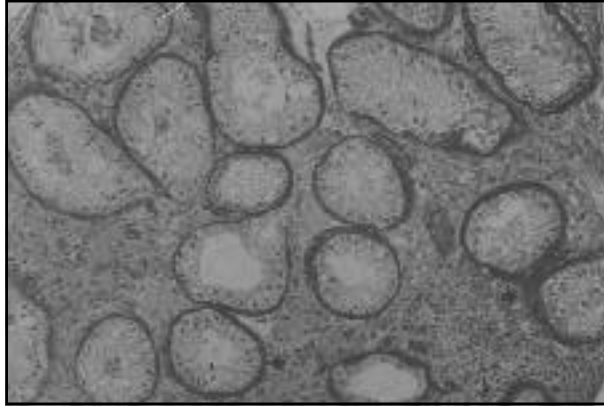
Myofibroblastlar lamina propria seminifer tubulusların bazal membranına yakın iç kısmında yer alırlar ve germinal epitelin bazal membranına tutunurlar. Bu hücrelerin fibroblastlardan köken alan heterojen hücreler olduğu ve spermatozoaların rete testis ve epididime doğru transportundan sorumlu oldukları düşünülmektedir



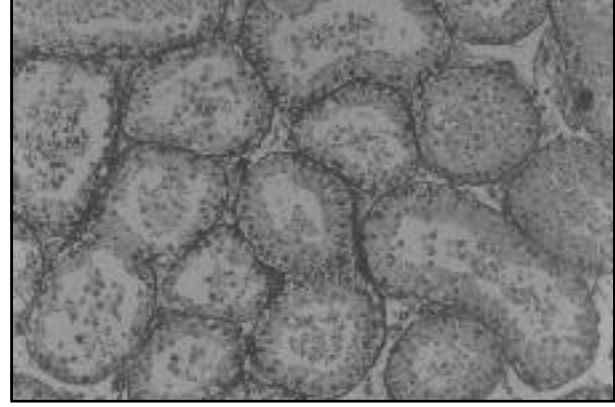
Resim 1. İntertubuler alanda (+++) kuvvetli vimentin boyanması (ok), Sertoli hücrelerinde vimentin ile boyanma (vimentin, x400).



Resim 3. İntertubuler ve peritubuler alanda zayıf düzeyde (+) vimentin boyanması (ok) (vimentin, x400).



Resim 2. Peritubuler alanda kuvvetli (+++) SMA immüno-reaktivitesi (ok), intertubuler alanda zayıf (+) boyanma (SMA, x200).



Resim 4. SMA ile peritubuler alanda zayıf düzeyde (ok) (+), intertubuler alanda negatif (-) boyanma (SMA, x200).

(3, 9). İnsan testisinde lamina propria'daki myofibroblastların vimentin, desmin, aktin, GB-42 ve az miktarda düz kas myozin ekspresye ettikleri gösterilmiştir (10, 11). Patolojik durumlarda myofibroblastlar ve bazal lamina arasındaki konnektif doku kalınlaşabilir. Bu durum myofibroblastlardan salındığı düşünülen ara madde birikimine bağlı olabilir (12).

Kalınlaşmış lamina propriadaki myofibroblastlardan bir çoğu, fenotipik özelliklerindeki değişikliğe bağlı olarak desmin ekspresye etme özelliklerini yitirirler (10). Bu yarı iyileşmesinde de gözlenen bir özelliktir (9). Kaynaklarda testiste bu komponentlerin dağılımı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Holstein ve ark., çalışmalarında azalmış

spermatogenezde ve kalınlaşmış lamina propria varlığında çok sıralı myofibroblastlar görmüşlerdir (3). Diğer bir çalışmada ekstrasellüler matriks ve myoid hücrelerde oluşan disorganizasyon ve fonksiyon kaybının tubuler hyalinizasyon patogenezinde yer aldığı gösterilmiştir (13).

Çalışmamızda da patolojik olguların % 55'inde kuvvetli peritubuler SMA immünoreaktivitesi saptanmıştır. Kuvvetli SMA ve vimentin boyanmasının, patolojik olgular da normal biyopsilerden yüksek olması dikkat çekicidir.

Diğer bir çalışmada Gülkesen ve ark. bazal membran ve peritubuler hücreler arasında bir asellüler zon bulunduğunu, bu bölgenin laminin, fibronektin, kollagen tip IV veya vimentin ile boyanmadığını belirtmişlerdir (14). Bu

çalışmada tanımlanan asellüler zon SMA ile boyanma saptadığımız alan ile aynı olabilir. Diğer bir olasılık bu bölgenin sklerozise giden alanlar olmasıdır.

Diğer çalışmalarda lamina propria olarak da adlandırılan interstisiyel doku iç ve dış bölgelere ayrılmakta, vimentinin dış bölgede daha kuvvetli boyandığı, iç tabakada yer alan myofibroblastların hem vimentin hem de SMA ile pozitif boyandığı bildirilmektedir (3). İç tabaka peritubuler alan, dış tabaka ise intertubuler alan olarak kabul edilir ise, bu sonuçlar kendi bulgularımızla benzerlik göstermektedir.

Testis biyopsilerinde interstisiyel bölgedeki volüm artışı ve tubulus çapındaki azalmanın FSH ve LH sonuçları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (15). Androjen etkisindeki myoid hücrelerin yerini alan fibrozis, geçirgenliğe engel olarak tubuluslarda salgılanan (inhibin gibi) bazı maddelerin diffüzyon yoluyla damarlara geçişine engel olabilir, FSH ve LH düzeylerinin germ hücre kaybından başka tubular atrofi ve interstisiyel fibrozis için de bir gösterge olabilir (15). Dizimizde FSH değerleri normalin üstünde olan az sayıda (yedi) olgu bulunması, bu konuda yorum yapmamızı güçleştirmektedir.

Peritübüler alanda SMA ve intertübüler alanda vimentin ile kuvvetli boyanmayla belirlenen ileri derece fibrozisin, patolojik olgularda normal olgulara oranla daha çok oluşu ilgi çekicidir. Ayrıca intertubuler alandaki vimentin boyanmasındaki artışın spermogram sonuçlarıyla da ilişkili olması, bu histopatolojik belirleyicinin klinik gidiş ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada vazektomi yapılmış hastalarda klinik gidişi belirlemede interstisiyel fibrozisin germ hücre diferansiasyonundan daha belirleyici bir parametre olduğu sonucuna varılmıştır (16). Fibröz doku, daha dirençli olduğundan, testiste germ hücrelerinin yerini almaktadır, değişik evrelerde izlenebilir ve etken ortadan kalktığında geri dönüşümlü olabilir (4). Sonuç olarak, seminifer tubulusda myofibroblast artışı, yara iyileşmesinde de olduğu gibi sklerozdan önceki evreyi yansıtıyor olabilir.

Bu çalışmada infertil hastaların testis biopsilerinde, peritubuler alanda SMA, interstisiyel alanda ise vimentin pozitifliği yoğun olmak üzere fibröz dokunun arttığı ve bu komponentlerdeki artışın kısmen klinik belirleyiciler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuçlarımıza göre testis parenkiminde interstisiyel fibrozis prognostik belirleyici olarak değerlendirilebilir.

## Kaynaklar

1. Coburn M, Wheel e T, Lipshultz LI. Testicular biopsy: Its use and limitations. Urol Clin North Am 1987; 14 (3): 551-61.
2. Thomas DT. Testis and Excretory Duct System. In: Sternberg SS, editor. Histology for Pathologist. New York: Raven Press, 1992; 731-49.
3. Holstein AF, Maekawa M, Nagano T, Davidoff MS. Myofibroblasts in the lamina propria of human seminiferous tubules are dynamic structures of heterogeneous phenotype. Arch Histol Cytol 1996; 59 (2): 109-25.
4. Söderström KO. Tubular hyalinization in human testis. Andrologia 1986; 18 (1): 97-103.
5. Gabbiani G. The biology of myofibroblast. Kidney Int 1992; 41: 530-32.
6. Pittet B, Rubbia-Brandt L, Desmouliere A, Sappino AP, et al. Effect of gamma-interferon on the clinical and biologic evolution of hypertrophic scars and Dupuytren's disease: an open pilot study. Plast Reconstr Surg 1994; 93 (6): 1224-35.
7. Zar JH. Multisample Hypotheses: Non-parametric Analysis of Variance. In: Biostatistical Analysis. Ed. Jerrold HZ. New Jersey: Prentice Hall, 1999; 177-206.
8. Saunders BD, Trapp R. Correlation and Regression. In: Basic and Clinical Biostatistics. Eds. Saunders BD, Trapp R. London: Appleton and Lange, 1990; 142-60.
9. Sappino AP, Schürch W, Gabbiani G. Biology of disease. Differentiation repertoire of fibroblastic cells: Expression of cytoskeletal proteins as marker of phenotypic modulations. Lab Invest 1990; 63: 144-61.
10. Davidoff MS, Breucker H, Holstein AF, Seidl K. Cellular architecture of the lamina propria of human seminiferous tubules. Cell Tiss Res 1990; 262: 253-61.
11. Konnen GM, Castellucci M, Hsı BL, Yeh CJG, et al. The monoclonal antibody GB-42-a useful marker for the differentiation of myofibroblasts. Cell Tiss Res 1995; 281: 231-42.
12. Christl HW. The lamina propria of vertebrate seminiferous tubules: a comparative light and electron microscopic investigation. Andrologia 1990; 22: 85-94.
13. Haider SG, Talati J, Servos G. Ultrastructure of peritubular tissue in association with tubular hyalinization in human testis. Tissue Cell 1999; 31(1): 90-98.
14. Gülkesen KH, Erdoğan T, Sargın CF, Karpuzoğlu G. Expression of extracellular matrix proteins and vimentin in testes of azoospermic man: an immunohistochemical and morphometric study. Asian J Androl 2002; 4: 55-60
15. Mikuz G, Leitner G, Scheiber K, Bartsch G. Correlation of hormon levels and quantitative histological findings in testicular biopsies. Eur Urol 1985; 11: 110-16.
16. Shiraishi K, Takihara H, Naito K. Influence of interstitial fibrosis on spermatogenesis after vasectomy and vasovasostomy. Contraception 2002 Mar; 65(3): 245-9.

## Yazışma adresi

Duygu Düşnez APA  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı  
Zeytinlibahçe Caddesi 33079-Mersin  
Fax : 324-3374305  
E mail : usmezduygu@hotmail.com

# Adolesan çağ malign ovaryum tümörleri\* (27 olgunun klinik ve histopatolojik değerlendirilmesi)

## *Malignant ovarian tumors of the adolescent period\* (Clinical and histopathologic evaluation of 27 patients)*

Sefa Kurt Hakan Camuzcuoğlu M. Barış Pilancı Sevil Sayhan Merih Hanhan

SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, İzmir

### Özet

**Amaç:** Adolesan yaş döneminde görülen malign ovaryum tümörlerinin klinikopatolojik özelliklerini tartışmak.

**Gereçler ve Yöntem:** 1994-2001 yılları arasında hastanemiz onkoloji departmanında tanı alan ve tedavi edilen 509 malign ovaryum tümörlü olgu arasından adolesan döneme ait 27 olgunun kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Olguların geliş yakınıması, yaş, evre, tümörün histopatolojik özellikleri, uygulanan sağaltım şekli ve ortalama izlem süreleri araştırıldı.

**Bulgular:** Olguların tüm malign ovaryum tümörleri içindeki oranı %5.3 olarak hesaplandı. Yaş ortalaması  $17.29 \pm 2.07$ 'dir. En genç olgu 14, en yaşlı olgu 20 yaşındadır. En sık görülen histolojik tür germ hücreli ovaryum tümör grubu olup, toplam 18 olgu (%66.6)'dur.

**Sonuç:** Tutulumu genç hasta popülasyonunda gözlenmesi, ileriye dönük fertilité arzusu organ koruyucu cerrahi yaklaşımlarını gündeme getirmiştir. Organ koruyucu cerrahi uygulama ve adjuvan kemoterapi ile belirgin yaşam avantajı sağlanmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Adolesan çağ, malign ovaryum tümörleri

\* İkinci Uluslararası Adolesan ve Sorunları Kongresi'nde (27-30 Eylül 2001, Kapadokya-Nevşehir) sunulmuştur.

### Summary

**Objective:** The purpose of this study was to re-evaluate the patients with malignant ovarian tumors of adolescent period.

**Materials and methods:** Records of 27 cases of malignant ovarian tumors of adolescent period which have been treated in our oncology department between 1994 and 2001 were included in this study. Age, main complaints, stage, histopathologic type, management and mean follow up period were the variables that had been analyzed.

**Results:** The percentage of these tumors were 5.3% in all malignant ovarian tumors. Mean age was  $17.29 \pm 2.07$  (range, 14-21). The most common histologic type of tumor was germ cell tumor group with 18 cases (66.6%).

**Conclusion:** Because of the young and fertility desiring patient group, conservative surgical management and adjuvant chemotherapy should be performed in any stage of the disease.

**Key words:** Adolescent age, malignant ovarian tumors

\* This article was presented in Second International Congress of Adolescence and Related Problems (September 27-30 2001, Capadocia-Nevşehir).

**A**dolesan çağda, malign ovaryum tümörü tanısı alan olgulara uygulanacak sağaltım yaklaşımları özellik gösterir. Genç hasta grubunda yaşam beklentisini kısaltmadan fertilitenin korunması ve yaşam kalitesinin yüksek

tutulması önemlidir. Matür kistik teratom, çocuklar ve adolesanlarda en sık karşılaşılan tümördür. 20 yaş altı kadınlarda ovaryum neoplazmalarının yarısından çoğunu oluştururlar. Yaşamın ilk iki dekadında ovaryum tümörlerinin %70'i germ

hücre kökenli ve 1/3'ü malign'dir (1,2). Bu yaş grubunda ovaryum malignitelerinin üçte ikisini germ hücreli tümörler oluşturur. Genç yaşta görülen malign ovaryum tümörleri yetişkin hasta grubuna göre daha erken tanı almakta, histopatolojik olarak düşük dereceli olmakta ve bu nedenle daha iyi prognoz göstermektedir. İleriye dönük fertilité isteğinin bulunması ve hastalığın adolesana ve ailesine getirdiği sosyal ve psikik stresler, sağaltım yaklaşımları planlanırken göz önüne alınmalıdır.

Bu çalışmamızda amacımız, kliniğimizde tanı almış 27 olgunun histopatolojik ve sosyodemografik özelliklerini incelemek, sağaltım seçeneklerini ve yeni yaklaşımları tartışmaktır.

### Gereç ve yöntem

1994-2001 yılları arasında hastanemiz onkoloji departmanının medikal kayıtları tarandı. 14-20 yaş arası dönem adolesan dönem olarak kabul edildi. Bu yaş döneminde 27 olgu saptandı. Olgular; görülme yaşı, başvuru nedeni, evre, histopatolojik özellikler ve uygulanan tedaviler açısından irdelenerek bulgular tartışıldı. Tüm olgulara primer olarak cerrahi girişim uygulandı. 22 olguya ek olarak adjuvan kemoterapi (germ hücreli tümörlere bleomisin-etoposid-cisplatin kombinasyonu, epitelyal kökenli tümör olgularına cisplatin-paklitaksel kombinasyonu) uygulandı. Bunların dışındaki bir olgu ek olarak radyoterapi almıştı. Tümörler Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ölçütlerine göre sınıflandırıldı ve Uluslararası Jinekolog ve Obstetrisyenler Federasyonu (FIGO) kriterlerine göre evrelendirildi.

### Bulgular

7 yıllık süre içinde toplam 509 malign ovaryum tümörlü olgu kliniğimizde tedavi görmüştü. Bu dönemde, adolesan çağa (14-20 yaş) ait 27 olgunun kayıtları incelendi. Olguların tüm malign ovaryum tümörleri içindeki oranı %5.3 olarak hesaplandı. Yaş ortalaması  $17,29 \pm 2,07$ 'dir.

Sık görülen başvuru nedenleri; karın ağrısı %37.0, karında şişlik %22.2, karın ağrısı ve karında şişlik %22,2 ve diğer yakınmalar %18.5'tir (Tablo I).

Tablo I. Olguların başvuru nedenlerine göre dağılımı.

Yakınma	Sayı (n)	%
Karın ağrısı	10	37.0
Karında şişlik	6	22.2
Karın ağrısı ve karında şişlik	6	22.2
Diğer	5	18.5
Toplam	27	100.0

En sık görülen histolojik tür germ hücreli ovaryum tümörü grubu olup toplam 18 olgu (%66.6) saptandı. Germ hücreli tümör olgularının 10'u disgerminom (%37), 5'i endodermal sinüs tümörü (%18.5), 2'si immatür teratom (%7.4), 1 olgu ise mikst germ hücreli tümördür. Olguların 7'si (%25.92) yüzey epiteli kökenli ovaryum karsinomu olup, 3 olgu borderline müsinöz kistadenom, 2 olgu borderline seröz kistadenom, 1 olgu seröz kistadenokarsinom, 1 olgu endometrioid adenokarsinom olarak saptandı. Son olarak izlenen histolojik tip seks kord stromal ovaryum tümörü olup 2 olgu (%7.4) saptandı. Bu olgulardan ise biri sertoli-leydig hücreli, diğeri juvenil granüloza hücreli tümördür. Olguların 25'inde tümör unilateral, 2'sinde ise bilateraldir (Tablo II).

Tablo II. Olguların histopatolojik tiplerine göre dağılımı.

