

Bir Arap Kısırakta Görülen Granüloza Hücre Tümörü Olgusu

A Case of Granulosa Cell Tumor in an Arabian Mare

İbrahim KURBAN^a,
Zeynep GÜNAY UÇMAK^b,
Mehmet Can GÜNDÜZ^b,
Aslıhan BAYKAL^b,
Kıvılcım SÖNMEZ^c,
Ayдын GÜREL^c

^aİstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü,
^bDoğum ve Jinekoloji ABD,
^cPatoloji ABD,
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Veteriner Fakültesi,
İstanbul, TÜRKİYE

Received: 11 Feb 2019

Received in revised form: 19 Mar 2019

Accepted: 21 Mar 2019

Available online: 01 Apr 2019

Correspondence:

Zeynep GÜNAY UÇMAK
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Veteriner Fakültesi,
Doğum ve Jinekoloji ABD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
zeynep.gunay@istanbul.edu.tr

ÖZET Dört kez doğum yapmış olan 13 yaşındaki Arap ırkı bir kısırak; kızgınlık belirtileri göstermeme ve aygır benzeri davranışlar sergileme nedeni ile İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Kliniğine getirildi. Rektal palpasyon ve transrektal ultrasonografik muayene neticesinde sağ ovaryumda kitle saptandı. Hemogram ve bazı biyokimyasal parametreleri değerlendirilen kısıraka, tedavi amacıyla tek taraflı ovariectomy uygulanmasına karar verildi. İnhalasyon yoluyla genel anestezi altında uygulanan operatif müdahale sonrasında, postoperatif bakım amacıyla 10 gün boyunca serum infüzyonu ve antibiyoterapi yapıldı. Ovariectomy materyali, histopatolojik inceleme amacıyla, İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalına gönderildi. Histopatoloji neticesinde, ovaryumdaki kitlenin granüloza hücre tümörü olduğu saptandı. Sonuç olarak; bu çalışmada, birçok kez doğum yapmış olan kısırakta tek taraflı granüloza hücre tümörü şekillenebileceği, bu tür vakaların ovariectomy ile başarılı bir şekilde sağaltılabileceğinin ve fertilitenin sağlanabileceğinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Granüloza hücre tümörü; ovariectomy

ABSTRACT A thirteen-year-old, Arabian breed mare which had delivered four times; was presented to Istanbul University, Faculty of Veterinary Medicine, Clinic of Obstetrics and Gynaecology with lack of oestrus signs and exhibition of stallion-like behaviour. Due to the rectal palpation and transrectal ultrasonography, a mass was detected at the right ovary. By evaluating the haemogram and some biochemical parameters, it was decided to perform unilateral ovariectomy. Following operative intervention under general anesthesia via inhalation, serum infusion and antibiotherapy were applied for ten days. The ovariectomy material was sent to Istanbul University, Faculty of Veterinary Medicine, Pathology Department for histopathological examination. According to histopathology, it was determined that the ovarian mass was granulosa cell tumor. In conclusion, it has been demonstrated that occurrence of an unilateral granulosa cell tumor in a mare with multiple labours could be possible and successfully treated with ovariectomy and fertility could be maintained with an ovary.

Keywords: Granulosa cell tumor; ovariectomy

Ovaryan neoplazmlar; yüzey epitelyal tümörler, germ hücre tümörleri ve seks kord gonadal stromal tümörler olmak üzere üç kategoride incelenmektedirler.¹ Seks kord gonadal stromal tümörler ise granüloza hücre tümörü (GHT), tekoma ve luteoma olmak üzere kendi içinde üçe ayrılmaktadır.² GHT, kısıraklarda en yaygın görülen seks kord stromal tümör tipidir.¹ Kısıraklardaki tüm tümöral vakaların %2,5'ini genital kanal tümörlerinin %85'ini oluşturmaktadır.^{3,4} Kısıraklarda GHT bakımından belirgin bir ırk yatkınlığının olmadığı, GHT görülme yaşınının 2-20 yıl arasında değiştiği (ortalama 10,6 yıl) bildirilmiştir.⁵ Bu kısıraklar üç farklı

