

ZEYNEP KAMİL

Cilt: 33 Sayı: 2 Yıl: 2002

ISSN: 1300-7971

TIP BÜLTENİ

Jinekoloji & Obstetrik,
Pediatri Klinikleri



Editör
Dr. Sadiye Eren

Yard. Editör ve Dergi Sekreteri
Doç. Dr. Selçuk Özden

ZEYNEP KAMİL MEDICAL BULLETIN

Clinics of Gynecology & Obstetrics, Pediatrics

Zeynep Kamil Ana ve Çocuk Sağlığını Koruma Derneğinin yayın organıdır.

ZEYNEP KAMİL TIP BÜLTENİ

Jinekoloji&Obstetrik&Pediatri Klinikleri

ZEYNEP KAMİL MEDICAL BULLETIN

Clinics of Gynecology&Obstetrics&Pediatrics

CİLT: 33

YIL: 2002

SAYI:2

ISSN:1300-7971

EDİTÖR

Op. Dr. Sadiye EREN

YARDIMCI EDİTÖR ve SEKRETER

Doç. Dr. Selçuk Özden

YAYIN KURULU

Dr. Abdulkadir Bozaykut
Doç. Dr. Ateş Karateke

Doç. Dr. Aysu Say
Doç. Dr. Cem Fıçıcıoğlu

Doç.Dr. Özay Oral
Op.Dr.VedatDayıçioğlu

Dr. Savaş İnan

BİLİMSEL KURUL

Maternal&Fetal Tıp
Op.Dr. Yavuz Tahsin Ayanoğlu
Prof. Dr. Kılıç Aydınlı
Prof. Dr. İskender Baser
Prof. Dr. Nejat Ceyhan
Prof. Dr. Fatih Durmuşoğlu
Prof. Dr. Hayri Ermiş
Prof. Dr. Zehra Kavak
Doç.Dr. Tamer Mungan
Prof. Dr. Rıza Madazlı
Prof. Dr. Vildan Ocak
Prof. Dr. Fahri Öçer
Doç.Dr. Necdet Süer
Prof. Dr. Cihat Şen
Prof. Dr. Turgay Şener
Op. Dr. Mehmet Uludoğan
Op. Dr. Fehmi Yazıcıoğlu
Prof. Dr. Atıl Yüksel
İnfertilite&Endokrinoloji
Prof. Dr. Tarık Altınok
Doç.Dr. Erkut Attar

Prof. Dr. Erdoğan Ertüngealp
Prof. Dr. Timur Gürkan
Prof. Dr. Hikmet Hassa
Doç.Dr. A.Zeki Işık
Prof. Dr. Mehmet İdil
Doç.Dr. Engin Oral
Prof. Dr. Esat Orhon
Doç.Dr. Kadir Savan
Prof. Dr. Hasan Serdaroğlu
Prof. Dr. Hakan Seyisoğlu
Prof. Dr. Sezai Şahmay
Op.Dr.A. İsmet Tekirdağ
Doç. Dr. Cem Turan
Doç. Dr. Can Tüfekçi
Prof. Dr. Y. Ziya Yergök
Jinekolojik Onkoloji
Prof. Dr. Ali Ayhan
Prof. Dr. Ergin Bengisu
Prof. Dr. Sinan Berkman
Prof. Dr. Haldun Güner
Prof. Dr. Derin Kösebay

Op. Dr. Gültekin Köse
Prof. Dr. Umur Kuyumcuoğlu
Prof. Dr. Nil Molinas Mandel
Prof. Dr. Sakıp Pekin
Prof. Dr. Sinan Özalp
Prof. Dr. Demir Özbaşar
Doç. Dr. Orhan Ünal
Prof. Dr. İzzet Yücesoy
Ürojinekoloji
Doç. Dr. Fuat Demirci
Prof.Dr. İsmail Mete İtil
Prof. Dr. Bülent Traş
Prof. Dr. Önay Yalçın
Çocuk Hastalıkları
Prof.Dr. Betül Acunaş
Doç. Dr. Ömer Ceran
Doç.Dr. Nurperi Gazioğlu
Prof. Dr. Ayşe Öner
Prof. Dr. Özer Pala
Prof.Dr. Nuran Salman
Doç. Dr. Nedim Samancı

Doç.Dr. Nazan Sarper
Doç.Dr. Ayça Vitriuel
Dr. Feyza Yıldız
Doç.Dr. Yüksel Yılmaz
Çocuk cerrahisi
Prof. Dr. Ali Avanoğlu
Doç. Dr. Sinan Celayir
Doç. Dr. Özden Çakmak
Prof. Dr. Alaaddin Çelik
Op. Dr. Şeref Etker
Op. Dr. Osman Pektaş
Op. Dr. Mehmet Yalçın
Patoloji
Doç.Dr. Dilaver Demirel
Prof. Dr. Rıdvan İlhan
Prof. Dr. Sevgi Küllü
Prof.Dr. Nafi Oruç
Prof.Dr. Sıtkı Tuzlalı
Doç.Dr. Ekrem Yavuz

Zeynep Kamil Tıp Bülteni, Zeynep Kamil Ana ve Çocuk Sağlığını Koruma Derneği'nin yayın organıdır.

Her yıl 3 ayda bir olmak üzere (Ocak-Nisan-Temmuz-Ekim) 4 sayı yayınlanır.

Sahibi ve Yazı İşleri Müdürü: Dr. Sadiye Eren

Adres: Zeynep Kamil Hastanesi, Üsküdar, İstanbul

Tel: 0216- 3910680 *Fax:* 0216-3439251

Zeynep Kamil Tıp Bülteninde yayınlanan yazılar resim, şekil ve tablolar Bülten yazı işleri müdürlüğünden izin alınmadan kısmen veya tamamen herhangi bir vasıta ile basılamaz ve çoğaltılamaz, ancak bilimsel amaçlarla kaynak göstermek kaydıyla alıntı yapılabilir. Dergimizde yayınlanan yazı, şekil ve resimlerden yazarlar, ilan ve reklamlardan firmalar sorumludur.