Histolojik tanı	Sayı (n)	%
Disgerminom	10	37.0
Endodermal sinüs tümörü	5	18.5
Borderline müsinöz kistadenom	3	11.1
Borderline seröz kistadenom	2	7.4
İmmatür teratom	2	7.4
Endometrioid adenokarsinom	1	3.7
Seröz kistadenokarsinom	1	3.7
Mikst germ hücreli tümör	1	3.7
Sertoli leydig hücreli tümör	1	3.7
Juvenil granüloza hücreli tümör	1	3.7
Toplam	27	100.0

Erişkin yaş ovaryum tümörleriyle karşılaştırıldığında olgular erken evrede yakalanmış olup 27 olgudan 14'ü evre IA (%51.9), 2 si evre IB (%7.4), 8 olgu evre IC (%29,6), 1 olgu evre 2C (%3.7)'dir (Tablo III). İki olgunun (%7.4) kayıtlarında evrelendirilme için yeterli bilgiye ulaşılamamıştır.

Tablo III. Olguların cerrahi evreleri.

Evre	Sayı (n)	%
IA	14	51.9
IB	2	7.4
IC	8	29.6
2C	1	3.7
Evre bilinmeyen	2	7.4

27 olguya da gerekli incelemeler sonucunda araştırma laparotomisi ve uygun cerrahi girişim uygulandı (Tablo IV). 22 olgu cerrahi sağaltım+kemoterapi, 4 olgu yalnız cerrahi, 1 olguya cerrahi+radyoterapi uygulandı. Cerrahi+kemoterapi gören grupta ortalama uygulanan kemoterapi kür sayısı  $5.59 \pm 2.53$  tür. Cerrahi sağaltım gören 22 olgudan 3'üne radikal cerrahi, 19'una konservatif cerrahi girişim uygulandı. Dizimizde 24 olgu (%88.8) evre 1'de yakalanmıştır. Olguların ortalama izlem süreleri  $35.77 \pm 19.85$  aydır. En kısa izlem süresi 5 ay, en uzun 69 aydır. En yaşlı olgunun 20 yaşında olduğunu düşünürsek bu grup hastalara yaklaşımda organ koruyucu cerrahi ve modern kemoterapi seçeneklerinin tedavide kullanımının önemi açıktır.

Tablo IV. Olguların sağaltım şekilleri.

Sağaltım	Olgu sayısı (n)
Cerrahi	4
Cerrahi+KT	22
Cerrahi+RT	1
Toplam	27

Olgulardan 11'i (%40,74) ikinci bakış cerrahisiyle değerlendirildi (Tablo V).

11 olgudan 3'ünde (% 27) ikinci bakış cerrahi sonuçları malign olarak geldi ve ek 4-6 kür kemoterapi verildi. Bir olguda 7. ayda santral, bir olguda 13. ayda santral ve periferik nüks gelişti.

Tablo V. İkinci bakış cerrahi durumu.

İkinci bakış cerrahi	Sayı (n)	%
Yapılmadı	16	59.3
Yapıldı Negatif	8	29.6
Yapıldı Pozitif	3	11.1
Toplam	27	100.0

Olguların 7'si evli olup, 3'ü daha önce gebelik geçirmişti. 2 olgu canlı çocuğa sahipken 1 olgunun gebeliği abortusla sonlanmıştı. Kalan 20 olgudan 3'ü cinsel aktif 16 olgu ise cinsel yönden aktif değildi.

## Tartışma

Fizik bakı ya da radyolojik incelemeler sırasında bulunan pelvik kitlelerin olası nedenleri, prepubertal çocuklarda,

adolesanlarda ve postmenopozal dönemde oldukça farklılık gösterir. Yaş, malignite olasılığı için önemli bir faktördür.

Ovaryum malignitelerinin %5'inden daha azı çocuklarda ve adolesanlarda görülür. Bu yaş grubundaki tüm tümörlerin yaklaşık %1'ini oluştururlar. 20 yaşından önce görülen ovaryum neoplazmlarının üçte ikisini germ hücreli tümörler oluşturur (2-4).

1940-1975 yıllarını kapsayan bir çalışmada, çocukluk ve adolesan çağda görülen ovaryum neoplazmlarının %35'inin malign olduğu bildirilmiştir (6). Çocuklarda ve adolesanlarda, ovaryum neoplazmlarının %60'ı germ hücreli iken, yetişkinlerde bu oran %20'dir (5).

9 yaş öncesi kız çocuklarında görülen ovaryum neoplazmının yaklaşık % 80'i malign bulunmuştur(7,8,9). Menarş sonrası fonksiyonel kitleler artmaktadır. Malign neoplazm riski adolesanlarda küçük çocuklara karşın daha azdır. Yaşla birlikte epitelyal neoplazmların görülme sıklığı artar. Batı ülkelerinde germ hücreli ovaryum tümörleri tüm ovaryum tümörlerinin %5'ini oluştururken, Asya ve Amerikan toplumlarında bu oran %15'lere kadar çıkmaktadır.

Dizimizde adolesan dönem ovaryum malignitelerinin, tüm yaş grupları içindeki ovaryum maligniteleri arasındaki oranı %5,3 tür. 27 olguluk dizimizde ise 20 olgu (%74) non epitelyal kökenlidir

Nonepitelyal 20 olgunun 18'i (%90) germ hücreli tümör, 2' si (%10) seks kord stromal tümörlerden oluşmaktadır. 7 olgu epitelyal kaynaklıdır (%25. 92).

Puberte ve adolesan dönemde en sık germ hücreli tümörler görülse de epitelyal tümörler de görülebilmektedir (16).

En sık izlenen histolojik türün germ hücreli tümörler olması ve tutulumun pre-fertil, fertil çağda olması, cerrahi sağaltım, kemoterapi ve ikinci bakış cerrahisi gibi konularda farklı yaklaşımları gündeme getirmiştir. İkinci bakış cerrahisinin izlemdeki yeri tartışmalıdır(9,10). Genel kanı germ hücreli tümörlerde organ koruyucu cerrahi ve adjuvan kemoterapiden oluşan, fertilitenin korunmasına yönelik çabalardır. Özellikle son 20 yılda germ hücreli tümörlere karşı etkili kemoterapötiklerin gelişmesi ve elde edilen sonuçlar ileri evre tümörlerde bile organ koruyucu cerrahiye ön plana çıkarmıştır (11-13). Bu yaş grubunda, unilateral malign ovaryum kitle varlığında, kitle metastaz yapmış olsa bile, radikal cerrahi yerine unilateral oofektomi ve metastazektomi,

ekstraovaryan odakların maksimum küçültülmesi tercih edilmelidir (4).

Bir çok çalışmanın sonuçları göstermiştir ki; organ koruyucu cerrahi yaklaşım ve adjuvan kemoterapiyle, radikal cerrahi girişim ve adjuvan kemoterapi arasında ortalama yaşam süreleri açısından ileri evrelerde bile anlamlı farklılık bulunmamıştır (13-15,18). Ayrıca tedavi sonrası bir çok başarılı gebelik bildirilmiştir (13-15,18). Ancak disgerminom olgularında uygulanan radyoterapi sonrası anovulasyon ve ovaryan yetmezlik bildirilmektedir (17).

Abdominal ya da pelvik ağrı, karında şişkinlik en sık görülen yakınmadır. Bu durum adolesan dönem olgularda kısmen pelvis kapasitesinin azlığı ile ilgilidir. Yetişkin çağda bulunan hastalara göre tümörün boyutlarının hızlı artması ile kitle pelvis dışına daha erken dönemde çıkmaktadır ve dolayısı ile abdominal gerginlik sıkça karşılaşılan erken bulgu olmaktadır.

Nonspesifik abdominal ve pelvik yakınması olan her adolesanın, abdominal palpasyon ve rektoabdominal bimanuel bakısı çok önemlidir. Akut ağrı sıklıkla torsiyonla ilişkilidir. Bu tümörlerin abdominal yerleşimi nedeniyle, ovaryan ligament uzar ve torsiyona yatkınlık oluşur. Dizimizde de bir olgu torsiyon nedeniyle acil laparotomiye alınmıştır.

Tsai ve ark tarafından 21 yaş altındaki hasta grubunda epitelyal ovaryum neoplazmi saptanan 19 olgulu bir çalışma yayınlanmıştır (16). Bu çalışmada en sık karşılaşılan yakınma dismenore (%100) olup bunu abdominal ağrı (%68) izlemektedir. Olgularımızda ise en sık karşılaşılan yakınma konusu karın ağrısı ve karında şişlik olarak saptanmıştır. Bu tümörlerin prognozu, yapılan organ koruyucu cerrahi girişimlerle, oldukça yüz güldürücü olmakta ve genç hastanın fertilité isteğinin korunması yazarlar tarafından da vurgulanmaktadır. Ancak yine aynı çalışmada düşük oranda karşılaşılan küçük hücreli karsinomların (%11) daha agresif klinik seyir göstermeleri nedeniyle; bu tümörler saptandığında daha yoğun ve kapsamlı bir sağaltım planının ortaya konulması hastanın sağkalımı açısından önemlidir.

Terenziani ve ark. ise çocuk ve adolesan çağda bulunan 29 adet germ hücreli ovaryum tümörlü hastayı incelediler (17). Bu tümörlerin kemosenitif ve tedavi edilebilir oldukları; bu nedenle de üreme fonksiyonlarının ileriye dönük olarak korunabileceği bildirildi. En çok

kullanılan protokoller ise VAC, PVB ve BEP'den oluşmaktadır. Camette ve ark. yapmış oldukları retrospektif bir çalışmada 28 seröz borderline ovaryum tümörlü hastaya konservatif cerrahi sağaltım uygulamıştır (18). Bu olgular evre II ve III hastaları kapsamaktaydı. Bu olguların 8'inde ileri izlem döneminde sağlıklı gebelikler rapor edilmiştir. Kendi olgularımız içinde de toplam 5 borderline ovaryum tümörü olgusuna da benzer şekilde konservatif sağaltım yöntemleri uygulanmıştır.

Tanının kesinleştirilmesinde US, BT, MR, doppler akım çalışmaları, tümör belirleyicileri ve son olarak evreleme cerrahisi gereklidir. Evreleme epitelyal ovaryum tümörlerinde olduğu gibidir. Daha önce de belirtildiği gibi ovaryum maligniteleri, bu hasta grubunda erişkin hasta grubuna göre daha erken semptom vermekte ve erken evrelerde hastalığın tanı alması sağlanabilmektedir. Genç hasta popülasyonunda, ileriye dönük fertilité isteğinin olması nedeniyle, ileri evre hastalarda dahi hastalığın evresi ne olursa olsun, organ koruyucu cerrahinin uygulanması ve adjuvan kemoterapiyle belirgin yaşam avantajı sağlanabilmektedir.

## Kaynaklar

1. Scully RE. Tumors of the Ovary and Maldeveloped Gonads. Fascicle 16. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1979; 1-18.
2. Berek JS, Hacker NF. Ovarian and Fallopian Tubes. In: Haskell CM, ed. Cancer Treatment. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995; 246-53.
3. Ortaç F. Germ Hücreli Over Tümörleri. In: Kışınççı ve ark. ed. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1. baskı İstanbul: Melisa Matbacılık, 1996: 1002-1003.
4. Hillard PA. Kadın Genital Traktus Benign Hastalıkları Semptom ve Bulgular. In: Novak's Gynecology. On ikinc baskı. İstanbul: Tayf Ofset, 1996: 352-55.
5. Breen JL, Maxon WS. Ovarian tumors in children and adolescents. Clin Obstet Gynecol 1977; 20: 607-23.
6. Lampkin BC, Wong KY, Kalinyak KA, Carter D, Heckel J, Zaboy KA, et al. Solid malignancies in children and adolescents. Surg Clin North Am 1985; 65: 1351-86.
7. Norris HJ, Jensen RD. Relative frequency of ovarian neoplasms in children and adolescents. Cancer 1972; 20: 713-9.
8. Ramirez PT, Broaddus R, Sigheter S, Wolf JK. Low-grade ovarian cancer in an adolescent patient. Gynecol Oncol 2001; 80(1): 104-6.

9. Schwartz PE. Surgery of germ cell tumours of the ovary. Forum (Genova) 2000; 10(4): 355-65.
  10. Bafna UD, Umadevi K, Kumaran C, Nagarathna DS, Shashikala P, Tanseem R. Germ cell tumors of the ovary: is there a role for aggressive cytoreductive surgery for nondysgerminomatous tumors?. Int J Gynecol Cancer 2001; 11(4): 300-4.
  11. Perrin LC, Low J, Nicklin JL, Ward BG, Crandon AJ. Fertility and ovarian function after conservative surgery for germ cell tumours of the ovary. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1999; 39(2): 243-45.
  12. Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. Cancer 2000; 15; 89(2): 391-8.
  13. Hang R, Hong W, Liu L. Treatment of malignant germ cell tumors of the Ovary: a clinical analysis of 233 cases. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 1998 Mar; 20(2): 155-7.
  14. Sanioglu AC, Erkun E, Aydinli K, Demirkiran F, Beşe T, Arvas M, Kösebay D. Overin Malign Germ Hücreli Tümörleri: 12 yıllık deneyim. Jinekolojik Onkolojik Dergisi 2001; 4 (1): 23-29.
  15. Ayhan A, Tuncer S, Yanik F, Bükülmez O, Yanik A, Küçükali T. Malignant Germ cell tumors of ovary: Hacettepe hospital experience. Acta Obstet Gynecol Scand 1995; 74: 384.
  16. Tsai JY, Saigo PE, Brown C, La Quaglia MP. Diagnosis, pathology, staging, treatment, and outcome of epithelial ovarian neoplasia in patients age <21 years. Cancer 2001; 91(11): 2065-70.
  17. Terenziani M, Massimino M, Casanova M, Cefalo G et al. Childhood malignant ovarian germ cell tumors: a monoinstitutional experience. Gynecol Oncol 2001; 81(3): 436-40.
  18. Camatte S, Morice P, Pautier P, Atallah D, Duvillard P, Castaigne D. Fertility results after conservative treatment of advanced stage serous borderline tumour of the ovary. BJOG 2002; 109(4): 376-80.
- 
- Yazışma adresi**  
Dr. Sefa KURT  
SSK Ege Doğumevi Kadın Hastalıkları Hastalıkları Hastanesi  
Yenişehir/İzmir  
Tel : 0.232.4494949/307  
Fax : 0.232.4579651
-



# Akciğerin metastatik tümörlerinin cerrahi sağaltım sonuçları (19 olguluk heterojen bir dizi)

## *Results of the surgical management of pulmonary tumor metastases (A heterogeneous series of 19 patients)*

Alpaslan Çakan<sup>1</sup> Nazmi Safa<sup>1</sup> Kutsal Turhan<sup>1</sup>  
Ufuk Çağırıcı<sup>1</sup> Ali Veral<sup>2</sup> Bülent Karabulut<sup>3</sup> Önel Bilkay<sup>1</sup>

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bornova - İzmir

<sup>1</sup> Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Patoloji Anabilim Dalı

<sup>3</sup> Medikal Onkoloji Anabilim Dalı

### Özet

**Amaç:** Çıkarılabilir akciğer metastazı olan olguların yaklaşık 1/3'ünde elde edilen yüksek 5-yıllık sağkalım oranları, bu tümörlerin sağaltımında cerrahi yaklaşımın mutlaka göz önünde bulundurulması gereken bir seçenek olduğunu kanıtlamaktadır. Bu çalışmada, cerrahi sağaltım uygulanmış olgulara ait deneyimlerimiz bildirilmiştir.

**Olgular ve yöntem:** Son beş yıl içinde, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde metastatik akciğer tümörü nedeniyle opere edilen 19 olgu retrospektif olarak incelendi. Tanı rezeke edilen materyallerin patolojik incelenmesi ile doğrulandı.

**Bulgular:** Olguların 10'u kadın (yaş ortalaması 38.60 ± 20.70), 9'u erkek (yaş ortalaması 33.44±18.41) olup yaşları 16 ile 66 arasında değişmekteydi. Metastazların 12'sinde multipl, 7'sinde tek nodül biçimindeydi. Metastazın büyüklük ve yerleşimi göz önüne alındığında, iki olguda segmentektomi ve lobektomi şeklinde anatomik rezeksiyon yapılmış, diğerlerine "wedge" rezeksiyon ya da enükleasyon uygulanmıştı.

**Sonuçlar:** Hastalısız sürenin 31.57±35.95 ay olduğu bu dizideki olguların çoğunluğunu (%47) osteosarkom metastazlarının oluşturduğu saptandı. Olguların 5-yıllık sağkalım oranı % 49, ortalama sağkalım süresi ise 37.14±5.71 ay bulundu. Primer odağın kontrol altında bulunduğu olgularda, akciğer metastazlarının çıkarılması sağkalımı olumlu yönde etkilemektedir.

**Anahtar sözcükler:** Akciğer, metastaz, metastazektomi

\* Bu çalışma Toraks Derneği'nin 5. Yıllık Kongresi'nde sunulmuştur (24-27 Nisan 2002, Belek - Antalya).

### Summary

**Objective:** Since surgical resection provides higher 5-year survival rates in one third of the patients with resectable metastatic lung carcinoma, it is currently a considerable therapeutic option in lung metastases. In this trial, the results of surgically treated patients with metastatic lung tumors were reported.

**Patients and methods:** Nineteen patients, whom operated with the diagnosis of metastatic lung carcinoma in the last five years, were retrospectively evaluated. Diagnoses were verified by the histopathological examination of the resected specimens.

**Results:** There were 10 women (mean age 38.60±20.70, and nine men (mean age 33.44±18.41) whose age range was 16 – 66. Metastases were multiple in 12 and solitary in seven cases. Regarding the size and localization of the tumors, two patients required anatomic resections such as segmentectomy and lobectomy, whereas others underwent wedge resection or enucleation.