davranışsal anomali sergilemektedirler. Bunlar; uzayan anöstrüs, sürekli veya aralıklı östrüs (nimfomani) ve aygır benzeri davranış sergilemelidir.¹ Klinik belirtiler ve rektal palpasyonun yanı sıra ultrasonografi, teşhis amacıyla kullanılan güvenilir bir metodur.⁵ Ayrıca; östradiol, progesteron, testosteron, inhibin, folikül uyarıcı hormon, lüteinleştirici hormon ve anti-Müllerian hormon gibi serum hormon değerlerinin tespiti ile endokrinolojik tanı konulması mümkündür.^{6,7} GHT; çoğunlukla benign karakterde olmasına rağmen malign olgular da mevcuttur.^{1,8} GHT görülen insanlarda retroperitoneal lenf yumrularına, köpeklerde karaciğere, kısırta abdominal lenf yumrularına, böbreklere ve adrenal bezlere metastaz şekillendiği bildirilmiştir.⁸⁻¹⁰ GHT olgularında etkilenmiş olan ovaryum, normalden çok daha büyük ve multilobuler yapıda olup, periferik veya fokal kistik alanlara sahiptir.¹¹ Tedavi olarak cerrahi müdahale ile tümörlü ovaryumun uzaklaştırılması sayesinde, hipofizer fonksiyonun yan etkilerinin kaldırılarak, foliküler gelişim ve ovülasyonun sürdürülmesi sağlanmaktadır.⁶

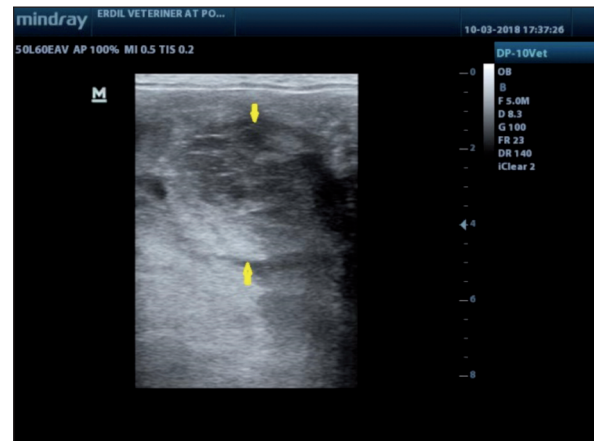
Bu çalışmada, dört kez doğum yapmış bir kısırta tek taraflı GHT olgusu ve bu olgunun sağaltımı sonrası erken dönem bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamız olgu sunumu olduğundan etik kurul onayı gerektirmemektedir. Olguda bahsedilen kısırta İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Atçılık ve At Antrenörlüğü Meslek Yüksekokuluna kayıtlı atlardan biridir. Belirtilen kısırta ovaryum tümörü saptanıp, opere edilmiştir. Bu sebeple İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi ile iş birliği içinde çalışan bu birime kayıtlı ata yapılan müdahale için herhangi bir hasta onamı vs. alınmamıştır.

OLGU SUNUMU

Kızgınlık belirtileri göstermeme ve aygır hareketi sergileme şikâyetiyle kliniğimize getirilen; 13 yaşında, dört kez doğum yapmış, 450 kg canlı ağırlığında, Arap ırkı kısırta olgumuzun materyalini oluşturmaktadır. Rektal palpasyonla