ZEYNEP KAMIL TIP BÜLTENİ

MAKALE YAZIM KURALLARI

Zeynep Kamil Tıp Bülteni-Jinekoloji-Obstetrik-Pediatri Klinikleri yılda 4 sayı olmak üzere 3 ayda bir Ocak-Nisan-Temmuz ve Ekim aylarında) yayınlanır. Derginin yayım dili **Türkçe ve İngilizcedir.**

Jinekoloji-obstetrik ve pediatri ve pediatrik cerrahi ile ilgili klinik ve laboratuvar araştırma yazıları, olgu sunumları, derlemeler ve kongre ve mezuniyet sonrası eğitim kursu tebliğleri yayınlanır. Yayın kurallarına uygunluğu dergi editörü ve yayın kurulunca değerlendirildikten sonra tüm çalışmalar bilimsel içeriğinin değerlendirilmesi ve eleştirilmesi amacı ile iki ayrı hakeme gönderilir. Hakemlerin eleştirileri doğrultusunda düzeltilip yayımlandıktan sonra çalışmanın her türlü yayım hakkı Zeynep Kamil Ana ve Çocuk Sağlığını Koruma Derneği'ne aittir.

Yazıların etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazılar **3 kopya** olarak gönderilmelidir. Yazı, A4 beyaz dosya kağıdının tek tarafına, 12 punto, 2 aralıklı ve kağıdın kenarlarından 2.5 cm boşluk kalacak şekilde hazırlanmalıdır.

Her sayfa, sayfanın sağ üst kısmına gelecek şekilde numaralandırılmalıdır.

Her yazı için bir adet etiketlenmiş floppy disk kaydı gönderilmesi zorunludur.

Klinik ve laboratuvar araştırma yazıları ve derlemeler 15 sayfayı, olgu sunumları 5 sayfayı geçmemelidir.

Yazı şu bölümleri içermelidir:

1) Kontrol formu: Bu form yazarlar tarafından gönderilecek yazı kontrol edilerek doldurulmalıdır. Bu form yazarların her biri tarafından imzalanmalıdır.

2) Ön sayfa: Yazının başlığı, yazarların adı-soyadı, ünvanları, çalışmanın yapıldığı kurum ve yazışma yapılacak yazarın adı-soyadı, adresi, telefonu ve varsa faks numarası ve e-mail adresi belirtilmelidir. Yazı tebliğ edilmiş ise, tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir. Çalışmayı destekleyen kuruluş varsa belirtilmelidir.

3) Özetler (Türkçe ve İngilizce): Amaç, materyal ve metod, bulgular ve sonuç, anahtar kelimeler (Objective, material-methods, results and conclusion, key words) bölümleri içermelidir. Özet yazının tamamını anlatacak şekilde düzenlenmeli ve 200 kelimeyi geçmemelidir. Anahtar kelime sayısı 4 den fazla olmamalıdır.

4) Giriş: Çalışmanın amacı ve ana hatları açık olarak belirtilir.

5) Materyal ve Metod: Çalışmada kullanılan gereç, klinik laboratuvar ve istatistik yöntemler belirtilir.

6) Bulgular: Klinik ve laboratuvar araştırmalarında elde edilen sonuç ayrıntılı olarak literatür ışığında değerlendirilir.

7) Tartışma: Çalışma güncel kaynaklar ışığında tartışılmalı, tablo ve grafik olarak verilen verilerin tekrarlanmasına dikkat edilmelidir.

8) Sonuç: Çalışmadan çıkarılan sonuç ve klinik önemi vurgulanır.

9) Kaynaklar: Yazıda kullanıldığı sıra ile numaralanır, sıraları metin içinde uygun yerde parantez içinde belirtilmelidir. **Olabildiğince yerli kaynaklardan da yararlanmaya özen gösterilmelidir (Yerli kaynaklar için Tübitak Türk Tıp Dizini'nden faydalanılabilir).** Dergi isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmalıdır. Altı veya daha fazla yazar olduğu zaman yazarların hepsi, altıdan fazla yazar olduğu zaman ilk altı yazar ismi ve ark. (et al.) kısaltması yapılmalıdır.

10) Kaynakların yazım örnekleri:

***Makale için:** Wiskind AK, Miller KF, Wall LL. One hundred unstable bladders. Obstet Gynecol 1994; 83:108-112.

***Tek yazarlı kitaptan alıntı için:** Orr JW, Shingleton HM. Complications in gynecologic surgery prevention, recognition and management. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1954: 52-82.

***Çok yazarlı Kitaptan alınan bir bölüm için:** Thomas J. Garite. Premature rupture of membranes. In: Creasy RK, Resnik R., eds. Maternal-Fetal Medicine. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999: 644-658.

11) Tablolar, Şekiller, Resimler ve alt yazıları:

Tablolar ayrı sayfalarda, kısa bir başlık içerecek şekilde ve yazıda bahsediliş sırasına göre numaralandırılarak hazırlanmalıdır. Tablo numaraları metin içinde mutlaka kullanılmalıdır.

Şekiller profesyonel olarak çizilmeli veya fotoğrafı çekilmeli, bunun dışındaki şekil, röntgen ve benzeri materyalin parlak siyah-beyaz fotoğrafı ayrı bir zarfa konularak gönderilmelidir. Açıklamalara ve başlıklara resim alt yazılarında yer verilmeli, resim içerisinde belirtilmemelidir.

Her şekil ve resmin arkasında şekil numarası, yazar ismi ve şeklin üst tarafını belirten etiket bulunmalıdır. Daha önceden basılmış bir resim kullanılıyor ise özgün kaynak belirtilmeli ve yazar veya yayıncısından izin alınmış olmalıdır.

Olgu sunumları: Olgu sunumları katkı sağlayıcı ve eğitici olmalıdır. Materyal ve metod, bulgular bölümü yerine olgu sunumu yapılmalıdır.

Derlemeler: en son yenilikleri kapsamalı ve konu ile ilgili tecrübe ve araştırmaları olan yazarlarca tecrübelerine dayalı olarak yazılmalıdır. Konu ile ilgili çalışmacılarca editörün talebi olduğu zaman hazırlanır. Özel talep olmaksızın bu tip yazı gönderilmemelidir.

Editöre mektup: Editöre çeşitli konularda, dergide yayınlanan yazılar ile ilgili mektuplar yazılabilir ve yazarlarınca cevaplandırılması istenebilir. Bu yazı ve cevapların yayınlanıp yayınlanmaması konusunda editör bağımsızdır.