**Conclusion:** Disease-free interval was 31.57±35.95 months in this trial, where osteosarcoma metastases constituted most of the patients (47%). Five-year survival rate was 49 % and overall median survival time was 37.14±5.71 months. In patients with no evidence of local recurrence in the primary tumor site, resection of the lung metastases improves survival.

**Key words:** Pulmonary, metastasis, metastasectomy

\* Presented in the 5th Annual Congress of Turkish Thoracic Society (April 24 – 27, 2002 Belek - Antalya).

**M**align tümörler cerrahi ya da radyoterapi ile lokal olarak kontrol edilebilmekte, metastaz gelişmesi durumunda ise çoğunlukla yalnız kemoterapi uygulanmaktadır. Osteosarkom ve yumuşak doku sarkomlarında metastazın en sık olduğu organ akciğerlerdir. Meme ve kolon tümörleri de, sık olmamakla birlikte, akciğerde rezeke edilebilen metastazlara neden olabilmektedirler. İzole ve rezektabl akciğer metastazlarında cerrahi girişimle oldukça iyi sonuçlar alınmaktadır. Akciğerle birlikte başka organ metastazlarının olduğu hallerde bile, bazı seçilmiş olgularda, multipl metastazektomilerin sağkalıma olumlu etkileri gösterilmiştir (1). Bu çalışma ile, son 5 yıl içinde cerrahi girişim uyguladığımız metastatik akciğer tümörlerine ait deneyimlerimiz bildirilmiştir.

### Olgular ve yöntem

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde, 5 yıllık dönemde (Ocak 1997 ile Ocak 2002) metastatik akciğer tümörü nedeniyle opere edilmiş 19 olgu retrospektif olarak incelendi.

Metastazektomi öncesi, tüm olguların rutin kan ve solunum fonksiyon testlerine ek olarak, bilgisayarlı göğüs, beyin, batin tomografik incelemeleri ve kemik sintigrafileri rutin olarak yapılmıştı. Akciğer dışında metastazı olmayan, rezektabl lezyonlu olgular cerrahi girişime uygun görüldü.

Metastatik nodüllerin çıkartılmasında "wedge" rezeksiyon, enükleasyon, segmentektomi ve lobektomi gibi cerrahi yöntemler uygulandı. Tanı, rezeke edilen materyallerin patolojik incelemesi ile doğrulandı.

Postoperatif dönemde eklenebilecek başka bir tedavi yöntemi açısından değerlendirilmek üzere Medikal Onkoloji Kliniği ile konsülte edilen olgular günümüze kadar izlendiler.

Olguların yaş, cins, primer tümörün yerleşim ve patolojik tanısı, hastalısız süre, rezektabilite, rezeksiyon tekniği, metastaz sayısı ve yerleşimi, yinelenen rezeksiyon ve posttorakotomi sağkalım oranları araştırıldı. Sağkalım oranlarının hesaplanmasında Kaplan-Meier testi uygulandı.

### Sonuçlar

Metastazları çıkartılan 19 olgunun 10'u kadın (yaş ortalaması 38.60±20.70), 9'u erkek (yaş ortalaması 33.44±18.41) olup yaşları 16 ile 66 arasında değişmekteydi, genel yaş ortalaması 36.15±19.29 idi.

Olgularda primer tümörün çıkartılmasından sonra, akciğerde metastaz saptanana dek geçen hastalısız süre ortalama 31.57±35.95 ay bulundu.

Metastazlar olguların 12'sinde (%63) multipl, 7'sinde (%37) tek nodül şeklindeydi. Bir olguda (%5) bilateral soliter metastaz vardı. Olgulara 28 akciğer metastazektomisi uygulanmıştı.

Olguların 13'üne bir kez metastazektomi uygulanırken, altı olguya tekrarlayan akciğer metastazları nedeniyle birden çok cerrahi girişim yapılmıştı.

Metastazın büyüklük ve yerleşimi göz önüne alındığında, 2 olguda segmentektomi ve lobektomi şeklinde anatomik rezeksiyon uygulanması gerekirken, kalan 14 olguda "wedge" rezeksiyon ve/ya da enükleasyon yapılmıştı.

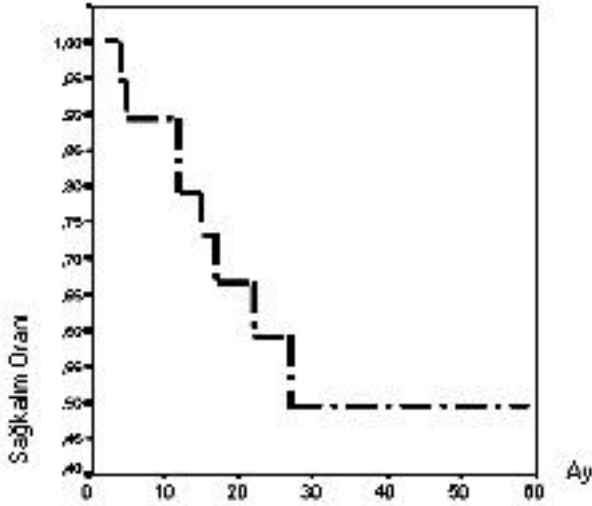
Olguların çoğunluğunu 9 olgu (%47) ile osteosarkom metastazlarının oluşturduğu, bunu 3 olgu (%16) ile yumuşak doku sarkomu, 2 olgu (%11) ile kolorektal karsinom metastazlarının izlediği saptandı. Metastatik akciğer tümörlerinin histopatolojik dağılımı Tablo 1'de izlenmektedir.

Tablo 1. Metastatik akciğer tümörlerinin histopatolojik dağılımı.

Metastaz tipi	Primer odak	n
Osteosarkom	Ekstremiteler	9
Yumuşak doku sarkomları		
Leiomyosarkom	Ekstremiteler	1
Pleomorfik hücreli sarkom	Ekstremiteler	1
Rabdomiyosarkom	Testis	1
Kolorektal müsinöz adenokarsinom	Kolon ve rektum	2
Epidermoid karsinom	Larinks	1
Endometrioid adenokarsinom	Uterus	1
Adrenal korteks karsinomu	Adrenal	1
Malign periferik sinir kılıfı tümörü	Kranium	1
Malign melanom	Göz (koroid)	1
Toplam		19

Son değerlendirme yapılan Ocak 2002'de, olguların 11'i (%58) yaşamaktayken, 8'i (%42) yaşamını yitirmişti.

Olguların 60 ay sonundaki itibarıyla ortalama sağkalım süresi 37.14±5.71 ay bulundu. Bütün olguların 5-yıllık sağkalım oranı % 49 olarak saptandı. Bir, iki ve üç yıllık kümülatif sağkalım oranları ise, sırasıyla, % 79, % 59 ve % 49 idi. Metastazektomi uygulanan olguların sağkalım oranları Şekil 1'de izlenmektedir.



Şekil 1. Metastazektomi uygulanan olguların sağkalım oranları.

## Tartışma

Tam rezeksiyon yapılmış tüm akciğer metastazlarında uzun süreli sağkalım elde edilebilmektedir (2,3).

Osteosarkom ve yumuşak doku sarkomları için metastazın en sık izlendiği organ akciğerlerdir (4-7). Dizimizdeki olguların çoğunluğunu (%47) osteosarkom metastazlarının oluşturduğunu saptadık (Tablo I).

Beattie ve ark. 19 yıldan daha uzun bir süredir yaşayan akciğer metastazektomisi uygulanmış osteosarkom olgularını inceledikleri çalışmalarında, uzun süreli sağkalımla ilgili tek belirleyici faktörün cerrahi rezektabilite olduğu sonucuna varmışlardır (8).

Primer tümörün cerrahi girişimi ile akciğer metastazının ortaya çıkması arasındaki hastaliksız geçen sürenin uzamasında kemoterapinin olumlu etkisi gözlenmektedir. Metastazektomi sonrasında kemoterapi eklenmesinin sağkalımı olumlu yönde etkilediği belirtilmektedir (9). Belli ve ark. kemoterapinin mikrometastazları önleyebileceğini vurgulamaktadırlar (10). Dizimizdeki tüm osteosarkom olgularına hem primer tümörün hem de akciğer metastazının çıkartılmasından sonra kemoterapi uygulanmıştı.

Casson ve ark., yumuşak doku sarkomlu 39 olguda akciğer metastazektomisinin etkinliğini inceledikleri araştırmalarında, rezektabl metastazlılar ile tek metastazlı bulunanların en iyi postrezeksiyonel sağkalım gösterdiklerini saptamışlardır (11).

Pihl ve ark., rektal kanserde % 11.5, kolon kanserinde ise % 3.5 oranında akciğer metastazı izlendiğini bildirmektedirler

(12). Kolorektal karsinomun akciğer metastazı nedeniyle metastazektomi yapılmış 47 olguyu izleyen Sakamoto ve ark. 5-yıllık sağkalımı % 48 olarak saptarken (13), 139 olguyu 7 yıl boyunca gözlemiş olan McAfee ve ark. 5-yıllık sağkalımı % 30.5 olarak belirlemişlerdir (14). Araştırdığımız dizide kolorektal karsinom metastazı nedeniyle opere edilen iki olgudan birine yineleyen metastazlar nedeni ile üç kez metastazektomi uygulanmıştı, ilk metastazektomisinin 22. ayındaki bu olgu halen yaşamaktadır.

Rizzoni ve ark., yumuşak doku sarkomunun yineleyen akciğer metastazları nedeniyle, iki ya da daha çok kez metastazektomi yapılan 29 olguyu inceledikleri dizilerinde; olumlu prognostik faktörleri hastaliksız geçen sürenin altı aydan fazla olması, metastazın rezektabl olması, üç ya da daha az nodül bulunması şeklinde bildirmişlerdir. Araştırmacılar ortalama sağkalım süresini 14.4 ay, 5-yıllık sağkalım oranını % 22 olarak saptamışlardır (15).

Akciğer metastazektomili 330 olguyu inceleyen Kandiole ve ark. 5 ve 10 yıllık sağkalım oranlarını, sırasıyla, % 48 ve % 28 olarak bildirerek, patolojik tipin prognozu etkilemediğini, hastaliksız geçen sürenin bir yıldan çok olmasının en belirleyici prognostik faktör olduğunu vurgulamaktadırlar (16). Çalışmamızdaki değişik histopatolojik tiplere sahip 19 olgunun 5-yıllık sağkalım oranı % 49 (Şekil 1), primer tümörün çıkarılmasından sonra akciğerde metastaz saptanıncaya kadar geçen hastaliksız süre ise  $31.57 \pm 35.95$  ay olarak bulunmuştu.

Farklı patolojik tipleri içeren, tekrarlayıcı akciğer metastazı bulunan 42 olgulu bir diziyi inceleyen Groeger ve ark. da, sağkalımı uzattığı için cerrahi yaklaşımı savunmaktadırlar (17).

Pogrebniak ve ark., metastazektomiden sonra nüks gelişmesi durumunda, tekrar rezeksiyon yapılması gerektiğini ve böylelikle uzun süreli sağkalım elde edilebileceğini savunmaktadırlar. Nüks akciğer metastazı olan postrezeksiyon olgularda ileri yaş ve kadın cinsiyet, olumsuz prognostik faktörler arasındadır (18). Araştırdığımız olgu grubu içinde bir olguya beş kez olmak üzere, toplam altı olguya iki ya da daha çok rezeksiyon yapılmıştı. Primer tümörün çıkartılmasından üç yıl sonra ilk metastaz nedeniyle opere edilen ve ameliyatından sonraki beş yıl içinde dört kez daha metastazektomi yapılan osteosarkom olgusu güncel yaşamını sürdürmektedir.

Doyurucu sonuçların analizi tek bir primer patolojiye "kemik, kolon, melanom" ya da benzer gruptaki patolojilere "yumuşak doku sarkomları gibi" dayandırılarak yapılmalı ve yeterli sayıda olgu ile çalışılmalıdır. Prognostik faktörler arasında yaş, cins, histopatolojik tip, primer tümörün evre

ve yerleşimi, hastaliksız geçen süre, preoperatif radyolojik incelemelerdeki nodül sayısı, tek ya da iki taraflı metastaz, tümörün ikilenme zamanı, senkron ya da metakron metastazlar sayılabilmektedir. Postoperatif dönemde ise, rezektabilite, rezeksiyon tekniği, metastaz sayısı ve yerleşimi, re-rezeksiyon, posttorakotomi hastaliksız sağkalım süreleri araştırılarak ileriye yönelik sağkalım analizleri yapılabilir.

Bu konudaki en kapsamlı çalışma 1997 yılında, akciğer metastazlarının uluslararası kayıtlarını inceleyen Pastorino ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir. 5206 akciğer metastazlı olgunun verilerinin toplanıp değerlendirildiği bu çalışmada, epitelyal tip tümörler % 43 ile ilk sırada yer almış, bunu sarkom (% 41), germ hücreli tümörler (% 7) ve melanom (% 6) izlemiştir. 46 aylık izlem süresi içinde, diğer değişkenler dikkate alınmaksızın tüm gruplar için 5, 10 ve 15-yıllık sağkalım oranları, sırasıyla, %36, %26 ve %22 bulunmuştur. Uygulanan çok değişkenli analiz ile uzun sağkalıma yönelik prognostik faktörler; rezektabl metastaz, germ hücreli tümör, 36 ay ya da daha uzun hastaliksız geçen süre ve soliter metastaz olarak belirlenmiştir. Olguların % 76'sında sublobar ("wedge" rezeksiyon, segmentektomi) rezeksiyonlar yapılmış olup, lobektomi ve pnömonektomi oranları sırasıyla % 21 ve % 3 olarak bulunmuştur (19). Günümüzde metastazektomi için seçilmesi önerilen cerrahi yöntem akciğer dokusunu koruyan, olabildiğince sınırlı rezeksiyonlardır (20). Çalışmamızdaki 19 olgunun 18'ine "wedge" rezeksiyon ya da enükleasyon gibi sublobar rezeksiyon yapılırken, sadece bir olguya lobektomi yapılması gerekmişti.

Sonuç olarak; hastaliksız geçen sürenin uzun, metastazın rezektabl, tek ya da az sayıda olması sağkalım süresini uzatmaktadır. Postrezeksiyonel sağkalımla ilgili en doğru bilgiler, aynı primer tümörü bulunan geniş olgu dizilerinin incelenip prognostik faktörlerin belirlenmesi ile elde edilebilir.

Bu dizideki az olgu sayısı ve heterojen gruba karşın, primer odağın kontrol altında bulunduğu olgularda, akciğer metastazlarının çıkartılmasının sağkalımı olumlu yönde etkilediği izlenmektedir.

## Kaynaklar

1. Putnam JB. Secondary Tumors of the Lung. In: Shields TW, LoCicero III J, Ponn RB (eds). General Thoracic Surgery. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000; 1555-76.
2. Davidson RS, Nwogu CE, Brentjens MJ, Anderson TM. The surgical management of pulmonary metastases: current concepts. Surg Oncol 2001; 10: 35-42.
3. Yamada H, Katoh H, Kondo S, Okushiba S, et al. Surgical treatment of pulmonary recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastases. Hepatogastroenterology 2002; 49: 976-9.
4. Tsuchiya H, Kanazawa Y, Abdel-Wanis ME, Asada N, et al. Effect of timing of pulmonary metastases identification on

prognosis of patients with osteosarcoma: the japanese musculoskeletal oncology group study. J Clin Oncol 2002; 20: 3470-7.

5. Temple LK, Brennan MF. The role of pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcoma. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2002; 14: 35-44.
6. Belal A, Salah E, Hajjar W, El-Foudeh M, et al. Pulmonary metastasectomy for soft tissue sarcomas: is it valuable? J Cardiovasc Surg 2001; 42: 835-40.
7. Chao C, Goldberg M. Surgical treatment of metastatic pulmonary soft-tissue sarcoma. Oncology 2000; 14: 835-41.
8. Beattie EJ, Harvey JC, Marcove R, Martini N. Result of multiple pulmonary resections for metastatic osteogenic sarcoma after two decades. J Surg Oncol 1991; 46: 154-5.
9. de la Haba Rodriguez JR, Algar Algar J, Mendez Vidal MJ, Aranda IB, et al. Surgical treatment of pulmonary metastases: experience with 40 patients. Eur J Surg Oncol 2002; 28: 49-54.
10. Belli L, Scholl S, Livartowski A, Ashby M, et al. Resection of pulmonary metastases in osteosarcoma. A retrospective analysis of 44 patients. Cancer 1989; 63: 2546-50.
11. Casson AG, Putnam JB, Natarajan G, Johnston DA, et al. Efficacy of pulmonary metastasectomy for recurrent soft tissue sarcoma. J Surg Oncol 1991; 47: 1-4.
12. Pihl E, Hughes ES, McDermott FT, Johnson WR, et al. Lung recurrence after curative surgery for colorectal cancer. Dis Colon Rectum 1987; 30: 417-9.
13. Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K, Yuki T, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. Chest 2001; 119: 1069-72.
14. McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, et al. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. Ann Thorac Surg 1992; 53: 780-5.
15. Rizzoni WE, Pass HI, Wesley MN, Rosenberg SA, et al. Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with tissue sarkomas. Arch Surg 1986; 121: 1248-52.
16. Kandioler D, Kromer E, Tuchler H, End A, et al. Long-term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases. Ann Thorac Surg 1998; 65: 909-12.
17. Groeger AM, Kandioler D, Mueller MR, End A, et al. Survival after surgical treatment of recurrent pulmonary metastases. Eur J Cardiothorac Surg 1997; 12: 703-5.
18. Pogrebniak HW, Roth JA, Steinberg SM, Rosenberg SA, et al. Reoperative pulmonary resection in patients with metastatic soft tissue sarcoma. Ann Thorac Surg 1991; 52: 197-203.
19. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 113: 37-49.
20. Rusch W. Surgical techniques for pulmonary metastasectomy. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2002; 14: 4-9.