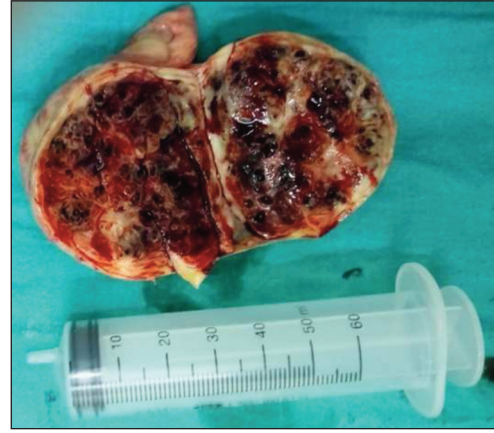
genital organların muayenesi ve jinekolojik ultrasonografik muayene neticesinde; uterusun simetrik ve normal boyutlarda olduğu, sol ovaryumun atrofik ve inaktif olduğu, sağ ovaryumun ise 11 cm çapında ve solid yapıda kitleye sahip olduğu saptandı. Ultrasonografik muayenede, sağ ovaryumdaki kitlenin sınırlarının belirgin ve multikistik bir yapıda olduğu görüldü (Resim 1). Rutin hemogram ve bazı biyokimyasal parametreleri değerlendirilen ve anestezi için uygun kan tablosuna sahip olduğu belirlenen kısırta tek taraflı ovariectomiye karar verildi (Tablo 1). Sedasyon amacıyla 1,1 mg/kg dozunda ksilazin-HCl intravenöz (iv) (Alfazyn® Egevet, Türkiye) uygulandıktan 10 dk sonra 2,2 mg/kg dozunda ketamin-HCl (iv) (Ketasol®, İnterhas, Türkiye) verildi. Daha sonra kısırta entübe edilip, inhalasyon yoluyla %3 izofluran (Forane®, Abbott, Illinois, ABD) verilerek genel anesteziye alındı. Unilateral ovariectomi ile uzaklaştırılan sağ ovaryum, histopatolojik inceleme için İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalına gönderildi (Resim 2). Makroskobik bakıda; sağ ovaryumu içine almış olan kitlenin, 11x6x5 cm boyutunda, dışının solid kapsulalı, içinin multilobuler yapıda ve bal peteği görünümünde olduğu saptandı (Resim 3). Bu kitlenin kesit yüzü içerisinde koyu kırmızı renkte, pıhtılaşmış içerik ve multikistik yapıda ovaryum dokusu izlendi. Mikroskobik inceleme neticesinde; kistleşme gösteren granüloza hücre tümörü, içeriği



RESİM 1: Sağ ovaryumdaki kitlenin ultrasonografik görüntüsü.

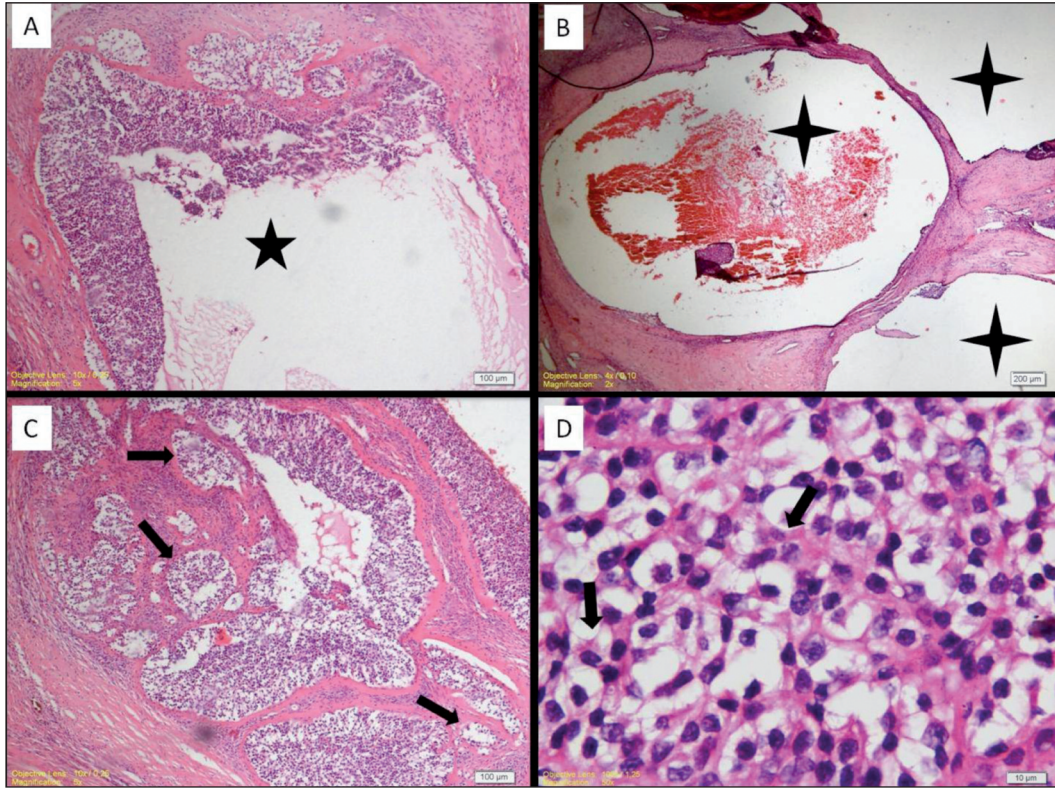
TABLO 1: Operasyon öncesi dönemde yapılan kan tahlili sonuçları.