Yazıların gönderileceği adres:

Doç. Dr. Selçuk Özden

Zeynep Kamil Tıp Bülteni

Jinekoloji-Obstetrik-Pediatri Klinikleri

Zeynep Kamil Hastanesi, Üsküdar, İstanbul.

ZEYNEP KAMİL TIP BÜLTENİ
Jinekoloji&Obstetrik- Pediatri Klinikleri
KONTROL FORMU

- Gönderilen yazı ön sayfa, özet, (Türkçe ve İngilizce), metin, tartışma, sonuç, kaynaklar, tablolar, şekiller ve alt yazıların herbiri A4 kağıtlarda olacak şekilde 3 kopya olarak (herbiri ayrı naylon poşet içinde ve zimba, ataç kullanılmadan) gönderildi.
- Yazımız, A4 beyaz dosya kağıdının tek tarafına, 12 punto, 2 aralıklı ve kağıdın kenarlarından 2.5 cm boşluk kalacak şekilde hazırlandı.
- Olgu sunumu olan yazımızda materyal ve metod, bulgular bölümü yerine olgu sunumu yapıldı.

Disket kaydı:

- Çalışmayı içeren 1 adet floppy disk gönderildi.
- Disk etiketlenerek üzerine yazım için kullanılan program, ilk yazarın adı, makalenin başlığı yazıldı.

Yazı ile ilgili hakların aktarımı:

- Yazımız Zeynep Kamil Tıp Bülteni-Jinekoloji-Obstetrik- Pediatri Kliniklerinde yayınlandıktan sonra yazı ile ilgili tüm haklarımızı Zeynep Kamil Ana Çocuk sağlığını Koruma Derneğine devretmeyi kabul ediyoruz.
- Zeynep Kamil Tıp Bülteni-Jinekoloji-Obstetrik-Pediatri Klinikleri'nde yayınlanmak üzere gönderdiğimiz çalışma daha önce hiçbir yerde yayınlanmamıştır ve yayın için başka bir yere gönderilmemiştir
- Çalışmamız ile ilgili hakem rapor sonuçları alınana kadar çalışmamızı yurt içi veya yurtdışında yayınlanan bir başka dergiye göndermeyeceğiz.
- Aşağıda adı ve imzası yer alan yazarlar yazı ile ilgili her türlü etik bilimsel sorumluluğu kabul ediyoruz.

Yazar adı

İmza

Tarih

.....
.....
.....
.....
.....

.....
.....
.....
.....
.....

.....
.....
.....
.....
.....

İÇİNDEKİLER
OBSTETRİK & JİNEKOLOJİ KLİNİKLERİ
KLİNİK ÇALIŞMALAR

- 1- **Tayfun Kutlu, Toygun Başaran, Cem Fıçıcıoğlu.** Yardımcı Üreme Tekniklerinde Eksojen hCG Uygulama Günü E2 Düzeyinin Prognostik Değeri.
- 2- **Ebru Çoğendez, Bülent Tandoğan, İlhan Şanverdi, Hüseyin Arık, Özay Oral.** Ağır Preeklampitik-Eklampitik Gebelerde Perinatal Morbidite ve Mortalitenin Değerlendirilmesi.
- 3- **Önder Koç, Sema Zergeroğlu, Turgut Var, Leyla Mollamahmutoğlu, Ümit Bilge.** Endometriomalı Olgularda Histopatolojik ve Klinik Korelasyonun Değerlendirilmesi.
- 4- **Nuran Can Güleş, Banu Çaylarbaşı, Özay Oral, Semih Tuğrul.** Erken Doğum Tehdidi Olgularında Ritodrin ile İdame Oral Tokolitik Tedavinin Etkinliği
- 5- **Kenan Sofuoğlu, M.Nuri Delikara, Selçuk Özden, Gazi Yıldırım, Toygun Başaran, Mehmet Güçlü.** IVF-ET Sikluslarında Ovaryen Stimulasyon İçin Rekombinant Folikül Stimulan Hormon ve Human Menopozal Gonadotropin Kullanımının Sonuçlar Üzerine Etkisi.

DERLEMELER

- 6- **Cem Fıçıcıoğlu, Ebru Çoğendez.** Laparoskopik Salpingo-Ovariolizis.
- 7- **Ateş Karateke, Gazi Yıldırım.** Servikal Kanser Tedavisinde Kemoradyasyon.
- 8- **Ateş Karateke, Berna Haliloğlu** Jinekoloji ve Obstetrikte Tromboembolizm

OLGU SUNUMLARI

- 9- **Cemalettin Özarpacı, Leyla Altıntaş, Bülent Tandoğan, Selçuk Özden.** Sezaryen Sonrası Postoperatif Akciğer Atelektazisi: Olgu Sunumu.
- 10- **Hakan PEKER, Toygun BAŞARAN, Kadriye ZEHİR,** Ruptüre Rudimenter Horn Gebelik: Olgu Sunumu

ÇOCUK HASTALIKLARI KLİNİKLERİ

KLİNİK ÇALIŞMALAR

- 1- **Emine Kavas, Feray Güven, Recep Kavas, Nilgün Gökyayla, Nazan Erbil, Aysu Say.** Neonatal Sepsis Tanısında IL-6'nın Değerli.

DERLEMELER

- 2- **Abdülkadir Bozaykut.** Yenidoğan Konvülziyonları.