## Yazışma adresi

Dr. Alpaslan ÇAKAN  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı  
Bornova 35100 İzmir  
Tel : +90 232 343 43 43 / 4330  
Faks : +90 232 339 00 02  
e-mail : alpcakan@gohip.com  
Fax : +90 232 457 96 51

# Diabetik ketoasidozlu hastalarda başlangıç laboratuvar test bulgularının hospitalizasyon süresi üzerine etkileri

*The effect of initial laboratory test results on the duration of hospitalization among diabetic ketoacidotic patients*

Serap Demir<sup>1</sup> Aysin Öge<sup>2</sup> Osman Müftüoğlu<sup>3</sup>

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyon  
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın  
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Ankara

## Özet

**Giriş ve amaç:** Ketoasidoz, diabetin mortalitesi yüksek akut komplikasyonlarından biridir. Bu çalışma diabetik ketoasidozlu (DKA) hastalarda başlangıç laboratuvar bulgularının, ketoasidoz sağaltım süresi üzerine etkilerini incelemek amacı ile yapılmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya 36 tip 1, 30 tip 2 diabetik olgu alınmıştır. Olgular, hafif ( $\text{pH} \geq 7.2$  ya da serum bikarbonat konsantrasyonu  $\geq 10$  mmol/L) ve orta-ciddi ( $\text{pH} < 7.2$ , serum bikarbonat konsantrasyonu  $< 10$  mmol/L) DKA olarak gruplandırılmıştır. Hastaların DKA sağaltım süresinin hastaneye başvuru anındaki DKA derecesi, serum glukoz, elektrolitler, pH ve anyon açığı, diabet tipi ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Asidozun düzelme süresinin, düşük pH ve bikarbonat ( $p < 0.001$ ), düşük potasyum değerleri ( $p < 0.001$ ), artmış anyon açığı ( $p < 0.01$ ) ile başvuran hastalarda daha uzun olduğu görülmüştür.

**Sonuç:** Başvuru anındaki laboratuvar verileri, DKA sağaltımının ortalama süresini öngörmeye ve böylece acil serviste sağaltımı tamamlanarak, ayaktan izlenebilecek hasta grubunun seçiminde yol gösterebilecek önemli bir faktördür.

**Anahtar sözcükler:** Diabetik ketoasidoz, epidemiyoloji, sağaltım, ayaktan hasta izlemi

## Summary

**Introduction/ purpose:** Ketoacidosis is an acute complication of diabetes mellitus which has a high mortality rate. This study was performed to investigate the effects of laboratory parameters at admittance on the duration of diabetic ketoacidosis (DKA) management.

**Materials and methods:** 36 type 1, 30 type 2 diabetic patients were included in the study. Patients were grouped as having mild ( $\text{pH} \geq 7.2$  or serum bicarbonate level  $\geq 10$  mmol/L) and moderate-severe ( $\text{pH} < 7.2$ , serum bicarbonate concentration  $< 10$  mmol/L) DKA. The relation between the duration of treatment of DKA and the severity of the DKA at admittance, the level of serum glucose, electrolyte, pH, anion gap and the type of diabetes were investigated.

**Results:** It was observed that it takes longer time to overcome acidosis in patients presenting with low pH and bicarbonate ( $p < 0.001$ ), low potassium levels ( $p < 0.001$ ) and increased anion gap ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** The laboratory parameters at admittance to hospital is an important factor in predicting average time needed in DKA treatment which may help in selecting patient group who may have outpatient follow-up.

**Key words:** Diabetic ketoacidosis, epidemiology, therapy, outpatient management

**D**iyabetik ketoasidoz (DKA) diabetes mellitusun en ağır akut komplikasyonlarından. Tip 1 diyabetiklerin yaklaşık %35-40'ı ilk olarak DKA ile başvurarak tanı alırken, araya giren ağır hastalıklar olduğunda DKA tip 2 diyabet ile birlikte de görülür (1,2). Türkiye ile ilgili kesin veriler olmamakla birlikte ABD'de yıllık 160.000'den çok hastane başvurusunun nedenini DKA oluşturmakta, yılda 1000 diyabetik hastada 4.6-8 atak biçiminde DKA görülmektedir (3-6). Yine, ABD'de DKA için harcanan yıllık hastane giderleri ortalama 1 milyar dolar olup, diyabetik hastaların toplam tıbbi bakımı yılda 100 milyar dolara ulaşmaktadır (7). Ülkemizde ise prevalansı %3.4-6.04 olan diyabet (8) halen önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Hergün yoğun bir hasta popülasyonunu karşılayan ülkemiz hastaneleri, sınırlı yatak sayısı ile hizmet vermektedir. Bu nedenle, DKA gibi yaşamı tehdit eden bir durumda, hastaların hospitalizasyonu ya da ayaktan hasta olarak izlemi için doğru bir değerlendirme yapılması büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı, ayaktan hasta olarak izleme alınabilecek komplike olmayan DKA hastalarının seçilebilmesi için, hastanın başvuru anındaki metabolik laboratuvar bulgularının ketoasidoz sağaltım süresi, diğer bir deyimle hospitalizasyon süresi üzerine etkilerini araştırmaktır.

## Gereç ve yöntem

Çalışmaya Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 3 yıllık (Ocak 1998-Ocak 2000) dönemde yatırılarak sağaltım yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak, 36 tip 1 (24 kadın, 12 erkek, yaş ortalaması: 27.97 ± 9.1), 30 tip 2 (20 kadın, 10 erkek, yaş ortalaması: 52.17 ± 11.01) diyabetik hasta çalışmaya alındı. Hiperglisemi (serum glukoz > 300 mg/dl), ketonüri, metabolik asidoz (serum pH < 7.30 ya da serum bikarbonat konsantrasyonu < 15 mmol/L) saptanması DKA olarak değerlendirildi. PH ≥ 7.20 ya da serum bikarbonat konsantrasyonu ≥ 10 mmol/L olması hafif derecede DKA, pH < 7.20 ve serum bikarbonat konsantrasyonu < 10 mmol/L olması orta-ciddi DKA olarak kabul edildi. Hastalara fizik bakı yapıldıktan sonra, serum glukoz, elektrolit (sodyum, potasyum, klor), kan gazları (serum pH, serum bikarbonat düzeyi), idrarda keton, tam kan sayımı, tam idrar ve diğer rutin biyokimya incelemeleri yapıldı. Hastaların anyon açığı; anyon açığı =  $[Na^+] - ([HCO_3^-] + [Cl^-])$  formülü (9) ile hesaplandı. Tüm hastalara standart düşük doz insülin infüzyonu (1,7,10,11) uygulandı. Uygun dozda potasyum ve sıvı replasmanı, pH < 7.00 olan hastalarda bikarbonat infüzyonu yapıldı. PH ≥ 7.30 ya da serum

bikarbonat düzeyinin ≥ 15 mmol/L üzerine yükselmesi asidozun düzelmesi olarak tanımlandı. Hastaların DKA sağaltım süresinin hastaneye başvuru anındaki DKA derecesi (hafif, orta-ciddi), serum glukoz, elektrolitler, pH ve anyon açığı, diyabet tipi ile ilişkisi değerlendirildi.

Verilerin istatistiksel analizinde, bağımsız örneklerde t-testi, ki-kare ve korelasyon testleri kullanılmıştır. Ortalama veriler "ortalama ± standart sapma" olarak verilmiştir.

## Bulgular

DKA düzelme süresi orta-ciddi derece DKA olan 48 hastada ortalama 26.87 ± 18.06 saat iken, hafif derecede DKA olan 18 hastada 7.77 ± 3.65 saat olarak saptanmıştır (p < 0.01). Hafif derecede DKA olan hastalarda 8 saatten kısa sürede ketoasidozu düzeltilen olgu sayısı 10 (% 56), orta-ciddi derecede ketoasidozu olan olgularda 2 (% 4.2) olarak saptanmıştır (p < 0.001). Tip 1 diyabetik hastaların ketoasidozdan çıkış süresinin ortalama 25.1 ± 18.7 saat, tip 2 diyabetik hastaların ortalama 17.6 ± 15.8 saat olduğu, tip 1 diyabetiklerdeki sürenin daha uzun olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı derecede olmadığı görülmüştür (p = 0.08). Başvuru anındaki serum glukoz düzeyinin sağaltım süresi üzerine etkili olmadığı bulunmuştur. Potasyum düzeylerindeki düşüklüğün ise sağaltım süresini uzattığı görülmüştür (p < 0.01). Hastaları, DKA 8 saatten kısa sürede düzelen ve 8 saat ve üzerinde düzelme sağlananlar olarak iiki kümeye ayırdığımızda anyon açığının kısa sürede düzeltilebilen olgularda daha düşük olduğu görülmüştür (p < 0.01) (Tablo I).

Tablo I. DKA düzelme sürelerine göre olguların, başvuru sırasındaki verilerinin ortalama değerleri.

Laboratuvar parametresi	8 saatten önce	8 saat ve sonrasında	P değeri
	düzeltilen DKA olguları*	düzeltilen DKA olguları*	
K+	4.51 ± 0.42 mmol/L	3.22 ± 0.70 mmol/L	p < 0.001
Na+	130.83 ± 4.7 mmol/L	136.92 ± 7.9 mmol/L	p < 0.05
Anyon açığı	17.82 ± 5	29.4 ± 5.3	p < 0.01
Serum glukozu	537.67 ± 228.3 mg/dl	543.74 ± 168.8 mg/dl	p > 0.05
PH	7.29 ± 0.13	7.02 ± 0.15	p < 0.001
Serum Bikarbonat	13.35 ± 3.2 mmol/L	4.95 ± 3.4 mmol/L	P < 0.001

\* ortalama ± standart sapma

## Tartışma

Diyabetin akut bir komplikasyonu olan DKA, %3-17 oranında mortalite riski taşımaktadır (7,12,13,14). Mortalite

oranı tip 2 diabetiklerde, hastanın yaşı ilerledikçe ve eşlik eden komorbiditeler nedeniyle artış göstermektedir (13,15). 20 yaşın altındaki tip 1 diabetik çocuklarda ise direkt diabete bağlı ölümler % 71 oranında olup bunun da % 66'sı DKA'e bağlıdır (16). Son 20 yıldır ABD'de DKA nedeniyle hospitalizasyon oranının yükseldiği bildirilmektedir (7). Her ne kadar tüm DKA olguları için hospitalizasyon düşünülebilirse de, hafif derecede DKA olan hastalar acil servis birimlerinde DKA'e yönelik başlangıç sağaltımları tamamlandıktan sonra ayaktan hasta olarak poliklinikte izlenmektedir. Linares ve ark. (17), bu çalışma ile benzer kriterleri kullanarak sınıfladıkları hafif DKA olgularının %69'unda asidoz düzelme süresinin 6 saatten kısa olduğunu saptamışlardır. Orta-ciddi DKA olgularında ortalama asidoz düzelme süresi belirtilmemekle birlikte, 6 saat içinde düzelenlerin oranının yalnızca %11 oranında olduğu bildirilmiştir (17). Bonadio ve ark. (18) ise hafif DKA olgularında 3 saat içinde asidozu düzelen hasta oranının %94 olduğunu bulmuşlardır. Fakat Bonadio, hafif DKA tanımlamasında serum bikarbonat düzeyinin sınırını  $\leq 7.30$  olarak kabul etmiş, böylece gerek kendi çalışmamızdaki ve gerekse Linares'in dizisindekilere göre daha iyi durumdaki hastalar araştırılmıştır. DKA hastasının başvuru anındaki laboratuvar verileri değerlendirildiğinde, Linares ve ark. (17) serum glukoz, sodyum, bikarbonat, pH değerleri ile anyon açığının DKA düzelme süresini etkilediğini öne sürmüşler, kendi çalışmamız da benzer sonuçlarla bunu desteklemekle birlikte serum glukoz düzeyinin DKA düzelme süresini etkilemediği gösterilmiştir. Ciddi DKA olan 11 ve hafif-orta derece DKA olan 48 çocuk hasta üzerinde yapılan bir diğer çalışmada (19), her iki grup arasında hastaların laboratuvar verileri, bilinç durumu, komplikasyonlar arasında fark bulunmazken, yalnızca intravenöz insülin infüzyon süresi ve pH değerleri arasında belirgin fark izlendiği belirtilmiş, DKA ağırlığının düzeyi ile hospitalizasyon süresi arasında bir ilgi olmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca çalışmaya alınan çocuklar içinde yatış süresi en kısa olanın 7 gün olduğu belirtilmiştir. Kendi çalışmamızda farklı sonuçlar elde edilmekle birlikte, çalışmamızın erişkinler üzerinde yapılmış olması, sonuçlardaki farkın bir nedeni olabilir.

21 yaşından küçük diabetik hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada (20) ise, DKA ve diabetik koma atak sıklığı ile hastanede kalış süresi üzerinde hastanın etnik kökeninin, sigorta sisteminin, ekonomik durumunun, yaşının da rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bu tür sosyal

faktörlerin rolü de ayaktan hasta seçiminde gözönünde bulundurulması ve araştırılması gereken bir konudur. DKA olgularının özellikle bir uzman (endokrinolog ya da diabetolog) tarafından sağaltımının yapılmasının sağaltım sonuçlarına yatış süresine ve maliyete olan etkileri güncel olarak tartışılmaktadır (3,21,22).

Hafif DKA grubunda bulunan ortalama  $7.77 \pm 3.65$  saat olan sağaltım süresinde hasta acil gözlem odasında tutulabilir ve hastanın izlemi ayaktan yapılabilir. Fakat, orta-ciddi derecede asidozun olduğu gruptaki  $26.87 \pm 18.06$  saatlik sağaltım süresi bir hastanın acil serviste tutulması için oldukça uzun bir süre olup hastanın hospitalizasyonunu gerektirir. Böylece başlangıç laboratuvar bulgularının ışığı altında acil DKA ile gelen hastanın hospitalizasyonu ya da acil serviste izlemi konusunda daha hızlı karar verilebilmesi mümkün olacaktır. Fakat, bu veriler ile oluşturulabilecek hospitalizasyon ölçütleri kesin kurallar olmayıp, hekim için yol gösterici olabilir. Hastanın öyküsü, sağaltıma uyumu, genel durumu, fizik bakı sonuçları ve eşlik eden komorbiditeler de göz önünde bulundurulmalıdır. Hafif DKA olan hastaların % 44'ünün sağaltım süresinin, ortalamanın (8 saat) üzerinde olduğu gözden kaçmamalıdır. Ayrıca, anamnez, laboratuvar ve acil servisteki klinik izlem sonucu ayaktan hasta olarak izlenenlerin, acil servisten çıktıktan sonra laboratuvar verileri ve klinik iyilik durumu açısından izleminin yapılacağı prospektif çalışmalar ile daha büyük popülasyonlar üzerinde yapılacak benzer çalışmalar, acil serviste yapılacak bu seçimin daha doğru bir duruma gelmesini sağlayacaktır.

## Kaynaklar

1. White NH. Diabetic ketoacidosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29(4): 657-682.
2. Yan SH, Shen WH, Song YM, Tseng LN. The occurrence of diabetic ketoacidosis in adults. *Intern Med* 2000; 39(1): 10-14.
3. Levetan CS, Passaro MD, Jablonski KA, Ratner JE. Effect of physician specialty on outcomes in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1999; 22: 1790-1795.
4. Roman SH, Harris MI. Management of diabetes mellitus from a public health perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26(3): 443-474.
5. Johnson DD, Palumbo PJ, Chu C. Diabetic ketoacidosis in a community-based population. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 83-88.
6. Faich GA, Fishbein HA, Ellis SE. The epidemiology of diabetic acidosis: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1983 117: 551-558.

7. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 131-153.
8. Telatar M, Yıldız R, Çam G, Eren C. Trabzon il merkezinde erişkin yaş grubunda (20 yaş ve üzeri) diabetes mellitus prevalansı. *Endokrinolojide Yönelişler* 1998; 7(2): 54-62.
9. Cogan MG. Asit-Baz Bozukluklarının Tanısı. In: Fluid and Electrolytes, Cogan MG (Editör). New York: Appleton and Lange Co, 1991; Sıvı ve Elektrolitler, Başaklar AC (çeviri editörü), İstanbul: Barış Kitabevi, 1994; 240-245.
10. Masharani U, Karam JH. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. In: Greenspan FS, Gardner DG (Eds) *Basic and Clinical Endocrinology*. New York: Lange Medical Books/ McGraw-Hill, 2001: 2623-2698.
11. Kitabchi AE, Wall BM. Management of diabetic ketoacidosis. *Am Fam Physician* 1999; 60(2): 455-464.
12. Zargar AH, Wani AI, Masoodi SR, Laway BA, et al. Mortality in diabetes mellitus-data from a developing region of the world. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43(1): 67-74.
13. Daneman D. Diabetes-related mortality. A pediatrician's view. *Diabetes Care* 2001; 24 (5): 801-802.
14. Özgen AG, Yılmaz C. Diabetik ketoasidoz ve tedavi prensipleri. *Endokrinolojide Yönelişler* 1999; 8(3): 34-46.
15. Hamblin PS, Topliss DJ, Chosich N, Lording DW, et al. Deaths associated with diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. 1973-1988. *Med J Aust* 1989; 151(8): 439,441-442,444.
16. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-1996. *Arch Dis Child* 1999; 81: 318-323.
17. Linares M, Schunk JE, Lindsay R. Laboratory presentation in diabetic ketoacidosis and duration of therapy. *Pediatr Emerg Care* 1996; 12(5): 347-351.
18. Bonadio WA, Gutzeit MF, Losek JD, Smith DS. Outpatient management of diabetic ketoacidosis. *Am J Dis Child* 1988; 142: 448-450.
19. Krikovszky D, Luczay A, Korner A, Madacsy L. Diabetic ketoacidosis in childhood. *Orv Hetil* 2000; 141(4): 173-177.
20. Keenan HT, Foster CM, Bratton SL. Social factors associated with prolonged hospitalization among diabetic children. *Pediatrics* 2002; 109(1): 40-44.
21. Buchanan L, Paterson K. Hospital management of diabetic ketoacidosis in the U.K. *Diabetes Care* 2000; 23(6): 871.
22. Levetan CS, Passaro MD, Jablonski K, Ratner RE. Response to Buchanan and Paterson. *Diabetes Care* 2000; 23(6): 871-872.