Parametreler	Referans değerleri	Sonuçlar
RBC	6,4-10,4	7,79 M/ μ L
HCT	30-47	%34,1
HGB	10,7-16,5	12,5g/dL
MCV	41,1-52,4	43,8 fL
MCH	14,1-18,6	16 pg
MCHC	32,8-38,6	36,7 g/dL
RDW	24,6-33,3	%26,6
WBC	4,9-11,1	5,95 K/ μ L
NEU	2,5-6,9	3,59 K/ μ L
LYM	1,5-5,1	1,87 K/ μ L
MONO	0,2-0,6	0,31 K/ μ L
EOS	0,00-0,8	0,12 K/ μ L
BASO	0,00-0,10	0,06 K/ μ L
PLT	100-250	119 K/ μ L
MPV	5,6-10,4	5,5 fL
GLU	64-150	86 mg/dL
CREA	0,8-2,2	1,4 mg/dL
BUN	10-25	12 mg/dL
TP	5,6-7,9	6,3 g/dL
ALB	1,9-3,2	2,7 g/dL
GLOB	2,4-4,7	3,6 g/dL
ALT	5-50	18 U/L
ALKP	10-326	78 U/L

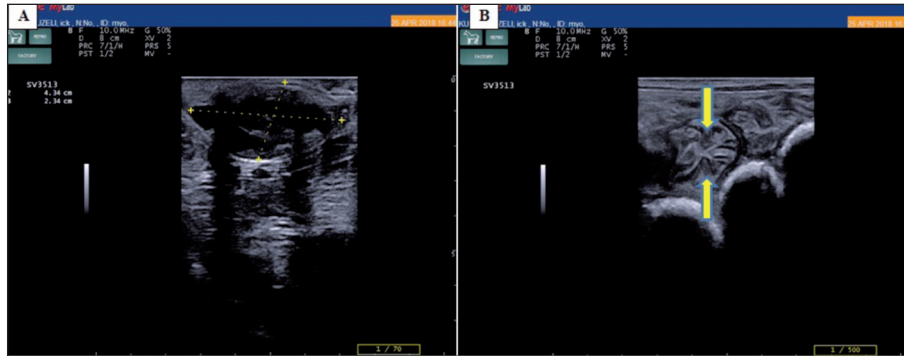
**RESİM 2:** Unilateral ovarektomi ile uzaklaştırılan tümöral kitle.**RESİM 3:** Dışı solid kapsulalı, kesit yüzü multilobuler yapıda, bal peteği görünümünde ve sağ ovaryumu içine almış olan kitle.

eritrositlerle dolu olarak izlenen multikistik oluşumlar, kuvvetli stromal doku içerisine infiltrate karakterde granüloza hücreli tümör odakları, yuvarlak-oval doğru değişen farklı morfolojilerde, yer yer sitoplazmik vakuoller izlenen atipik yapıda tümör hücreleri saptandı (Resim 4A-D). Operasyon sonrası bakım amacıyla kısrağa 10 gün süreyle %0,9 NaCl izotonik serum (30 mg/kg, iv) (Polifleks®, Polifarma, Türkiye), prokain penisilin G (1 mL/20 kg, im) (Penoksal®, Vilsan Türkiye), gentamisin sülfat (4 mg/kg, iv) (Gentavet®, Vetaş, Türkiye), fluniksin meglumin (1,1 mg/kg, iv) (Fluvil®, Vilsan Türkiye), B₁ ve B₆ vitamini (20 mL/gün, im) (Nervit®, Vetaş, Türkiye), B₁₂ vitamini (20 mL/gün, im) (Butofan®, Bavet, Türkiye), ranitidin (5 mg/kg/gün, BID, po) (Ranitab tablet®, Deva, Türkiye), sukralfat (4 g/mL/gün, BID, po) (Antepsin süspansiyon®, Bilim İlaç, Türkiye) uygulandı.

Jinekolojik ultrasonografik muayene sonucunda, operasyon sonrası ikinci ayda 3 cm çapında ölçülen sol ovaryumun inaktif olduğu saptandı. Operasyon sonrası üçüncü ayda yapılan ultrasonografik muayene neticesinde; sol ovaryumun multifoliküler yapıda ve 4,34x2,34 cm çapında, uterusun ödemli olduğu belirlendi (Resim 5A,B). Operasyon sonrası 13. ayda yapılan ultrasonografik muayene neticesinde uterus çapı 1,78x2,97 cm olarak ölçüldü ve ovaryum üzerinde 18,7 mm çapında folikül saptandı.