OLGU SUNUMLARI

- 3- **Feray Güven, Emine Kavas, Recep Kavas, Nilgün Gökyayla, Nazan Erbil, Aysu Say.** Pulmoner Kapak Yokluğu İle Birlikte Olan Fallot Tetralojili Bir Olgu.
- 4- **Feray Güven, Emine Kavas, Recep Kavas, Nilgün Gökyayla, Nazan Erbil, Aysu Say** Pulmoner Kapak Yokluğu İle Birlikte Olan Fallot Tetralojili Bir Olgu
- 5- **Gülşah Güven, Abdülkadir Bozaykut, Lale Pulat Seren, Demet Oğuz, Serap Karaman** Crigler-Hajjar Tip 1 Sendromuna Bağlı uzamış Unkonjuge Hiperbilirubinemi: Olgu Sunumu

OBSTETRİK & JİNEKOLOJİ
KLİNİKLERİ

Yardımcı Üreme Tekniklerinde Eksojen hCG Uygulama Günü E2 Düzeyinin Prognostik Değeri

Tayfun Kutlu*, Toygun Başaran**, Cem Fıçıoğlu***

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Yazışma adresi: Tayfun Kutlu, Selimiye, Kavak İskele Cad. 16/7 Üsküdar İstanbul

Tel: 0 216 310 95 33

* Uzman Dr, ** Asistan Dr, *** Klinik Şefi, Doç Dr

ÖZET

Amaç: Yardımcı üreme teknikleri ile tedavi programına alınan olguların takibi ve tedavinin yönlendirilmesinde eksojen hCG uygulama günü E2 düzeyinin tedavi beklentileri konusunda etkinliğinin araştırılması.

Materyel Metod: Çalışma Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezi'nde tedaviye alınan 73 hastayı içermektedir. Tedavi protokolü olarak uzun protokol GnRH analogu, ardından rFSH ile kontrollü over hiperstimülasyonu uygulandı. Eksojen hCG uygulama günü E2 düzeyinin toplanan oosit, fertilizasyon ve gebelik ile ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Çalışma grubumuzun yaş ortalaması 32.3 ± 4.6 , infertilite süresi 8.4 ± 4.3 yıl, 3. gün FSH 6.8 ± 3.9 mIU/ml, LH 4.5 ± 3.1 mIU/ml, E2 50.2 ± 43.4 pg/ml, hCG günü E2 1723.7 ± 1115.6 pg/ml olarak bulundu. Toplanan oosit sayısı 8.3 ± 5.1 , fertilize oosit sayısı 4.5 ± 3.5 idi. HCG günü E2 düzeyinin toplanan oosit (r: 0.587) ve fertilize olan oosit sayısı (r: 0.423) ile korele olduğu ($p < 0.01$), fertilizasyon olan grupta hCG günü E2 düzeyinin istatistiksel anlamda yüksek olduğu ($1858 \pm 1121 / 781 \pm 404$ pg/ml) bulundu.

Sonuç: hCG uygulama gününde ölçülen E2 düzeyinin toplanan ve fertilize olan oosit sayısı ile korele olması ve fertilizasyon olan olgularda E2'nin anlamlı düzeyde yüksek olması uygun düzeyde E2 mevcudiyetinin tedavinin başarısı açısından gerekli olduğunu göstermektedir. Yeterli düzey ve sürede yapılacak gonadotropin ile kontrollü over hiperstimülasyona cevaben ulaşılan E2 düzeyi hem tedavi protokolünün etkinliğini hem de sonuç ve başarı için beklentileri değerlendirmekte yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: hCG, E2, fertilizasyon, oosit

SUMMARY: The prognostic value of estradiol level on the exogenous hCG day in assisted reproductive technology cycles

Objective: To study the efficacy of the measurement of E2 levels, at the time of exogenous hCG administration, for follow up in cases receiving assisted reproductive technical treatment.

Materials and Methods: Seventy-three patients who applied to Zeynep Kamil Women and Children's Diseases Education and Research Hospital, Assisted Reproductive Technologies Clinic, were studied. Treatment consisted of a long protocol with GnRH analogue, followed by controlled ovarian hyperstimulation with rFSH. The relationships between E2 levels on the exogenous hCG administration day and the number of oocytes retrieved, fertilization and pregnancy rates were evaluated.

Results: The mean age of the study group was 32.3 ± 4.6 years, duration of infertility was 8.4 ± 4.3 years, Day 3 FSH was 6.8 ± 3.9 mIU/ml, LH was 4.5 ± 3.1 mIU/ml, E2 was 50.2 ± 43.4 pg/ml, and E2 on the day of hCG was 1723.7 ± 1115.6 pg/ml. The mean number of oocytes retrieved was 8.3 ± 5.1 , number of fertilized oocytes was 4.5 ± 3.5 . It was found that E2 levels on the day of hCG was correlated with the number oocytes retrieved (r=0.587, $p < 0.01$), and with the number of fertilized oocytes (r=0.423, $p < 0.01$). E2 levels on the day of hCG administration was statistically significantly higher in the group of women in whom fertilization was achieved (1858 ± 1121 pg/ml vs 781 ± 404 pg/ml).

Discussion: The correlation of E2 levels on the day of hCG administration with the number of oocytes retrieved, and the significantly higher levels of the group in which fertilization was achieved, suggest that an appropriate level of E2 is required for successful treatment. E2 levels reached by controlled ovarian hyperstimulation with sufficient dosage and duration of gonadotropins will increase the efficacy of the treatment protocol and obtain results that fulfill the expectations.

Keywords: hCG, E2, fertilization, oocyte.

GİRİŞ

Tüp bebek merkezlerine başvuran hastalara uygulanan tedavinin seyrinin ve beklentilerimizin düzeyinin belirlenmesinde, tedavinin yönlendirmesinde bize yardımcı olacak belirleyici öneme sahip ölçüm ve değerlere ihtiyacımız vardır. Bunun için sürekli olarak konuyla ilgili yeni çalışmalar yapılmaktadır. Tüp bebekte başarı optimal düzeyde uygulanan ovaryan stimülasyon protokolüne bağlıdır. Hedef iyi kalite oosit, embriyo ve minimal medikal komplikasyondur. Bunu sağlayabilmek için ovaryan cevabı ve endokrin durumu yansıtan belirleyici değeri olan tetkikler ve değerler araştırılmaktadır. Özellikle ovaryan cevap için bir çok çalışma yapılmaktadır(1,2). Günümüzde çeşitli tetkikler ile, uygulanan ekzojen genadotropin stimülasyonuna karşı ovaryan cevap, toplanan oositin kalitesi, sayısı ve fertilizasyon işlemi sonrası elde edilen embriyonun kalite, implantasyon ve gebelik oranı belirlenebilmektedir (1,3). Bir çok ovulasyon indüksiyon protokolleri seri halde serum estradiol düzeylerinin ölçümünü içermektedir(4). Yapılan çalışmalarda FSH, E2 ve 3.gün İnhibin B düzeyi over rezervinin değerlendirmesi ve yorumlanmasında değerli bulunmuş ve protokollere dahil edilmiştir (5,6). Ultrasonografik muayenede over morfolojisi, stimülasyon öncesi antral folikül sayısı ve over volüm ölçümünün belirleyici değerlere sahip olduğu, Doppler ultrasonografik incelemede ise uterin ve intraovaryan arterlerde düşük vasküler resistansın ovaryan cevap ile pozitif korelasyonu gösterdiği bildirilmiştir (7,8,9). Bizim bu çalışmadaki amacımız, yardımcı üreme teknikleri uygulanan hastalarda kontrollü over hiperstimülasyonu sırasında, ekzojen hCG uygulama günü tesbit edilen E2 düzeyinin toplanan oosit sayısını, fertilizasyon ve gebelik ile ilişkisini değerlendirmektir.