---

**Yazışma adresi**

Serap DEMİR  
Cumhuriyet Mah. Musamcı Ali Cad.  
Pembe Köşk Apt. B Blok 40/3, Afyon  
Tel : 0 272 2137858  
Fax : 0 272 2172029  
E-mail : serapbas@yahoo.com

---



# Cystic degeneration of a uterine leiomyoma mimicking a postmenopausal ovarian cyst

## Postmenopausal ovaryum kisti izlenimi veren kistik dejenerasyonlu uterus leiomyomu

Turgut Yardım<sup>1</sup>

Tahsin Aydın<sup>1</sup>

M. Tunç Canda<sup>1</sup>

Selçuk Bilgi<sup>2</sup>

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne

<sup>1</sup> Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Patoloji Anabilim Dalı

### Summary

**Introduction/purpose** : Uterine leiomyomas are extremely common tumors in women, and the recognition of their ultrasonographic (US) and computed tomographic (CT) appearance is essential in the differential diagnosis of pelvic mass lesions. We have encountered a atypical uterine leiomyoma that closely resembled cystic ovarian tumor.

**Case report** : A 60-year-old woman was admitted to the hospital with a chief complaint of abdominal pain. On routine examination there was a sensitivity at the right upper quadrant without defence and rebound and a large right pelvic mass was palpated. Ultrasound and physical examination revealed a huge abdominal cystic solid mass that appeared on CT as a malignant cystic ovarian tumor and associated acute cholecystitis. Surgery was performed. Normal ovaries were encountered, along with a large uterine cyst, identified as a degenerated leiomyoma.

**Conclusion**: Our case was a large simple cystic degenerated uterine leiomyoma that caused some diagnostic confusions. With the characteristic CT appearance, most uterine leiomyomas can be distinguished from other pelvic masses without difficulty. Subtle clues may differentiate uterine from adnexal cystic structures tomographically, but this case illustrates that CT manifestations in gynecology is not infallible.

**Key words** : Leiomyoma, ovarian neoplasms, computed tomography

### Özet

**Giriş ve amaç**: Uterus leiomyomları kadınlarda oldukça sık görülen tümörlerdir ve bunların ultrasonografik (US) ve bilgisayarlı tomografik (BT) görünümünün tanınması pelvik kitle lezyonlarının ayırıcı tanısında gereklidir. Biz kistik ovaryum tümörüne çok benzeyen atipik bir uterus leiomyomu ile karşılaştık.

**Olgu sunumu**: 60 yaşında bayan hasta, kliniğe karrı ağrısı yakınması ile kabul edildi. Fizik bakıda sağ üst kadranda defans ve rebound olmaksızın duyarlık ve sağda geniş pelvik kitle saptandı. Ultrason ve fizik bakı BT'de malign kistik ovaryum tümörü görünümü veren oldukça geniş kistik solid abdominal kitleyi ve akut kolesistiti ortaya koydu. Cerrahi girişim yapıldı. Dejeneratif leiomyom olarak değerlendirilen geniş bir uterus kisti ile birlikte normal ovaryumlar ile karşılaşıldı.

**Sonuç**: Olgumuz bazı olası tanısız karışıklıklara neden olan, geniş basit kistik dejeneratif uterus leiomyomudur. Karakteristik BT görünümü ile birçok uterus leiomyomu diğer pelvik kitlelerden kolaylıkla ayırtedilebilir. İnce ayrıntılar uterus ve adneksiyel kistik yapıları tomografik olarak birbirinden ayırtedebilirse de, bu olgu BT görünümünün jinekolojide her zaman yanılmaz olmadığını göstermektedir.

**Anahtar sözcükler**: Leiomyom, ovaryum tümörleri, bilgisayarlı tomografi

Leiomyomas are the most common of uterine neoplasms which may occur in any of three locations; submucosal, intramural or subserosal. Virtually all age groups are affected, but the tumor is especially common

during the reproductive years with the peak incidence occurring between 35 and 45 years of age. Uterine myomas vary in size from a few millimeters to several centimeters. Weights in excess of 45 kg have been reported (1).

Leiomyomas can undergo various kinds of asymptomatic degeneration that drastically alters their appearance and confuses the process of diagnosis. Persaud and Arjoon (2) found hyaline degeneration to be the most common type. In addition, they classified other degenerative changes as myxomatous, calcific (calcareous), mucoid, cystic, red (carneous) and fatty.

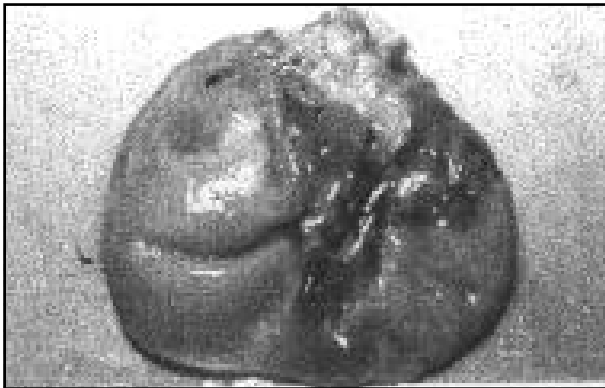
### Case report

A 60-year-old gravida 8, para 6, ab 0 white female, who was 16 years postmenopausal, was admitted to the hospital with a chief complaint of abdominal pain. Abdominal pain was localized at the right upper quadrant and spread to the back. The patient had diabetes mellitus for 10 years and hypertension for 8 years and she had been treated for osteoporosis for 4 years. She had a cerebrovascular attack 4 years ago.

On the routine examination there was a sensitivity at the right upper quadrant without defence and rebound and a large right pelvic mass was palpated. The right adnexa was



Fig 1. CT scan of the abdominal mass.



filled with a large slightly tender mass estimated to be 10 cm in diameter. The rectovaginal examination confirmed a mass in the right adnexa with limited mobility.

The patient's obstetric history was notable for 8 normal spontaneous delivery with normal pelvic anatomy. She had no gynecologic control after her last delivery. She hasn't been taking any oral hormone replacement therapy. The remainder of the medical, surgical and social history was unremarkable.

Ultrasound showed a 6x8x12 cm pelvic mass with cystic solid component and internal septations. The uterus appeared normal, the endometrium was thin and appeared inactive but was compressed to dorsal and not clearly separated from the mass. The liver size and echogenicity was normal. Gallbladder's size was normal but its wall thickness was increased to 5 mm with many calculi in the lumen. There was no pericolesystic liquid collection.

On abdominal CT, the uterus was deviated to left and its size and parenchyma density was normal. The left ovarian lodge was normal. The mass originating from right ovarian lodge was 9x12x13 cm in size and reaching to subumbilical region (Figure 1). The mass was largely cystic and had a solid component on the dorsobasal with septations and also had an extrinsic compression on the ventral contour of the vesica. The volume of the gallbladder was increased with multiple hyperechogen calculi in the lumen. As a result of CT; 1) the appearance of the mass closely resembled malignant cystic ovarian tumor; 2) acute cholecystitis was diagnosed.

After discussing these findings with the patient and her family, including the possibility of an ovarian malignancy, it was decided to proceed with an exploratory laparotomy and probable hysterectomy with bilateral adnexectomy and also cholecystectomy.

In the operating room both ovaries were located and found to be small and inactive. The cystic mass, measuring 12



Figs 2 and 3. 500 gram fleshy red globoid uterus with a multiloculated cystic, encapsulated leiomyoma of 14 cm in diameter.

cm arose from the right anterior fundus of the uterus and much of its wall was very thin. Gross and frozen examinations by pathologist were consistent with a benign lesion. Surgery was completed as planned with no complications, and the patient had an unremarkable postoperative course.

Gross examination revealed a 500 gram fleshy red globoid uterus with a multiloculated cystic, encapsulated myoma 14 cm in diameter (Figure 2 and 3).

Microscopic examination of the surgical specimens confirmed normal postmenopausal ovaries and a simple leiomyoma with 14 cm in diameter. The cyst, arising within the myometrium, had two cystic and one solid components. One of the cystic component was 11 cm in diameter with bloody serous fluid and the small one was 2 cm in diameter. The solid component was 5 cm in diameter. The cyst had a thick and fibrous capsule. Pathologically these solid and cystic features were consistent with leiomyoma (Figure 4).

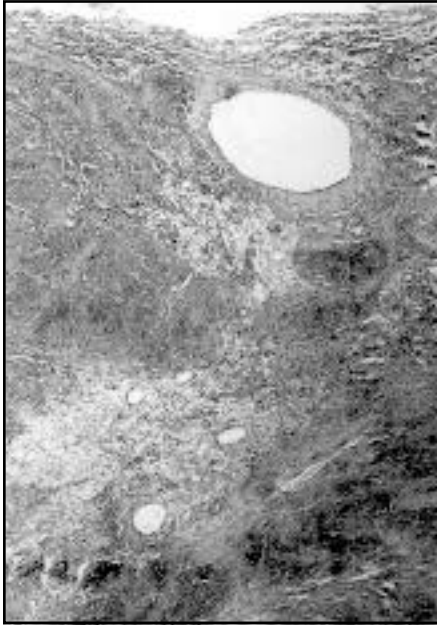


Figure 4. The histopathological features of the leiomyoma.

## Discussion

Leiomyomas of the uterus are extremely common tumors affecting 20 % of women older than 30 years of age (1). Secondary changes are frequent, including hyaline degeneration, calcification, and cystic degeneration. A previous report described the CT and ultrasound manifestations of uterine leiomyoma as a lobulated soft tissue mass protruding from the outer margin of the uterus or a soft tissue mass that distorts the uterine cavity. Calcifications or irregular low-density areas within the uterine mass represent degeneration of the myoma (3).

On gross examination, uterine leiomyomas appear encapsulated with an oval or spherical outline. They have a firm consistency and the cut surface is gray- white with a characteristic whorled pattern. Microscopically the tumors are composed of interlacing bundles of benign smooth muscle cells (4).

Modern ultrasonography has helped to revolutionize many aspects of gynecology and is nearly always the best modality for evaluating pelvic lesions. Sonographically depicted focal areas of decreased and increased echogenicity within a lobular appearing uterus disrupting a normal homogeneous echogenicity is characteristic. Reported sonographic accuracy in the evaluation of leiomyomas is 65 to 93 per cent (5). Leiomyomas may undergo several degenerative changes that dramatically change their sonographic appearance (6), cystic degeneration is estimated to occur in 4 % (2). During sonography the nature of the lesion is at least partially defined by viewing the continuity of the mass with the uterus (7), but this may be difficult in some patients; this appearance can be simulated by large ovarian masses compressing the uterus due to their size.

With the characteristic CT appearance, most uterine leiomyomas can be distinguished from other pelvic masses without difficulty. We have reported a uterine leiomyoma with unusual clinical and CT manifestations. It appeared as a huge abdominal mass. The appearance of the mass closely resembled malignant cystic ovarian tumor. However, surgery disclosed a pedunculated giant uterine leiomyoma arising from a normal uterine fundus.

## References

1. Novak ER, Woodruff JD. Gynecologic and Obstetric Pathology. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1979.
2. Persaud V, Arjoon PD. Uterine Leiomyoma. Obstet Gynecol 1970; 35: 432-436.
3. Tada S, Tsukiloka M, Ishii C, Tanaka H, Mizunuma K. Computed tomographic features of uterine myoma. J Comput Assist Tomogr 1981; 5: 866-869.
4. Buchino JJ: Case for Diagnosis. Leiomyoma with carneous degeneration. Military Med 1986; 151: 553-554.
5. Cochrane WJ, Thomas MA. Ultrasound diagnosis of gynecologic pelvic masses. Radiology 1974; 110: 649-654.
6. Cohen JR, Luxman D, Sagi J, et al. Ultrasonic 'honeycomb' appearance of uterine submucous fibroids undergoing cystic degeneration. J Clin Ultrasound 1995; 23: 293-296.
7. Beaumont B. Cystic degeneration of a fibroid mimicking blighted ovum. Radology Today 1989; 55: 24-25.

## Yazışma adresi

Prof. Dr. Turgut YARDIM  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Edirne  
Tel: 0284 235 76 41

# Tuberculosis of the thyroid gland (A case report)

## Tiroid bezi tüberkülozu (Olgu sunumu)

Kismet Bildirici

Bahattin Erdoğan

Department of Pathology, Osmangazi University School of Medicine, Eskisehir, Turkey

### Summary

**Introduction/Purpose:** Tuberculosis of the thyroid gland is an extremely rare condition. The aim of this report is discuss clinical and histopathological features of this rare disease in the light of the relevant literature.

**Case report :** We present a 55-year-old female patient with tuberculosis of the thyroid gland. The diagnosis was established by histological examination after surgery. The patient was referred to our hospital for evaluation of a thyroid nodule. She underwent a subtotal thyroidectomy. The histological diagnosis was tuberculosis of the thyroid gland.

**Conclusion:** The incidence of extrapulmonary forms of tuberculosis has increased in the last decade. Although seldom observed, tuberculosis should be kept in mind in the differential diagnosis of nodular lesions of the thyroid.

**Key words:** Thyroid gland, tuberculosis

### Özet

**Giriş/Amaç:** Tiroid bezi tüberkülozu oldukça nadirdir. Bu bildirinin amacı, az görülen bu hastalığın klinik ve histopatolojik özelliklerinin ilgili kaynaklar ışığında tartışılmasıdır.

**Olgu sunumu:** 55 yaşındaki kadın hastada cerrahiler sonra histolojik değerlendirmeyle saptanan tiroid bezi tüberkülozu sunuldu. Tiroid nodülünün değerlendirilmesi için hastanemize gönderilen olgumuza subtotal tiroidektomi uygulandı. Histojik tanı tiroid tüberkülozu idi.

**Sonuç:** Akciğer dışı tüberküloz insidensi, son dekatta artmıştır. Seyrek gözlenmesine karşın tüberküloz tiroid bezinin noduler lezyonlarının ayırıcı tanısında düşünülmelidir.

**Anahtar sözcükler:** Tiroid bezi, tüberküloz

A review of the literature reveals that tuberculosis of the thyroid gland is a very rare condition (1). It can occur either as part of a miliary spread or as a primary lesion in the thyroid (2). Signs and symptoms are variable and are mostly related to enlargement of the thyroid gland. Thyroid dysfunction is rare. Histologically, the diagnosis has been made by histological examination and demonstration of the tubercle bacilli in biopsy or aspiration specimens (3).

The data of the present case was discussed with reference to the characteristics of thyroid tuberculosis described in the literature.

### Case report

A 55-year-old woman presented with palpitation and weakness for the last 2 years. Physical examination revealed a

non-tender nodular left thyroid lobe. Neck ultrasonography showed a 2 cm nodule in the left thyroid lobe. There was no evidence of lymphadenopathy. Thyrotropin (TSH), free T4 and free T3 were in the normal ranges. Antithyroglobulin antibody was negative. Chest X-ray examination showed clear lung fields and pleura without abnormalities. Sputum culture was negative. No evidence of tuberculous involvement of other organs was observed. Laboratory tests were normal except for the increase in erythrocyte sedimentation rate (30 mm/h). She underwent a subtotal thyroidectomy.

On gross examination of the resected specimen each lobe measured 6x5x3 cm with a greyish white nodule measuring 2 cm in diameter in the left lobe.

The surgical specimen was fixed with 10% buffered formaldehyde and embedded in paraffin. Sections (4 mm thick) were stained with haematoxylin & eosin.

Microscopy revealed multiple nodules and epithelioid cell granulomas along with Langhans giant cells and caseation in the thyroid gland (Fig 1). Immunohistochemical analysis was performed using the avidin-biotin peroxidase (ABC) method. Mycobacterium tuberculosis mouse monoclonal antibody (Novocastra, 1/30 dilution) was used. Mycobacterium tuberculosis mouse monoclonal antibody was positive for acid-fast bacilli.