RESİM 4: (A) Kistleşme gösteren granüloza hücre tümörü (yıldız). (B) İçerisi eritrositlerle dolu olarak izlenen multistikistik oluşumlar (yıldız). (C) Kuvvetli stromal doku içerisine infiltre karakterde granüloza hücreli tümör odakları (ok). (D) Yuvarlaktan-ovalara doğru değişen değişik morfolojilerde, yer yer sitoplazmik vakuoller izlenen (ok) atipik yapıda tümör hücreleri.



RESİM 5: (A) Postoperatif üçüncü ayda sol ovaryumda foliküler gelişimin ve (B) uterus kesitinin ultrasonografik görüntüsü.

TARTIŞMA

GHT'nin genellikle orta yaşta kısıraklarda görüldüğünün bildirilmesi, sunulan vaka ile uyumlu olmasına rağmen neonatlarda, yaşlılarda ve bir yaşındaki kısıraklarda da granüloza hücre tümörüne rastlanabileceği bildirilmiştir.^{5,12-15}

GHT'lerin gebelik sırasında veya gebeliği takiben şekillendiği konusunda kesin bir bilgi bulunmamakla birlikte; Meagher ve ark., granüloza hücre tümörlü 78 kısırağın ikisinde postpartum dönemde GHT teşhis etmişlerdir.¹⁶ Araştırmacılarla uyumlu olarak, sunulan vakada, dört kez doğum yapmış olan kısırakta GHT şekillenmiş olup, birçok

kez doğum yapmış olan kısrakların GHT insidansı açısından takip edilmesinin önemli olabileceği düşünülmektedir.

GHT genellikle tek taraflı olarak gelişmektedir ve diğer taraftaki ovaryum küçük ve inaktiftir.¹⁶ Sunulan olguda görülen semptomlardan biri, kısrağın kızgınlık göstermemesidir. Rektal palpasyon ile ovaryumların muayenesinden sonra araştırmacılarla uyumlu olarak teşhis amacıyla transrektal ultrasonografi kullanılarak, GHT olan ovaryum dokusunun solid bir kapsülle çevrili multikistik bir yapıda olduğu, diğer ovaryumun ise küçük ve foliküler bakımından inaktif olduğu gözlenmiştir.^{5,15} GHT olan kısraklarda ovarektomi en hızlı ve uzun süreli netice sağlayan bir tedavi metodudur.¹¹ Araştırmacılarla uyumlu olarak, sunulan vakada, kısa sürede en etkili tedaviyi uygulamak amacıyla cerrahi yöntem seçilmiş olup, unilateral ovarektomi yapılmıştır.¹¹ Sunulan vakada, Sherlock ve ark.nın çalışmasından farklı olarak, makroskobik bakıda tümöral yapının dış yüzeyinin multilobuler yapının aksine solid yapıda olmasına rağmen, kesit yüzeyinin bal peteği görünümünde ve multikistik yapıda olduğu saptanmıştır.¹¹

GHT olgularında, neoplastik ovaryum ovarektomi ile uzaklaştırıldıktan ortalama 8,5 ay sonra, diğer ovaryumun normal östrüs fonksiyonuna geri döndüğü ve bu kısraklarda, operasyondan yaklaşık 1 yıl sonra gebelik şekillendiği Sherlock ve ark. tarafından bildirilmiştir.¹¹ Sunulan vakada, operasyon sonrası ikinci ayda kontralateral ovaryumun 3 cm çapında ölçülmesi ve dolayısıyla inaktif olması ovaryan aktivite takibinin devam ettirilmesi gerektiğini göstermektedir. Postoperatif üçüncü ayda ovaryumda foliküler gelişim başlayarak, sol

ovaryumun 4,34x2,34 cm boyutuna ulaşması ve uterus kesitinin tipik araba tekeri görüntüsünde ve ödemli olması, araştırmacıların bildirişi ile uyumlu olarak unilateral ovarektomi sonrası fertilitenin şekillenebileceğini doğrular niteliktedir.