MATERYAL METOD

Çalışmamıza Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Merkezine, Ocak 2001-Ocak 2002 tarihleri arası başvuran ve ICSI programına alınan, 73 olgu dahil edilmiştir. Çalışmamızda hastaların genel fizik ve jinekolojik muayeneleri yapıldıktan sonra bazal hormonal değerlendirme amacıyla menstrüel siklusun 3. günü FSH, E2, LH, düzeyleri ölçüldü. Aynı gün yapılan ultrasonografik değerlendirme sırasında over volümü ve antral folikül sayısı ölçümü yapıldı. Menstrüel siklusun supresyonu amacıyla uzun protokol şeklinde GnRH analogu uygulandı. Siklusun 21.günü 0,5mg leuprolide asetat SC olarak başlandı.

Menstrüasyonun 2. günü ölçülen serum E2 düzeyinin <50pg/ml olması ve Usg ile ölçülen endometrium kalınlığının <4mm olması down regülasyon olarak kabul edildi. Bundan sonra gonadotropin tedavisine geçildi. Tedavide kullanılacak gonadotropin dozu, hastanın yaşı, bazal FSH değeri, vücut kitle indeksi dikkate alınarak bireysel olarak belirlendi. Bu amaçla 150-450IU/gün arasında değişen dozlarda r-FSH ile tedaviye başlandı ve zorunlu haller dışında, step down protokolü tercih edildi. Monitorizasyon, ultrason ve E2 düzey takibi ile yapıldı. 10. gün gelişen folikül sayısı <2 veya serum E2 düzeyi <300pg/ml olarak bulunduğu tedavi siklusu iptal edildi.

>3 adet >18mm'lik folikül oluşumu sağlandıktan sonra E2 düzeyi ölçüldü ve 10.000 IU HCG IM uygulandı. Bundan 34-36 saat sonra folikül aspirasyonu transvaginal yoldan USG eşliğinde yapıldı. Toplanan oositler maturasyonlarına göre gradelenmesi yapıldıktan sonra fertilizasyon işlemine tabi tutuldu. ICSI hastalarında 16-18 saat sonra fertilizasyon değerlendirilerek, 2 pronükleuslu hücreler ayrıldı, fertilizasyon değerlendirildi. Genellikle 48-72 saat sonra olmak üzere 1 – 5 embriyo ile transfer işlemi yapıldı. Transfer sonrası 12. gün hCG düzeyine bakılarak gebelik durumu araştırıldı. Elde ettiğimiz sonuçlar SPSS 9.0 istatistik programı kullanılarak student t testi ve Pearson korelasyon testleri kullanılarak analiz edildi. Güven aralığı % 95, p değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Olguların tanımlayıcı değerlendirmeleri için ortalama değerler, standart sapma hesaplamaları yapıldı.

BULGULAR

Tüp bebek merkezimizde tedavisiye alınan 73 ICSI olgusundan oluşan çalışma grubunun yaş ortalaması 32.3 ± 4.6 , ortalama infertilite süreleri 8.4 ± 4.3 yıl idi (Tablo I).

Tedaviye başlamadan önce tüm hastalardan adetın 3. gününde hormonal profil çalışıldı.

Tablo I: Hasta grubumuzun yaş, infertilite süresi ve bazal hormon seviyeleri

Değişkenler	Ortalama± SD
Hasta yaşı (yıl)	32.3 ± 4.6
İnfertilite süresi (yıl)	8.4 ± 4.3
Bazal FSH (mIU / ml)	6.8 ± 3.9
Bazal LH (mIU / ml)	4.5 ± 3.1
Bazal E2 (pg / ml)	50.2 ± 43.4

Bazal FSH düzeyleri ortalama 6.8 ± 3.9 mIU/ml, bazal LH düzeyleri ortalama 4.5 ± 3.1 mIU/ml, bazal E2 düzeyi ortalama 50.2 ± 43.4 pg/ml olarak ölçüldü. Olgulara ovulasyon indüksiyonunda kullanılan

rekombinant FSH ortalama başlangıç dozu 359.9 ±89.3 IU, total doz 3415.3 ± 1330 IU ve tedavi süresi 9.8 ± 1.4 gün idi. HCG uygulama günü ölçülen ortalama E2 düzeyi 1723.7 ± 1115.6 pg/ml ölçüldü. Folikül aspirasyonu sonucu toplanan oosit sayısı ortalama 8.3 ± 5.1, fertilizasyon işlemi uygulandıktan sonraki elde edilen ortalama fertilizasyon sayısı 4.5 ± 3.5 olarak tespit edildi. HCG günü E2 düzeyi ile toplanan oosit sayısı, fertilizasyon sayısı arasında anlamlı düzeyde korelasyon bulundu (p<0,01) (Tablo II).

Tablo II: hCG uygulama günü E2 düzeyi ve toplanan oosit, fertilize olan oosit sayısı arasındaki ilişki

	r	p
HCG E2* – Toplanan oosit sayısı	0.587	< 0.01
HCG E2* – Fertilize olan oosit sayısı	0.423	< 0.01

*HCG E2: Eksojen hCG uygulama günü ölçülen E2 düzeyi

73 olgu toplanan oositlerden elde edilen fertilizasyon başarısına ve gebelik oluşumuna göre 2 gruba ayrılarak incelendi (Tablo III). Fertilizasyon gerçekleşen 64 olgunun hCG uygulama günü ortalama E2 düzeyinin 1858 ± 1121 pg/ml olarak diğer 9 olgulu gruptan elde edilen 781 ± 404 pg/ml değerinden anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi (p<0.01) (Tablo IV).