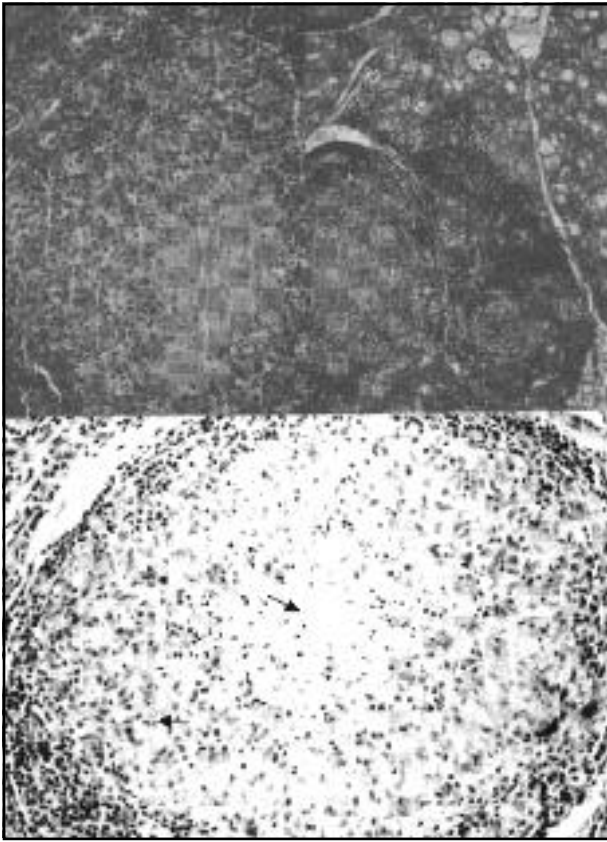


Figure 1. Thyroid parenchyma, epithelioid cell granulomas with caseation and Langhans' giant cells (H&E stain; original magnification X50, X100).

The patient underwent combination treatment with isoniazid 300 mg and rifampin 600 mg daily for 10 months. L-Thyroxin (50 mg daily) was begun. Complete recovery was recorded afterwards, and the follow-up has been uneventful without any recurrence during the last 2 years.

## Discussion

The incidence of extrapulmonary forms of tuberculosis has increased in the last decade. This has partly been attributed to the onset of drug-resistant Mycobacterium strains and to the opportunistic association of tuberculosis with HIV infection (4,5). Thyroid tuberculosis is rare. Its reported incidence is 0.1% (1,2,3). The exact reason for the rarity of this entity is unknown. The hypotheses mentioned in the literature include: (a) colloid material possessing bactericidal action (6); (b) extremely high blood flow and an excess of iodine (7); and (c) enhanced destruction of tubercle bacilli by increased physiological activity of phagocytes in hyperthyroidism (8).

Thyroid tuberculosis may present a broad spectrum of manifestations, but it may also be asymptomatic. Weight loss, night sweating, fever and fatigue are the most common symptoms (9). Normal thyroid function is the most frequent laboratory finding; both hyperthyroidism and hypothyroidism have occasionally been found. Enlargement of regional lymph nodes does occur (1).

Diagnosis is not easy. Clinically, a diagnosis of primary thyroid infection can be suggested when the patient shows no evidence of involvement of other organs. Histological documentation of typical lesions and/or demonstration of the tubercle bacilli from biopsies or aspirated specimens are required for diagnostic confirmation of active disease in the thyroid tissue (1,2,3,9).

Thyroid tuberculosis should be kept in mind in the differential diagnosis of thyroid nodules, notably in patients with a history of tuberculous disease. Thyroid tuberculosis has to be differentiated from other granulomatous thyroiditis presenting with multinucleated cells, such as de Quervain's thyroiditis (8, 11). Tuberculosis of the thyroid gland must be differentiated from thyroid cancer (1,2,3,9).

Treatment of thyroid tuberculosis does not differ from that of other forms of the disease (1). The concomitant use of two or three effective drugs (rifampin, isoniazid, pyrazinamide, ethambutol) has to be continued for at least 6 months with an appropriate follow-up. Combined therapy involving antituberculous agents and surgery has to be also considered (10).

In conclusion, involvement of thyroid gland in tuberculosis is very rare. Although seldom observed, tuberculosis should be kept in mind in the differential diagnosis of nodular lesions of the thyroid.

## References

1. Orlandi F, Fiorini S, Gonzatto I, et al. Tubercular involvement of the thyroid gland: A report of two cases. *Horm Res* 1999; 52: 291-294.
2. Winkler S, Wiesinger E, Graninger W. Extrapulmonary tuberculosis with paravertebral abscess formation and thyroid involvement. *Infection* 1994; 22: 420-422.
3. Surer I, Ozturk H, Cetinkursun S. Unusual presentation of tuberculosis reactivation in childhood: an anterior neck mass. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1263-1265.
4. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 340: 367-373.
5. Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. *N Engl J Med* 1998; 338: 1641-1649.
6. Bahadur P, Bhatnagar BNS, Aurora AL, Seetharaman ML. Tuberculous abscess of thyroid gland. *Indian J Tuberculosis* 1983; 30: 33-35.
7. Barnes B, Weatherstone R. Tuberculosis of the thyroid: two case reports. *BR J Dis Chest* 1979; 73: 187-191.
8. Takami H, Kozakai M. Tuberculous thyroiditis: report of a case with a review of the literature. *Endocr J* 1994; 41: 743-747.
9. Khan EM, Haque I, Pandey R, Mishra SK, Sharma AK. Tuberculosis of the thyroid gland: A clinicopathological profile of four cases and review of the literature. *Aust NZ J Surg* 1993; 63: 807-810.
10. Herach HR, Williams ED. The pathology of granulomatous disease of the thyroid gland. *Sarcoidosis* 1990; 7: 19-27.

---

### Corresponding author:

Kısmet BİLDİRİCİ  
Akırcı Mah. Arısoy Sok. Ayşena Sitesi No:19 B Blok D:8  
Eskişehir/ Turkey.  
Tel : +90 222 2268787  
Fax : +90 222 2307477  
E-mail : kismetb@ ogu.edu.tr

---

# Bir fetal kolloid kist olgusu: Kolloid kist teratojen kökenli olabilir mi?\*

*A case of fetal colloid cyst:  
Could it possibly be of teratogenous origin?\**

Gülden Diniz<sup>1</sup>

Binnur Önal<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Patoloji Laboratuvarı, İzmir

<sup>2</sup>Dışkapı SSK Eğitim Hastanesi Patoloji Laboratuvarı, Ankara

## Özet

**Giriş/amaç:** Bir olgudan yola çıkarak intrakranial kistlerin ayırıcı tanısı ve histogenezi gözden geçirildi.

**Olgu sunumu:** Spondylocostal dysostosis sendromlu, 18 haftalık abortus materyali fötusta saptanan bir intrakranial kist sunuldu. Kistin histopatolojik görünümü ve dokü kimyasal özellikleriyle tipik kolloid kist olduğu saptandı. Hücrelerin anti-sitokeratin, anti S-100 protein, anti-GFAP, anti-EMA ve anti-vimentin immünreaktifliği araştırıldı.

**Sonuç:** Kist duvarındaki kıkırdak doku varlığından yola çıkılarak, kolloid kistin teratojenik histogenezi kaynaklar eşliğinde tartışıldı.

**Anahtar sözcükler:** İntrakranial kistler, kolloid kist, histogenez, teratom

\* Bu çalışma 1998 yılında düzenlenen 4. İzmir Güncel Tıp Günlerinde poster olarak sunulmuştur.

## Summary

**Introduction/purpose :** Differential diagnosis and histogenesis of intracranial cysts were reviewed on the basis of the present case.

**Case report:** An intracranial cyst detected in an eighteen-week-fetus with Spondylocostal dysostosis syndrome was presented. In accordance with histopathological and histochemical features, it was diagnosed as colloid cyst. The immunoreactivity of the cells for cytokeratin, S-100 protein, GFAP, EMA and vimentin were investigated.

**Conclusion:** Taking into consideration the presence of mature cartilage island in the cyst wall, teratogenous histogenesis of the colloid cyst was discussed in the light of the literature.

**Key words:** Intracranial cysts, colloid cyst, histogenesis, teratom

\* Presented in the 4. Annual İzmir Conference of Current Medicine (1998).

**T**üm intrakranial tümörlerin % 0,25 - % 1'ini oluşturan kolloid kistler; ekstrasventriküler, intraspinal, hatta subkutan dokuda gelişebilmekle birlikte, sıklıkla 3. ventrikülün ön kısmında lokalize olurlar. Hemen daima erişkin yaşta saptanan lezyon aslında konjenitaldir. Tümöyle asemptomatik kalabilirse de genellikle kafa içi basınç artımına bağlı yakınmalara yol açar. İntermitant baş ağrısı en sık bulgusudur. Ayrıca vertigo, bellek

bozukluğu, diplopi, papilla ödemi, görme kaybı, seyrek olgularda nontravmatik rhinorea, hidrosefali, hatta BOS blokajıyla ani ölüm görülebilir (1- 4).

17 - 100 mm'lik embryoda gözlenebilen, telensefalonla ilişkili bir kese olan parafiz'den köken aldığına inanıldığından uzun süre "parafizyel kist" olarak adlandırılmış ve lezyonun histogeneziyle ilgili çok sayıda spekülasyon yapılmıştır. Parafiz, diensefalik kalıntılar, koroid pleksus,

ependimal hücreler, nöroepitel yada endoderm'den köken almış olabileceği bildirilmiştir (5- 7).

Histopatolojik incelemede; 1- 4 cm çapındaki kistin duvarını oluşturan gevşek yapıda ince fibröz dokuyu kapsülün sınırladığı görülür. Döşeyici epiteli silli ya da goblet hücrelerinden zengin, küboidal ya da kolumnar, luminal yüzeyinde PAS (+) müsin saptanan tek sıra hücreden oluşmuştur. Kist epiteli psödostratifiye olabilir. Lümeninde mukus ve dökülen epitel hücrelerinden oluşmuş amorf materyal görülür. Bazen bu topluluklar ipliksi görünüm alıp aktinomiçes kolonileriyle (sülfür granülleri) karıştırılabilir. Ultrastrüktürel incelemeler; kist epitelinin seçilemediği durumlarda tanı koydurucu olan hif benzeri bu agregatların dejenere nükleoprotein ve fosfolipid artıklarından kaynaklandığını göstermiştir. Uzun süreli lezyonlarda duvarda abartılı ksantogranülatöz reaksiyon gelişebilir. İmmün dokü kimyasal (İDK) seri çalışmalarda karakteristik bulgular: Kist epitelinde EMA ve sitokeratin varlığı ile birlikte GFAP antijeninin yokluğudur (5, 7-11).

Kolloid kistin sağaltımında stereotaktik aspirasyon ya da mikroşirürjik ekstirpasyon uygulanır. Aspirasyon sonrası nüks gelişebilir. Malign transformasyon bildirilmemiştir (12-14).

### Olgu sunumu

18 haftalık, 250 g ağırlığında, baş-pelvis uzunluğu 10 cm, baş-topuk uzunluğu 15 cm olan, multipl anomalili abortus materyali fôtusun bakısında izlenen kısa gövde, kifoskolyoz, vertebral disgenezi, çift böbrek gibi bulguların; otozomal resesif bir malformasyon sendromu olan "spondylocostal dysostosis"i desteklediği düşünüldü (Resim 1). İntrakranyal incelemede, 3. Ventrikülde lokalize 9 mm çapında, 0.3 mm duvar kalınlığı gösteren, içinden berrak sıvı boşalan kistik yapı saptandı (Resim 2).

Kistin döşeyici epiteli tek katlı silli, kolumnar hücrelerden oluşmuştu. Müsikarmen, PAS ve AB boyamalarda luminal tarafta intrasitoplazmik müsin pozitifliği izlendi (Resim 3). Aynı mukoid materyal amorf depozitler şeklinde kist lümeninde de bulunmaktaydı. Yapılan İDK'sal çalışmalarda kist epitelinde anti-sitokeratin, anti-EMA ile boyanma olurken; S-100 protein, vimentin ve GFAP antijenlerinin bulunmadığı saptandı (Resim 4). Bu bulgular ışığında kolloid kisti olarak yorumlanan lezyonun duvarında 0,6x0,2 mm boyutlarında kıkırdak doku gözlemlendi (Resim 5).

### Tartışma

Santral sinir sisteminin intrakranyal ve intraspinal kistlerinin histogenezinde ve buna bağlı olarak adlandırılmalarında bir karmaşa gözlenmektedir. Meningeal (epidural) ve araknoid kistler gerçek kistten çok, divertikül niteliğinde olduklarından köken açısından sorun yaratmazlar. Benzer şekilde, dermoid ve epidermoid kistlerin fetal yaşamın 3-5 haftalarındaki nöral gelişim sırasında arada hapsolmuş epitelyal inklüzyonlardan; Rathke kleft kistin ise Rathke kesesi artıklarından geliştiği düşünülür. Enterojenöz kistlerin endodermden, ependimal ya da nöroepitelyal kistlerin de ektodermden geliştiği düşünülür. Genellikle 3. ventrikülde lokalize intrakranyal bir lezyon olan kolloid kistin kökeniyle ilgili ise çok sayıda hipotez vardır (5, 6).

Santral sinir sistemi kistleri arasında; lokalizasyon, hasta yaşı, tomografik özellikleri gibi veriler olmadan, ultrastrüktürel incelemelerde bile ayırıcı tanıyı olanaksız kılacak görünüm benzerlikleri vardır. Örneğin her ikisinde de intrasitoplazmik müsin varlığı nedeniyle enterojenöz kistin kolloid kistten ayırımı sorun yaratabilir. Goblet hücrelerinin bulunması ve hücrelerin genellikle silsiz olması, enterojenöz kist lehine bulgulardır ancak her zaman gözlenmeyebilir. Çoğu kez intraspinal lokalizasyon ve anterior vertebral defektin eşliği enterojenöz kist tanısına ulaşmada anlamlı yardımcı bulgulardır (7,9,11).

Son yıllarda ayırıcı tanıda immünohistokimyasal yöntemlerden yararlanılmaya başlanmıştır. Uematsu ve ark. 1990 yılında yayınladıkları, 21 santral sinir sistemi kistini inceledikleri araştırmalarında kolloid kist, epitelyal kist ve rathke kistlerinde kompleks tipte sitokeratinlerin var olduğu; enterojenöz ve nöroektodermel kistlerde ise yalnızca basit tip sitokeratinin olduğunu bildirmişlerdir. Rathke kleft kistlerinin bir kısmında GFAP (+)'liği dışında ilk gruptaki kistlerde nöral antijenlere rastlanmamıştır (11).

Aynı yıl yapılan bir başka çalışmada kist epitel hücrelerinde; EMA ve sitokeratin antijenlerinin bulunması, buna karşılık S-100 protein ve GFAP'ın bulunmaması yazarların kolloid kistin bronkojenik yani endodermal orijinli olabileceğini bildirmelerine yol açmıştır (7).

1993 yılında Coca ve ark. 11 intrakranyal kisti inceledikleri çalışmada, hücrelerin sitokeratin, EMA, GFAP, S-100 protein, vimentin, NF, NSE antijen içeriklerini araştırmışlardır. Yazarlar GFAP ve S-100 proteinin kolloid kisti ve rathke kleft kistinde bulunmadığını; bu bulguların koroid pleksus kistiyle ependimal kistin gerçekten nöroepitelyal yani ektodermal kökenli olduğunu, kolloid kistin ise endodermal orijinini desteklediğini bildirmişlerdir (8).





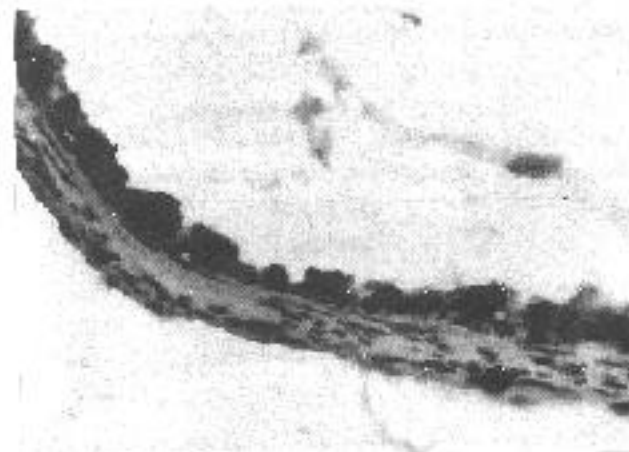
Resim 1. 10 haftalık "spandylöcesteal kistozis" sarkinofilü lökü (posterior abdominal duvara).



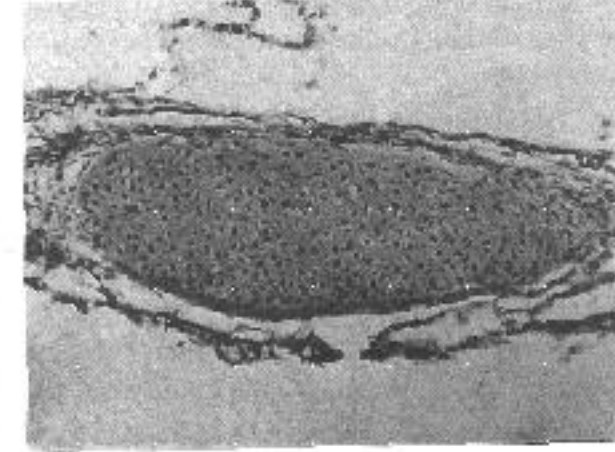
Resim 3. 3. Çok tabaklı epitel duvarlı kist olgusu (H+E x40).



Resim 4. Kist epitelinde aji-sikleratif reaksiyon (x400).



Resim 5. Kist duvarında epitel tabakasının altında intrasitoplazmik kalsiyum varlığı (PASx400).



Resim 6. Duvarında göçürücü kıkırdak dokusu (H+E x100).

Benzer şekilde Mackenzie, kolloid kistte değişmez şekilde gözlenen sitokeratin, EMA ve CEA (+)'liği ve GFAP (-)'liğinin enterojenöz kistin immün profiline benzediğini belirtip kolloid kistin de primitif ön barsak endoderminden köken almış olabileceğini bildirmiştir. Aynı çalışmada gözlenen sitokeratin ve değişken S-100 protein varlığı ise bazı araştırmacıların, kolloid kistin nöroepitelyal orijinli olduğuna dair görüşünü destekler niteliktedir (5, 9).