Sonuç olarak, birçok kez doğum yapmış olan kısrağa görülen GHT olgusu ovarektomi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Ayrıca, operasyon sonrası dönemde transrektal ultrasonografik muayene ile kısrakların ovaryan aktivite yönünden takibinin yapılmasının faydalı olacağı sonucuna varılmıştır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: İbrahim Kurban, Mehmet Can Gündüz; **Tasarım:** İbrahim Kurban, Mehmet Can Gündüz; **Denetleme/ Danışmanlık:** Aydın Gürez, Kıvılcım Sönmez; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** İbrahim Kurban, Zeynep Günay Uçmak; **Analiz ve/veya Yorum:** Zeynep Günay Uçmak, Aslıhan Baykal; **Kaynak Taraması:** Zeynep Günay Uçmak, Aslıhan Baykal; **Makalenin Yazımı:** İbrahim Kurban, Zeynep Günay Uçmak; **Eleştirel İnceleme:** Mehmet Can Gündüz; **Malzemeler:** İbrahim Kurban.

KAYNAKLAR

1. Nielsen SW, Moulton JE. Tumors of the ovary. In: Moulton JE, ed. *Tumors in Domestic Animals*. 3rd ed. Berkeley, CA: University of California Press; 1990. p.504-7.
2. Nielsen SW, Misdorp W, McEntee K. Tumors of the ovary. *Bull World Health Organ*. 1976;53(2-3):203-15.
3. McCue PM. Neoplasia of the female reproductive tract. *Vet Clin North Am Equine Pract*. 1998;14(3):505-15. [[Crossref](#)]
4. Sundberg JP, Burnstein T, Page EH, Kirkham WW, Robinson FR. Neoplasms of equidae. *J Am Vet Med Assoc*. 1977;170(2):150-2.
5. Hinrichs K, Hunt PR. Ultrasound as an aid to diagnosis of granulosa cell tumour in the mare. *Equine Vet J*. 1990;22(2):99-103. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
6. McCue PM, Roser JF, Munro CJ, Liu IK, Lasley BL. Granulosa cell tumors of the equine ovary. *Vet Clin North Am Equine Pract*. 2006;22(3):799-817. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
7. Almeida J, Ball BA, Conley AJ, Place NJ, Liu IK, Scholtz EL, et al. Biological and clinical significance of anti-Müllerian hormone determination in blood serum of the mare. *Theriogenology*. 2011;76(8):1393-403. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Patrick DJ, Kiupel M, Gerber V, Carr EA. Malignant granulosa-theca cell tumor in a two-year-old Miniature Horse. *J Vet Diagn Invest*. 2003;15(1):60-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
9. Kuru O, Boyraz G, Uçkan H, Ertürk A, Gültekin M, Özgül N, et al. Retroperitoneal nodal metastasis in primary adult type granulosa cell tumor of the ovary: can routine lymphadenectomy be omitted? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;219:70-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Margolin KA, Pak HY, Esensten ML, Doroshov JH. Hepatic metastasis in granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer*. 1985;56(3):691-5. [[Crossref](#)]
11. Sherlock CE, Lott-Ellis K, Bergren A, Withers JM, Fewes D, Mair TS. Granulosa cell tumours in the mare: a review of 52 cases. *Equine Vet Educ*. 2016;28(2):75-82. [[Crossref](#)]
12. Hultgren BD, Zack PM, Pearson EG, Kaneps AJ. Juvenile granulosa cell tumour in an equine weanling. *J Comp Pathol*. 1987;97(2):137-42. [[Crossref](#)]
13. Charman RE, McKinnon AO. A granulosa-theca cell tumour in a 15-month-old thoroughbred filly. *Aust Vet J*. 2007;85(3):124-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Green SL, Specht TE, Dowling SC, Nixon AJ, Wilson JH, Carrick JB. Hemoperitoneum caused by rupture of a juvenile granulosa cell tumor in an equine neonate. *J Am Vet Med Assoc*. 1988;193(11):1417-9.
15. Rambags BP, Stout TA, Rijkenhuizen AB. Ovarian granulosa cell tumours adherent to other abdominal organs; surgical removal from 2 warmblood mares. *Equine Vet J*. 2003;35(6):627-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Meagher DM, Wheat JD, Hughes JP, Stabenfeldt GH, Harris BA. Granulosa cell tumors in mares- a review of 78 cases. *Proc Am Assoc Equine Pract*. 1977;23:133-43.