Tablo III: Olgularımızın gebelik ve fertilizasyon sonuçları

	Pozitif	Negatif
Fertilizasyon (n,%)	64 (% 87)	9 (% 13)
Gebelik (n, %)	10 (% 14)	63 (% 86)

Tablo IV: Fertilizasyon ve gebelik sonuçlarına göre yaş, infertilite süreleri ve hormonal düzeyler

	Fertilizasyon		p	Gebelik		p
	+	-		+	-	
Yaş (yıl)	32 ± 4.4	34.5±6	AD	31.5±4.3	32.4±4.7	AD
İnfertilite süresi (yıl)	8±4.1	11±4.5	<0.05	7.2±3.5	8.6±4.4	AD
Bazal FSH (mIU/ml)	6.5±3.9	8.5±3.1	AD	6.6±3.7	6.8±3.9	AD
Bazal LH (mIU/ml)	4.4±2.9	5.5±4.8	AD	4.9±3.9	4.5±3	AD
Bazal E2 (pg/ml)	47±41	72±49	AD	37±17	52±46	AD
HCG E2 (pg/ml)	1858±1121	781±404	<0.001	1836±1448	1705±1066	AD

AD: Anlamlı değil (p > 0.05)

İnfertilite sürelerinin ise fertilizasyon sağlanamayan 9 olgulu grupta 11.5 ± 4 yıl olarak diğer grubun 8 ± 4.1 yıllık süresinden istatistiksel düzeyde uzun olduğu

gözlemlendi. Her 2 grubun yaş, bazal FSH, LH, E2 düzeyleri ise benzer olarak tesbit edildi. Olgular gebelik oluşumuna göre ikiye ayrıldığında ise hCG günü E2 düzeyi gebelik olan grupta yüksek olmasına rağmen, tüm bu parametreler istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadı.

TARTIŞMA

Yardımcı üreme teknikleri ile tedavi uygulamalarında başarıyı değerlendirmek veya öngörmek amacıyla çeşitli parametreler çalışılmıştır. Elde edilen oosit sayısı ve fertilizasyon oranları, girişimin sonucunu ve başarıyı doğrudan etkileyen önemli faktörlerdir. Çalışmamızda hCG uygulama günü E2 düzeyinin bu faktörlerle anlamlı ilişkide olduğu tesbit ettik. Johannes ve ark. normal FSH değerlerine sahip IVF olgularında bazal E2 düzeyinin ovülasyon indüksiyonuna cevabı gösterebilecek değere sahip olduğunu fakat fertilizasyon ve gebelik oranı açısından belirleyici olmadığını bildirmiştir (10). Bizim sonuçlarımız da bu bulgularla uyumludur. Fertilizasyon ve gebelik elde edilemeyen olgularda bazal E2 düzeyi diğer gruba oranla yüksek olarak ölçüldü fakat bu fark istatistiksel anlam taşımıyordu (Tablo IV).

Sharma ve ark. yaptıkları çalışmada ileri anne yaşının over rezervi, stimülasyon tedavisine over cevabı ve E2 seviyeleri ile ters yönde ilişkili olduğunu bildirmiştir (11). Çeşitli çalışmalarda 3. gün FSH değerlerinin 15 mIU/ml, özellikle 25 mIU/ml üzerinde gebelik oranlarının son derece düşük olduğu, over rezervinin kötü etkilendiği hatta FSH ölçümlerinde dalgalanmalar gösteren hastalarda tek bir yüksek FSH değerinin bile kötü prognostik değer taşıdığı

bildirilmiştir (1,12,13). Çalışmamıza dahil olan olguların yaş ortalaması

32.3±4.1 yıl, bazal FSH 6.8±3.9 mIU/ml, E2 düzeyleri

50.2±43.4 pg/ml arasındaydı. Çalışmamızda bu değerlerin fertilizasyon ve gebelik oranlarına etkisiz bulunması hCG uygulama günü E2 düzeyinin diğer faktörlerden etkilenmesini en alt düzeye indirdi. Dimitris ve ark. yaptıkları çalışmada toplanan oosit sayısı, oosit matürasyonu ile embriyo kalitesini korele bulmuş, hCG günü ölçülen E2 düzeyinin embriyo kalitesinin iyi bir belirteci olduğunu tesbit etmiştir (14). Biz de bu çalışmada hCG günü elde edilen E2 düzeyinin ICSI tedavisinde uygulanan ovülasyon indüksiyonunun başarısını gösteren toplanan oosit sayısı ve fertilizasyon oranı ile korelasyon gösterdiğini belirledik. Fertilizasyon olan ve olmayan olguların hCG günü E2 düzeyleri sırasıyla 1858 ± 1121 pg/ml ve 781 ± 404 pg/ml olup, E2'nin anlamlı düzeyde yüksek olması halinde fertilizasyonu izledik (p<0.01). Eksojen hCG uygulama günü E2 düzeyinin toplanan ve fertilize olan oosit sayısı ile korele olması ve fertilizasyon olan olgularda E2'nin anlamlı düzeyde yüksek olması uygun düzeyde E2 mevcudiyetinin tedavinin başarısı açısından gerekli olduğunu göstermektedir. Yeterli düzey ve sürede yapılacak gonadotropin ile kontrollü over hiperstimülasyonuna cevaben ulaşılan E2 düzeyi hem tedavi protokolünün etkinliğini, hem de sonuç ve başarı için beklentileri değerlendirmekte yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Scott RT, Hofmann GE, Oehninger S, Muasher SJ: Inter cycle variability of day 3 follicle stimulating hormone levels and its effect on stimulation quality in in vitro fertilization . *Fertil Steril*, 1990; 53: 297-302.
2. Klein NA, Battaglia DE, Clifton DK, Bremner WJ, Soules MR: The gonadotropin secretion pattern in normal women of advanced reproductive age in relation to the monotropic FSH rise . *J Soc Gynecol Invest*, 1996;3: 27-32.
3. Navot D, Rosewaks S, Marglioth EJ: Prognostic assesment of female fecundity. *Lancet*, 1987; 2: 645-7.
4. Phelps JY, Levine AS, Hickman TN: Day 4 estradiol levels predict pregnancy success in women undergöing controlled ovarian hyperstimulation for ivf. *Fertil Steril*, 1998; 69: 1015-9.
5. Buyalos RP, Daneshmand S, Brzechffa PR: Basal estradiol

and follicle stimulating hormone predict fecundity in women of advanced age undergoing ovulation induction therapy. *Fertil Steril*, 1997; 68: 272-7.

6. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan J: Day 3 serum inhibin B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril*.1997; 67: 110-4.

7. Thomas C, Nuojuua-Huttunen S, Martikainen H: Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in vitro fertilization. *Hum Reprod*, 1997;12: 220-3.

8. Engmann L, Sladkevicius P, Agrawal R: The value of ovarian stromal blood flow velocity measurement after pituitary suppression in the prediction of ovarian responsiveness and outcome of IVF treatment (Summary no 282) Elsevier Science Inc . 1998: 105-6.

9. Bloechle E, Schreiner TH, Kuchler I: Color Doppler assesment of assendent uterine artery perfusion in an in vitro fertilization – embryo transfer program after pituitary desensization and ovarian stimulation with human recombinant follicle stimulating hormone. *Hum Reprod*. 1997;12: 1772-7.

10. Johannes LH, Peronneke S, Jolande AL: Elevated levels of basal estradiol-17B predict poor response in patients with normal basal levels of follicle stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* ,1998; 69: 1010-4.

11. Sharma V, Riddle A, Mason BA: An analys of factors influencing the establishment of a clinical pregnancy in an ultrasound based ambulatory in vitro fertilization program. *Fertil Steril* , 1998; 49: 468-78.

12. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ: Follicle stimulating hormone levels on cycle day 3, are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*, 1989; 51: 651-4.

13. Toner JP, Philput C, Jornes GS: Basal follicle stimulating hormone level is better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril*, 1991;55: 784-91.

14. Dimitris L, Peter D, Kostantinos K: Oocyte morphology correlates with embryo quality and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* , 1999;72: 240-4.

Ağır Preeklampitik-Eklampitik Gebelerde Perinatal Morbidite ve

Mortalitenin Değerlendirilmesi

Ebru Çögendez*, Bülent Tandoğan*, İlhan Şanverdi**, Hüseyin Arık***, Özay Oral****

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

* Başasistan, ** Uzman Dr, ****Asistan Dr, **** Klinik Şefi, Doç.Dr.

Yazışma adresi: Dr. Ebru Çögendez, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Üsküdar, İstanbul

e-mail : drcogendez@hotmail.com

ÖZET

Amaç: Bu retrospektif çalışmada ağır preeklampitik-eklamptik gebelerde ve normotansif gebelerde perinatal morbidite ve mortalite karşılaştırıldı.

Materyal ve metod: Kliniğimize Ocak 1997-Haziran 1998 tarihleri arasında başvuran gebelik haftası 28-37 arasında olan 250 gebeyi retrospektif olarak perinatal morbidite ve mortalite açısından değerlendirdik. Bu gebelerin 140'ı ağır preeklampitik, 10'u eklampitik, 100'ü normotansif gebelerdi. İstatistiksel analiz için student-t testi ve ki-kare testi kullanıldı. $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Normotansif grup ile karşılaştırıldığında ağır preeklampitik-eklamptik grupta C/S oranı ve intrauterin fetal kayıp oranı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Ağır preeklampitik-eklamptik grupta yenidoğanın doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika apgar skoru normotansif gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Her iki grup arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Perinatal mortalite oranı ağır preeklampitik-eklamptik grupta ve normotansif grupta sırasıyla %18.6 ve %7 olarak bulundu. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Sonuç: Ağır preeklampitik-eklamptik gebelerde perinatal mortalite oranı normotansif gebelere göre üç kat artmaktadır.

Anahtar kelimeler: Ağır preeklampsi-eklamptik, perinatal morbidite-mortalite

SUMMARY

Evaluation of Perinatal Morbidity and Mortality in Severe Preeclamptic- Eclamptic Pregnants

Objective: In this retrospective study, the perinatal morbidity and mortality in severe preeclamptic-eclamptic pregnant women and normotensive pregnant women were compared.

Materials and Methods: We have retrospectively evaluated 250 pregnancies of 28-37 weeks who applied to our clinic between January 1997 and June 1998, from point of perinatal morbidity and mortality. Of these pregnancies, 140 were severe preeclamptic, 10 were eclamptic, 100 were normotensive. For statistical analysis, student's t-test and χ^2 analysis were used. $p<0.05$ was accepted as significant.

Results: The rate of C/S and intrauterine fetal loss rate were significantly higher in the severe preeclamptic-eclamptic group when compared to normotensive group ($p<0.05$). Newborn birth weight, 1 and 5. minute apgar score were significantly lower in the severe preeclamptic-eclamptic group when compared to normotensive group ($p<0.05$). No statistically difference was found between the two groups with regard to recovery time in the newborn intensive care unit ($p>0.05$). Perinatal mortality rate was found 18.6 % and 7% in severe preeclamptic-eclamptic group and normotensive group, respectively. It was statistically significant ($p<0.05$).

Conclusion: In severe preeclamptic-eclamptic pregnancies perinatal mortality rate was three times more than normotensive pregnancies.

Key Words: Severe preeclampsia-eclampsia, perinatal morbidity-mortality

GİRİŞ:

Preeklampsi gebeliğin 20.haftasından sonra ortaya çıkan, etyolojisi ve patogenezi henüz aydınlatılamamış, tedavisinde tek seçeneğin bebeğin ve plasentanın doğurtulması olan bir hastalıktır (1). Tüm gebeliklerin %6-8'inde görülmekte olup anne ve yenidoğan morbidite ve mortalite istatistiklerinde ön sıralardaki yerini halen korumaktadır (2).

Preeklampsinin teşhisi hipertansiyona (140/90 mm Hg ve üzeri) proteinüri ve/veya generalize ödemin ilave olduğunun gösterilmesi ile konur. Hipertansiyonun şiddeti arttıkça perinatal morbidite ve mortalite riski artar (3,4). Hipertansiyona proteinürinin eşlik ettiği durumlarda ise bu oran belirgin olarak yükselir (5-7). Preeklampsinin hafif ve ağır olmak üzere iki formu vardır. Önemli olan hafif ve ağır preeklampsi arasındaki ayrımın kesin bir şekilde izlenemez olmasıdır. Çünkü hafif preeklampsi hızlı bir şekilde ağır preeklampsiye doğru ilerleyebilir (8).