Kolloid kistin kökenini belirlemeye yönelik, günümüze dek yapılan tüm çalışmalarda adı anılmayan embriyolojik oluşum; orta germ yaprağı yani mezodermdir. Bilindiği

gibi santral sinir sistemi lezyonları içinde her 3 germ yaprağından da köken alan tek neoplazm teratomlardır. Histopatolojik ve histokimyasal bulgularıyla tipik bir kolloid kist olan olgumuzda, mesodermal kökenli bir doku olan kıkırdak adasının varlığı oldukça şaşırtıcı bir bulgudur. Çünkü nöral gelişim sırasında arada kalmış ektodermal ya da endodermal yapılardan geliştiği konusunda hala tartışılan kolloid kistlerinde bir de mezodermal komponentin bulunması, bunların gerçekte bir kistik teratom olduğu, heterotopik gelişimden ya da multipotent hücrenin çok yönlü farklılaşmasından kaynaklandığı gibi varsayımlara yol açabilir (5, 6).

### Kaynaklar

1. Pollock BE, Schreiner SA, Huston J. A theory on the history of colloid cysts of the third ventricle. *Neurosurgery* 2001; 48(3): 701-2.
2. Desai KI, Nadkarni TD, Muzumdar DP, Goel AH. Surgical management of colloid cyst of the third ventricle. *Surg Neurol* 2002; 57(5): 305.
3. Mathiesen T, Giane P, Lindquist C, Von Holtz H. High recurrence rate following aspiration of colloid cysts in the third ventricle. *J Neurosurg* 1993; 78: 743-752.
4. Şener R, Jinkins J. Case report: CT of intrasellar colloid cyst. *J Comput Assist Tomogr* 1991; 15 (4): 671-672.
5. Burger PC, Scheithauer BW, Vogel FS. *Surgical Pathology of the Nervous System and its Coverings*. New York: Churchill Livingstone, 1991; 296- 306.
6. Cheng ML, Chang SD, Pang D, Adler JR. Intracranial nasal dermoid sinus cyst associated with colloid cyst of the third ventricle: Case report and new concepts. *Pediatr Neurosurg* 1999; 31(4): 201-6.
7. Schroder R, Sanker P, Thun F, Richard K. Cysts of the third ventricle. *Zentralbl-Neurochi* 1990; 51(1): 42- 48. (abstract).
8. Coca S, Martinez A, Vaquero J, et al. Immunohistochemical study of Intracranial cysts. *Histol Histopathol* 1993; 8 (4): 651-654.
9. Mackenzie I, Gilbert. Cysts of the neuraxis of endodermal origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54(7): 572-575.
10. Armao D, Castillo M, Chen H, Kwock L. Colloid cyst of third ventricle: Imaging- pathologic correlation. *Am J Neuroradiol* 2000; 21(8): 1470-7.
11. Uematsu Y, Komai N, Hirano A. Epithelial cyst in the CNS: Characteristic expression of cytokeratin. 1990; 42(7): 675-682 (Abstract).
12. Deinsberger W, Boker D, Bothe H, Samii M. Stereotactic endoscopic treatment of colloid cysts of the third ventricle. *Acta Neurochir (Wien)* 1994; 131(3-4): 260-264.
13. Gökalp H, Yüceer N, Arasil E, et al. Colloid cysts of the third ventricle: Evaluation of 28 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1996; 138(1): 45-49.
14. MacDonald R, Humpreys R, Rutka J, Kestle J. Colloid Cysts in Children. *Pediatr Neurosurg* 1994; 20(3): 169-177.

### Yazışma adresi

Dr. A. Gülden DİNİZ  
Kıbrıs Şehitleri Cad. 51/11 Alsancak 35220/ İZMİR  
Tel : 0232 4895656/ 5101-04  
Faks : 0232 4633128 E-mail: agdiniz@hotmail.com.

# Ovaryum yayımlı abdominal malign mezotelyoma (Olgu sunumu)\*

## Abdominal malignant mesothelioma with ovarian metastasis (A case report)\*

Nesrin Gürsan

Cemal Gündoğdu

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Erzurum

### Özet

**Amaç:** Peritoneal malign mezotelyomalar, primer seröz epiteliyal malignitelerden ayrılması gereken az görülen tümörlerdir.

**Olgu sunumu:** Bir ovaryum tümörü gibi görünen bir malign mezotelyoma olgusu sunulmuştur. Altmışyedi yaşında bayan hasta. Klinik olarak karında kitle ve kilo kaybı var. Batın ultrasonografisi (US)'inde peritoneal duvar kalınlaşması, retroperitoneal lenfadenopatiler, pelvik US'inde sağ ve sol ovaryumda solid kitle izlendi. Ovaryum tümörü ön tanısı ile opere edildi. Subtotal histerektomi ve salpingoofektomi materyali değerlendirildi. Işık mikroskopik olarak tümör geniş eozinofilik hücrelerden oluşmuş olup tubulopapiller yapı gösteriyor. Tümör hücreleri belirgin pleomorfizm göstermekte olup, alcian mavisi ve PAS ile boyanma izlenmiyor. İmmunohistokimyasal olarak EMA, vimentin ve sitokeratin pozitif, CEA ve Leu-M1 negatif saptandı.

**Sonuç:** Bu sonuçlara göre histopatolojik olarak ovaryuma yayılım gösteren malign mezotelyoma tanısına ulaşılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Malign mezotelyoma, periton, ovaryum

\* 1. Türkiye Ekopatoloji Kongresi (20-23 Nisan 2001, Seferihisar/İzmir)'de sunulmuştur.

### Summary

**Introduction/purpose :** Malignant mesothelioma of the peritoneum is a rare tumor that must be distinguished from the more common primary serous epithelial neoplasms

**Case report:** A case of malignant peritoneal mesothelioma was presented with an ovarian neoplasm. The patient was a 67-year-old female. The clinical signs included weight loss and enlarged abdomen. Abdominal ultrasonography revealed thickening in the wall of the peritoneum and retroperitoneal lymph nodes, pelvic ultrasonography revealed a solid mass in bilateral ovaries. The patient underwent total pelvic exenteration due to an ovarian tumor. Light microscopically, the tumor predominantly consisted of sheets of plump round cells with acidophilic cytoplasm, displaying a tubulopapillary growth pattern. The tumor cells showed remarkable cellular pleomorphism. Alcian blue and periodic acid-Schiff stains were negative. Immunohistochemically the tumor cells were positive for cytokeratin, epithelial membrane antigen and vimentin, but CEA and Leu-M1 were negative.

**Conclusion:** The histopathological diagnosis was that of malignant mesothelioma involving the ovaries.

**Key words :** Malignant mesothelioma, peritoneum, ovarium.

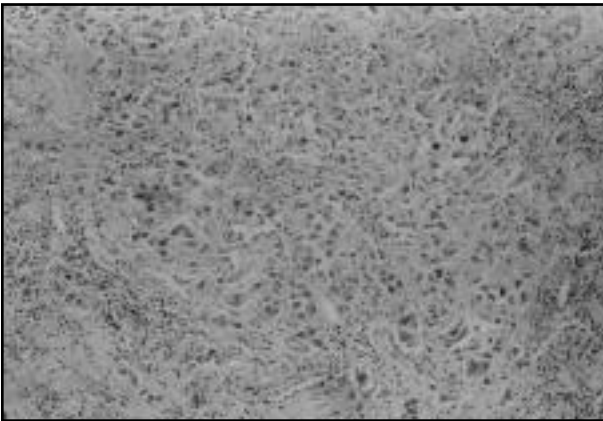
\* Presented in 1st Turkish Ecopathology Congress (April 20-23, 2001, Seferihisar/İzmir).

**M**align peritoneal mezotelyoma peritoneal kaviteyi döşeyen yüzeyin primer neoplastik değişimi ile karakterize seyrek görülen bir malignitedir (1). Mezotelyomaların % 6-10'unu oluşturur ve her yıl yeni olgu sayısı 1/1000000 den azdır (2-4). Mezotelyomalarda E/K oranı 1,5 ile 1,6 arasındadır (2). Etiolojisinde asbestoz dışında virüsler ve radyasyon gibi değişik faktörler de vardır. Yaygın peritoneal tutulum izlenir. Karın ağrısı ve asit sık görülen klinik bulgulardır (1). Tanısı, özellikle kadınlarda zor olup seröz epitelyal neoplazmlar ile karışabilir. Seröz epitelyal neoplazmlara göre daha az görülür (1,3,5).

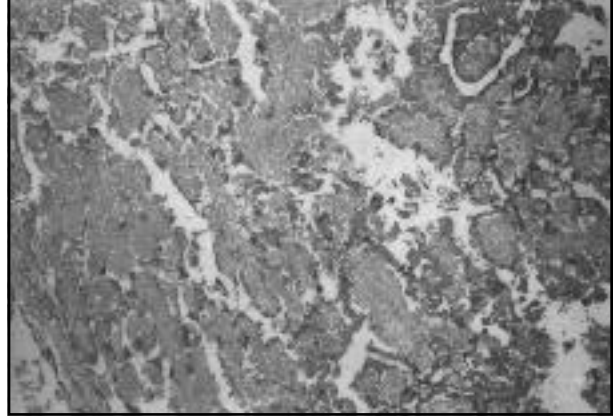
Mezotelyomalarda uzak organ ve lenf düğümü metastazı az gözlenir. Olgumuz seyrek görülen ve ovaryuma yayıllımlı bir malign mezotelyoma olup, kaynak bilgileri ışığında kliniko-patolojik özellikleri ile sunulmaktadır.

### Olgu sunumu

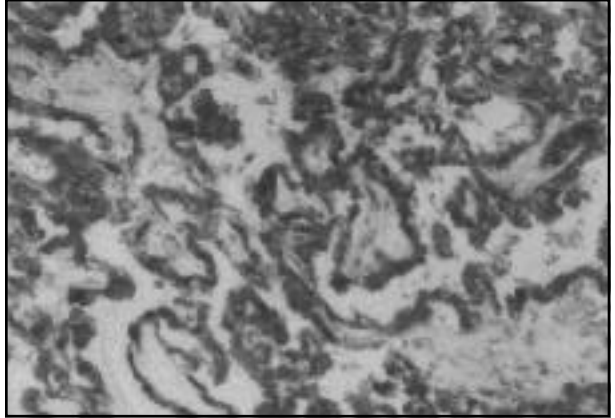
Altmış yedi yaşında bayan hasta, karında şişlik ve ağrı yakınması ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvurdu. Öyküsünde 2 ay önce başlayan karında şişlik ve zaman zaman karın ağrısı ve zayıflama yakınması vardı. Hastanın özgeçmişinde ve soy geçmişiinde özellik saptanmadı. Asbest öyküsü yoktu. Hastanın batin ultrasonografisinde (US) peritoneal duvar kalınlaşması, retroperitoneal lenfadenopatiler, pelvik US'de sağ ve sol ovaryumda solid kitle izlendi. Hasta ovaryum tümörü ön tanısı ile opere edildi. Subtotal histerektomi ve salpingooferektomi materyali değerlendirildi.



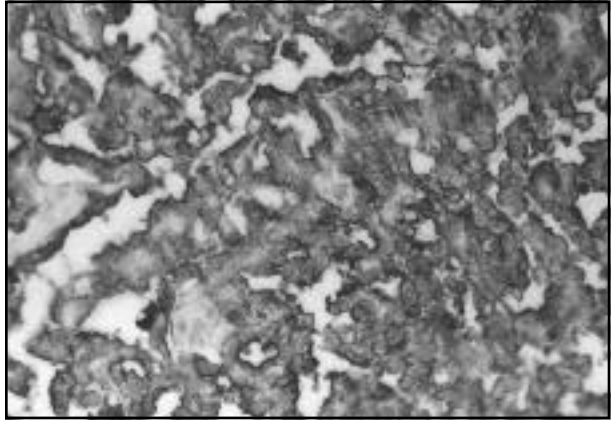
Resim 1. Ovaryum yayıllımlı malign mezotelyoma (HE X 100).



Resim 2. Sitokeratin ile pozitif boyanma (Sitokeratin X 100).



Resim 3. Vimentin ile pozitif boyanma (Vimentin X 200).



Resim 4. Epitelyal membran antijen ile pozitif boyanma (EMA X 200).

## Bulgular

Materyalin makroskopik değerlendirilmesinde omentumda solid, kesit yüzeyleri gri-beyaz, 2-3 cm çapında ve her iki ovaryum ile uterusun dış yüzeyinde 3-4 cm çapında multipl kitleler vardı. Mikroskopik incelemede atipik mezotel hücreleri ile dōşeli vaskularize fibröz bir stroma içeren tubulopapiller yapılar izlendi. Hücreler yuvarlak şekilli, iri, pleomorfik olup, geniş asidofilik sitoplazmaları ve veziküler nukleusları vardı. Büyük büyütmede değişik alanlarda 1-3 arası atipik mitoz görüldü. Tümör her iki ovaryum, tuba ve uterusun dış yüzeyi ile periton ve omentuma invaze idi. Dokukimyasal çalışmada alcian mavisi pozitif (-) ve Periodic Acid Schiff (PAS) negatif (-) belirlendi. İmmun dokukimyasal olarak vimentin, sitokeratin ve EMA pozitif (+), CEA, Leu-M1 (CD15) negatif (-) idi.

## Tartışma

Primer mezotelyomalar mezotel hücrelerinden kaynaklanan tümörlerdir. Mezotelyomaların çoğu maligndir, fakat az sayıda benign kistik ve papiller türleri de tanımlanmıştır (6). Malign mezotelyomalar 50 yaşın üzerinde sık izlenir. Asbestoz ile karşılaşma en sık izlenen etyolojik faktördür ve bu olguların prognozu kötüdür (7). Peritoneal mezotelyomalı hastalarda başlıca görülen semptomlar karın ağrısı, karında ele gelen kitle, distansiyon, diare ve konstipasyon epizodları, ince barsak obstrüksiyonu, kaşeksi ve malnütrisyonudur. Tümör visseral ve parietal peritonda multipl plaklar ya da nodüller şeklinde görülür ve intraperitoneal adezyonlar eşlik edebilir (5,8). Hastalık bazan ilk belirti olarak umblikal herni kesesinde ortaya çıkabilir (8).

Mezotelyomalar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün sınıflamasına göre epitelyal, miks ve sarkomatöz tür olarak sınıflandırılmıştır (9). Ayrıca tubulopapiller, asiner, poligonal, saydam hücreli, küçük hücreli, mikrokistik, desidual ve lenfositik olarak alt türlere ayrılır (10). Plevral mezotelyomalarda fibröz, peritoneal lokalizasyonlarda ise epitelyal (tubulopapiller) tür daha siktir (8). Histopatolojik olarak bazan yangısal hücre içeren ince fibröz stroma ile ayrılmış, mezotel hücreleri ile dōşeli yarıklar görülür (1). Benign ve malign mezotel proliferasyonunu ayırmak sorundur. Peritoneal kavitede yağ dokusuna ve organ

duvarına invazyon malignite için iyi bir kriter olup, sitolojik atipi ise önemli değildir (11,12). Tümör barsak serozasının çeşitli kısımlarını kapsayan multipl translusen kitleler şeklinde izlenir. Karaciğer, dalak, pankreas ve ovaryuma yayılabilir (13). Kadınlarda ovaryum tutulumu az görülmekte olup Clement ve ark ları ovaryuma metastaz yapmış 9 olgu bildirdiler. Ovaryum tutulumu varsa genellikle "peritoneal karsinomatozis" tanısı alır ve ovaryum tümörlerine benzer (14,15). Peritoneal lenfoma, psödomiksoma peritonei ve ovaryum kistadenokarsinomlarından US ve bilgisayarlı tomografi ile ayrılır (13) Olgumuz tubulopapiller türde olup ve yaygın peritoneal tutulumu nedeniyle "peritonitis karsinomatoza" tanısı almış idi. Ovaryum dokusunda yaygın metastazlar izlendi.

Peritoneal malign mezotelyomalarda özellikle adenokarsinom ve kadınlarda papiller seröz karsinom ile ayırımı zordur (16). Dokukimyasal tanı, tümörlerin asidik ya da nötral müsün içermeye özelliğine dayanmaktadır. Neoplastik mezotel hücreleri asid mukopolisakarit, adenokarsinom hücreleri ise nötral müsün içermektedir. Asit müsini saptamak için alcian mavisi, koloidal demir ve toluidin mavisi, nötral müsini saptamak için ise PAS, D-PAS ve müsikarmin yöntemleri kullanılmaktadır (17). Seröz epitelyal tümörler sıklıkla apikal yüzeylerinde müsün salgırlar, çoğunda intrastoplazmik müsün yoktur. Bu nedenle PAS negatif (-) olması seröz kistadenokarsinomu dışlamaz. Kendi olgumuzda da PAS negatif saptandı. İmmun dokukimyasal olarak adenokarsinomdan ayırıcı tanıda karsinoembriyonik antijen (CEA), Leu-M1 (CD15), Ber-EP4 ve B72,3 adenokarsinomlarda pozitif, kalretinin, trombo-modulin, HBME-1 mezotelyomalarda pozitifdir. Geniş spektrumlu sitokeratin (AE1/AE3) olguların %77'sinde, CK 5/6 ise %29'unda pozitifdir. Adenokarsinomlarda da sitokeratin pozitifdir (2). Epitelyal membran antijen (EMA) ve vimentin ise adenokarsinoma göre mezotelyomalarda daha çok pozitif boyanır (5,8,18,19). Kendi olgumuzda CEA, CD15 negatif, EMA, Pan-keratin ve vimentin pozitif idi.

Sonuçta dokukimyasal olarak müsünün negatif olması, immün dokukimyasal olarak sitokeratin, vimentin ve EMA'nin pozitif, CEA ile Leu-M1'in negatif olması ile mikroskopik bulguların ışığında olgumuzun "malign peritoneal mezotelyoma" olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

**Kaynaklar**

1. Ronald A, Fleming RP, Quellan GB, et al. Prospective trial for the treatment of malignant peritoneal mesothelioma. *The American Surgeon* 2001; 999-1003.
2. Mesothelioma. Cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occup and Environ* 1999; 505-513.
3. Günel Ö. Malign mezotheliyoma. XIV. Ulusal Patoloji Kongresi Özet Kitabı (11-17 Nisan, Kuşadası/İzmir). 1999; 35-39.
4. Tamir G, Sandbank J, Rubin M, Antebi E. Malignant peritoneal mesotheliyoma. *Harefuah* 1993; 16: 613-6.
5. Altaner Ş, Aktaş G, Yalçın Ö, Yalçınkaya U ve ark. Solid organ metastazlı abdominal malign mezotelyoma olgusu. *Tr Ekopatol Derg* 2000; 6: 217-220.
6. O'Neil J D, Ros P R, Storm B L, Buck J L. and Wilkinson E J. Cystic mesothelioma of the peritoneum. *Radiology* 1989; 170: 333-337.
7. Kannerstein M, and Churg J. Peritoneal mesothelioma. *Human Pathol* 1977; 8: 83-94.
8. Rosai J. Rosai J. Ed, Peritoneum, Retroperitoneum, and Related Structures. *Ackermans Surgical Pathology*. St. Louis: The CV Mosby Company. 1996; 213-2172.
9. The World Health Organisation Histological Typing of Lung Tumours. *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 123-136.
10. Hasleton PS. Immunohistochemistry of mesothelioma. *Akciğer ve Plevra Tümörleri*. 2001; 64-70.
11. Attanoos RL, Gibbs AR. Pathology of malignant mesothelioma. *Histopathology* 1997; 30: 403-18.
12. Henderson DW, Shilkin KB, Whitaker D. Reactive mesothelial hyperplasia vs mesothelioma, including mesothelioma in situ: a brief review. *Am J Clin Pathol* 1998; 110: 397-404.
13. Bhandarkar D S, Smith V J, Evans D A, and Taylor T V. Benign cystic peritoneal mesothelioma. *J of Clinic Pathol* 1993; 46: 867-868.
14. Talerma A, Montero JR, Okagaki T. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma in a 13 year-old girl. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 73-80.
15. Clement PB, Young RH, Scully RE. Malignant mesotheliomas presenting as ovarian masses. A report of nine cases, including two primary ovarian mesotheliomas. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1067-80
16. Almud 'evar Bercero E; Garc'ia-Rost'an P'erez GM, Garc'ia Bragado F, Jim'enez C. Prognostic value of high serum levels of CA-125 in malignant secretory peritoneal mesotheliomas affecting young women. A case report with differential diagnosis and review of the literature. *Histopathology* 1997; 31: 267-73.
17. Enzinger FM, Weiss SW. *Soft Tissue Tumours*. St Louis: Mosby-Year Book, Inc. 1995; 787-819.
18. Vural A, Özyayın M, Arslan A ve ark. Rutin histokimyasal yöntemlerin epitelyal mezotelyoma ve metastatik adenokarsinom ayırıcı tanısındaki yeri. *Dicle Üniv Tıp Dergisi* 1995; 22: 127-132.
19. Carella R, Deleonardi G, D'Errico A et al. Immunohistochemical panels for differentiating epithelial mesothelioma from lung adenocarcinoma: a study with logistic regression. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 43-50.

**Yazışma adresi**

Dr. Nesrin GÜRSAN  
 Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
 Patoloji Anabilim Dalı, Erzurum  
 E-mail : nesgur@hotmail.com  
 Tel : 0442 236 00 78

# Türkiye Meme Hastalıkları Bibliyografyası I-II I

## Turkish Breast Diseases Bibliography I-III

M. Şerefettin Canda

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İnciraltı-İzmir

### Özet

Bu inceleme yazısında, Doç. Dr. Ragıp Kayar tarafından hazırlanan Türkiye Meme Hastalıkları Bibliyografyası I-III özetle tanıtılmıştır. Türkiye Meme Hastalıkları Bibliyografyası 3 cilt biçiminde olup, 1933-2000 (67 yıl) dönemini içermektedir. Bu dönemdeki toplam 1915 makale (1807 makale ulusal dergide, 108 makale uluslararası dergide) bu dizinin veri tabanını oluşturmuştur.

**Ahtar s özcükle r:** Meme hastalıkları, bibliyografya, dizin, veri tabanı

### Summary

In this review, The Turkish Breast Diseases Bibliography edited by Asso. Prof. Dr. R. Kayar, is introduced. This index is composed of three volumes and includes 67 year period (1933-2000). A total of 1915 publications (1807 in national and 108 in international journals) comprise the database of this index.

**Key words:** Breast diseases, bibliography, index, database

Türkiye'de Türk Tıp Dizini'nin TÜBİTAK ve ULAKBİM tarafından gerçekleştirilmesi yakın zaman içindedir. 1996 dan bu yana, Türkiye'de yayınlanan süreli yayınlardan seçilmiş dergilerdeki Türkçe ve diğer dillerdeki araştırma makalelerinin bibliyografik verilerini içermektedir (1). Tıp dizini konusundaki çalışmalar dünyada çok öncelere dayanmaktadır ve "Index Medicus" olarak bilinmektedir. Ülkemizde ise, bu alana yardımcı olabilecek ve belirli konulara yönelik olarak yapılan, kimi öncü çalışmalar olmuştur (2-22). Bunlardan birisi de, güncel olarak "Meme Hastalıkları" konusunu ele alan ve Doç. Dr. Ragıp Kayar tarafından yapılan Türkiye Meme Hastalıkları Bibliyografyası'dır (23-25).

Bilimsel iletişimin gelişmesi, yeni çalışmalarla ilgili yerli kaynak sağlanması için, çok önemli bir temel olan dizin / indeks çalışmaları açısından, Türkiye Meme Hastalıkları Bibliyografyası da, Türk Tıbbına önemli düzeyde katkı oluşturmuştur. Amacımız Türkiye Meme Hastalıkları Bibliyografyası I-III konusunda bilgi vermektir.

### Türkiye Meme Hastalıkları Bibliyografyası I (1933/1929 - 1993)

Konu İndeksi ve Yazar İndeksi bölümlerinden oluşmuştur. Konu İndeksi için, Makale Kimlik Numarası'na (Konu kod numarası, yıl, sıra no) göre makale başlıkları sıralanmıştır. Burada ayrıca makalenin yazarları, yayınlandığı dergi ve derginin yılı, sayısı, sayfası belirtilmiştir. Yazar İndeksi bölümünde de, Yazarlar soyadına göre abc'sel sıra içinde verilmiş, ayrıca konu kodu, yılı, makale no'su belirtilmiştir.

1929-1993 yılları arasındaki Latin harfleri ile basılı Türkçe Meme Hastalıkları Kaynakları taranmıştır. Bu alanda 110 makale, 194 Kongre bildirisi, 41 Panel ve Sempozyum bildirisi, 21 dış yayın, 20 kitap yayınlandığı görülmüştür. Yazar İndeksi'nde ise 1350 yazar vardır. Konu İndeksi'ne Kongre, Sempozyum ve Panel bildirileri alınmamıştır. 64 yılı (1929-1993) kapsıyan bu süre içinde yalnız 20 kitap yazılmıştır. 1100 yerli makaleye karşılık yalnız 30 (21+9) dış yayın vardır. Eleştirel mektuplar az

sayıdadır. Yerel kaynaklar açısından bilimsel iletişim ve izlemin azlığı dikkati çekmiştir.

### Türkiye Meme Hastalıkları Bibliyografyası II (1994-1996)

Bibliyografya bölümünde 327 makale, 2 kitap ve 1 kitap bölümü yer almıştır. 327 makaleden 86'sı 1993 öncesine aittir. 1994 ve sonrasına ait makale sayısı 241'dir. Toplam 752 yazar vardır. 17 yayın yurt dışında yayınlanmıştır.

Bu kitapta Türkiye Meme Hastalıkları Atıf İndeksi (1933-1996) de bulunmaktadır. 63 yıllık yerli tıp kaynakları, 1250 ilgili makale taranarak ve yazar dışı atıflar (yazarın kendi makalesine verdiği atıf sayılmadan) dikkate alınarak hazırlanmıştır. Gelecek ile geçmiş arasında bir bağ kurmaya, yeni araştırmacılara geçmiş ile ilgili yerel bilgileri sağlamaya ve bilimsel çalışmalarda bütünlüğü gerçekleştirmeye yönelik bu çalışma, kendi alanında ülkemizdeki ilklerden birisidir.

### Türkiye Meme Hastalıkları Bibliyografyası III (1997-2000)

Türkiye Meme Hastalıkları bibliyografyası'nın III. Cildi, toplam 441 makale içermektedir. Bunların 380'i Türkçe ve 61'i de İngilizcedir. Ayrıca, bu ciltte de "Atıf Dizini" yapılmış ve 441 makale alınmıştır. Bunların değerlendirilmesinde, öncekinde olduğu gibi, yine yazarların kendi makalelerindeki atıfları dikkate alınmamıştır.

Ayrıca, Türkiye Meme Hastalıkları Bibliyografyası III'ün içerdiği, toplam 380 Türkçe makalenin, 22'sini yayınlıyan Türkiye Ekopatoloji Dergisi, Meme Hastalıkları Dergisi (98 makale) ve Türk Radyoloji Dergisi (33 makale)'nden sonra, 18 dergi içinde 3. sırada yer almıştır (25). Yine Bibliyografyanın bu sayısındaki İngilizce toplam 61 makaleden 33'ünün yayımlandığı 11 yerli dergi içinde de Türkiye Ekopatoloji Dergisi (2 makale) 6. sıradadır.

Bunun yanısıra, Türkiye Ekopatoloji Dergisi, yayınladığı 2 özel meme hastalıkları sayısı ile, gerek atıf alma, gerekse meme hastalıkları konusundaki makaleleri yayınlıyan yerli dergiler arasında üst sıralarda yer almıştır (26-28).

### Sonuçlar

- 1) Türkiye Meme Hastalıkları Bibliyografyası, III ciltten oluşan, Doç. Dr. Ragıp Kayar tarafından uzun soluklu bir çalışma sonucu ve büyük bir emek harcanarak ortaya konulmuş bilimsel anlamda değerli ve kapsamlı bir çalışmadır.
- 2) 1933-2000 yılları arasındaki 67 yıllık bir süreci içine almıştır. Toplam makale sayısı 1915 olup, bunların 1807'si yerli, 108'i de yabancı dergide yayınlanmıştır (Tablo I).
- 3) Ayrıca 1994-2000 dönemi için Atıf İndeksi yapılmıştır.
- 4) Türkiye Meme Hastalıkları Bibliyografyası, içerdiği makalelerin niteliği yönünden incelendiğinde, çoğunun derleme ve olgu sunumu olduğu görülmüştür.
- 5) Türkiye'de, Cumhuriyet Dönemi'nde, meme hastalıkları konusundaki bilimsel çalışmalara nitelik ve nicelik açılarından ışık tutması, güncel ve gelecekteki çalışmalarımızı etkilemesi açısından çok önemli bilgiler vermektedir.
- 6) Ayrıca Doç. Dr. Ragıp Kayar, bu Bibliyografya'da yer alan tüm makalelere erişim olanağı sağlayarak çok önemli bir bilimsel katkıyı da ortaya koymuştur. Bu makalelerin elektronik ortamda erişimi sağlandığında, yapılan iş daha da değer kazanacaktır.
- 7) Türkiye Meme Hastalıkları Bibliyografyası I-III'ün gerçekleşmesinde, İzmir Meme Hastalıkları Derneği'nin sağladığı destek de övgüye değer bir tutumdur. Sonuç olarak bu desteğin, örneğin elektronik ortama geçilebilmesi için, sürmesi çok önemlidir.

Tablo I. Türkiye Meme Hastalıkları Bibliyografyası I-III deki yayınların dağılımı.

Yıl	Süreç/Yıl	Makale sayısı (Türkçe)	Makale sayısı (İngilizce)	Toplam	(%)
1933/1929-1993	60	1100	30	1130	59
1994-1996	3	327	17	344	18
1997-2000	4	380	61	441	23
1933-200	67	1807	108	1915	100



**Kaynaklar**

1. Web sayfa adresi: <http://www.ulakbim.gov.tr/servisler/uvv/tip/>;  
E-posta adresi: [tip@ulakbim.gov.tr](mailto:tip@ulakbim.gov.tr)
2. Bayat AH, Özgüven Ö. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Birinci 10 yıllık Fihristi (1962-1971). İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası, 1977; 62.
3. Canda MŞ. Türkiye ekinokokozis haritası ve kaynakçası. Türkiye Ekopatoloji Dergisi 1995; 1(4-4); 59-69.
4. Erez S, Saydam O, Atalar H, Hasırıpı H. Tıbbi Onkoloji Bibliyografyası (1923-1973). İstanbul: Roche Basım Merkezi, 1974; 288.
5. Ersöz C, Zorludemir S, Varinli S. Türk Patoloji İndeksi (1970-1991). Adana: Kemal Matbaası, 1991; 374.
6. Fırat T. Türk Oftalmoloji Bibliyografyası (1949-1969). Ankara: Emel Matbaası. 1970; 401.
7. Firik F. Dirimin 50. Yıl Bibliyografyası (1925-1975). İstanbul: Dirim Matbaası. 1976; 80.
8. Günhan C. İzmir Devlet Hastanesi Mecmuası 10 Yıllık Fihristi (1963-1972). İzmir: Karınca Matbaası. 1973; 118.
9. Kazancıgil A. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Bibliyografyası (1923-1973). İstanbul: İstanbul Kağıt ve Basım İşlet. AŞ. 1973; 326.
10. Kazancıgil A, Solok V. Türk Bilimler Tarihi Bibliyografyasına dair (1850-1981). Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi 1981; 12: 235-242.
11. Kazancıgil A, Solok V. Türk Bilimler Tarihi Bibliyografyası (1850-1981). İstanbul: İstanbul Matbaası. 1981; 344.
12. Keskin E, Okur H, Zorludemir Ü, Olcay I. Türk Çocuk Cerrahisi Yayınlar İndeksi (1960-1990). Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi 1990; 70.
13. Köşlü A. Türk Deri Hastalıkları Bibliyografyası. 1976.
14. Merdivenci A. Türkiye'de Hidatik Kist Hastalığı. İstanbul: Hilal Matbaası 1976; 163.
15. Merdivenci A. Türkiye'nin Parazitolojik Yayınları I (1949-1969). İstanbul Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 1610/9, İstanbul, 1970; 324.
16. Merdivenci A. Türkiye'nin Parazitolojik Yayınları II (1970-1982). Türkiye Parazitolojik Yayınları II (1970-1982). Türkiye Parazitoloji derneği Yayınları No: 8, İzmir: Bilgehan Basımevi 1988; 105.
17. Polatoğlu A. Kuruluşunun 20. Yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Makaleler Bibliyografyası (1967-1987). İstanbul: Kırıl Matbaası 1988; 575.
18. Psikiyatri ve Psikoloji İndeksi 1990. Psikiyatri Asistanları ve Uzmanları Derneği Yayını. Ankara, 1991; 85.
19. Solok V. Türk Nefroloji ve Üroloji Bibliyografyası. İstanbul: İstanbul Matbaası 1969.
20. Taşkıran N. Cerrahi Makaleler Bibliyografyası (1894-1966). İstanbul: Son Telgraf Matbaası, 1968; 570.
21. Tüzün Y, Serdaroğlu S. Dermatoloji Yayınları Bibliyografyası (1963-1992).
22. Unat EK, Merdivenci A. Türkiye'nin Son 100 Yıllık Tıbbi Parazitolojik Bibliyografyası. İstanbul Tıp Fakültesi Yayınları No: 842/37, 1959; 72.
23. Kayar R. Türkiye Meme Hastalıkları Bibliyografyası (1933-1993). I. Cilt. İzmir Meme Hastalıkları Derneği Yayın No:1, İzmir: Duyal Basımevi, 1993; 136.
24. Kayar R. Türkiye Meme Hastalıkları Bibliyografyası (1994-1996). II. Cilt. İzmir Meme Hastalıkları Derneği Yayın No: 2, İzmir: Duyal Basımevi, 1997; 62.
25. Kayar R. Türkiye Meme Hastalıkları Bibliyografyası (1997-2000). III. Cilt. İzmir Meme Hastalıkları Derneği Yayın No:1, İzmir: Duyal Basımevi, 2000; 150.
26. Kayar R. Türkiye'de tıp dergilerinin meme hastalıkları konulu özel sayıları. Türkiye Ekopatoloji Dergisi 1999; 5 (3-4): 131-132.
27. Canda MŞ (Editör). Türkiye Ekopatoloji Dergisi 1995; 1 (1-2): 1-53.
28. Canda MŞ (Editör). Türkiye Ekopatoloji Dergisi 1999; 5 (3-4): 87-148.

**Yazışma adresi**

Prof. Dr. M. Şerefettin CANDAN  
 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı  
 İnciraltı-İzmir  
 Tel : 0232-279 22 20  
 e-posta : [serarfettin.canda@deu.edu.tr](mailto:serarfettin.canda@deu.edu.tr)