Erken teşhis ve zamanında tedavi preeklampsinin seyrini hafifletmekte, eklampsi nöbetlerini büyük ölçüde önlemekte ve dolayısıyla maternal-fetal morbidite ve mortalite riskini azaltmaktadır. Bu çalışmada ağır preeklampsi-eklamptik tanısıyla yatan gebelerde perinatal morbidite ve mortaliteyi araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ocak 1997 ile Haziran 1998 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Doğum Acil polikliniğine başvuran 140'ı ağır preeklampptik, 10'u eklampptik olmak üzere toplam 150 gebe ve 100 normotansif gebenin karşılaştırılması şeklinde gerçekleştirildi.

Her iki gruba 28-37. gebelik haftası arasında olan gebeler dahil edildi. Ağır preeklampptik-eklamptik gebeler çalışma grubumuzu oluştururken normotansif gebeler kontrol grubumuzu oluşturdu. Ağır preeklampptik-eklamptik grup klinik belirtileri 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkmış, tek fetüslü, kronik hipertansiyon öyküsü, mol hidatiform ve hidrops fetalisi olmayan gebelerin seçilmesi ile oluşturuldu. Ağır preeklampsi tanısını koyarken aşağıdaki kriterler esas alındı: 1-En az 6 saatlik ara ile yapılan ölçümlerde yatar pozisyonda sistolik kan basıncının ≥ 160 mmHg veya diastolik kan basıncının ≥ 110 mmHg olması 2-Proteinüri (>5 gr/24 saat) 3-Trombosit sayısının $100.000/mm^3$ 'den az olması veya mikroanjyopatik hemolitik anemi bulgularının olması 4-Karaciğer enzimlerinin yükselmesi (SGOT,

SGPT) 5-Oligüri <400 ml/gün 6-Başağrısı veya diğer serebral ve görme bozuklukları 7-Epigastrik ağrı 8-Gözdibinde eksüda, hemoraji veya papilla ödemi 9-Akciğer ödemi veya siyanoz 10-Artmış serum kreatinin seviyesi (>1.2 mg/dl)

Ağır preeklampptik-eklamptik grup hastaların genel karakteristik özellikleri, doğum şekli, doğum ağırlığı, intrauterin exitus, yenidoğanın 1. ve 5. dakika apgar skoru ortalaması, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış, yoğun bakımda kalış süreleri açısından normotansif grupla karşılaştırıldı.

BULGULAR

Her iki grup arasında ortalama yaş, gravida, parite, son adet tarihine ve ultrasonografiye göre gebelik haftaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo I).

Tablo I. Hastaların genel karakteristik özellikleri

Özellikler	Çalışma grubu	Kontrol grubu	P
Maternal yaş	26.58 \pm 5.69	25.50 \pm 5.48	AD
Gravida	2.39 \pm 0.85	2.20 \pm 0.70	AD
Parite	0.93 \pm 0.65	0.80 \pm 0.55	AD
Ghf-SAT	33.76 \pm 3.35	33.17 \pm 2.56	AD
Ghf-USG	31.78 \pm 3.37	31.85 \pm 2.83	AD

Ghf : Gebelik haftası AD:Anlamlı Değil

Ağır preeklampptik-eklamptik grupta C/S ile doğurtulan hasta sayısı 118 (%78.7) iken bu sayı normotansif grupta 18 (%18) olarak saptandı. Ağır preeklampptik-eklamptik grupta C/S oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunması dikkat çekicidir (Tablo II).

Tablo II. Doğum şekline göre grupların karşılaştırılması

Doğum yolu	Çalışma grubu	Kontrol grubu	P
NSD	32(%21.3)	82(%82)	
C/S	18(%18)	0.001	

Bu grupta en sık sezeryan endikasyonun fetal distress (%49) olduğu gözlemlendi (Tablo III).

Ayrıca çalışmanın yapıldığı dönemde hastanemizdeki toplam doğum sayısının 28627, toplam C/S oranının ise %17.3 olduğunu saptadık.

Çalışmamızda yenidoğanın ortalama doğum ağırlığını ağır preeklampptik-eklamptik grupta 1883 ± 716 gr.,

normotansif grupta 2085±593 gr. olarak tespit ettik. Ağır preeklampitik-eklamptik grupta yenidoğanın doğum ağırlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.05$).

Tablo III. C/S endikasyonlarına göre grupların karşılaştırılması

Özellik	Çalışma grubu	Kontrol grubu	P
Fetal distres	58 (%49)	6 (%33.3)	A
IUGR	17 (%14.4)	0(%0)	
Eski C/S	13(%11)	5(%27.8)	
Uzamış Travay	12(%10.1)	0(%0)	
Dekolman pl.	10(%8.5)	1(%5.5)	
Geliş anomalisi	8 (%6)	6 (%33.3)	

A: Anlamlı

1. ve 5. dakika apgar skoru ortalaması ağır preeklampitik-eklamptik grupta normotansif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.

Her iki grup arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedaviye alınan bebek oranı ile bu bebeklerin yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo V,VI).

Tablo IV. Doğum ağırlığına göre yenidoğanların karşılaştırılması

Özellik	Ortalama kilo (gr) ±SD	P
Çalışma grubu	1883.80 ±716.21	
Kontrol grubu	2085.25 ± 593.57	0.02

karşılaştırılması

Her iki grubun yenidoğanlarının 1 ve 5. dakika apgar skorları değerlendirildi. Ağır preeklampitik-eklamptik grupta 1. ve 5. dakika apgar skoru ortalaması sırasıyla 4.54±2.62, 6.36±2.94 ; normotansif grupta ise sırasıyla 6.46±1.69, 7.98±1.49 olarak saptandı.

Tablo V. Yenidoğanların YDYBÜ'sinde tedavi görmeleri açısından grupların karşılaştırılması

Özellik	Çalışma grubu	Kontrol grubu	P
YDYBÜ (+)	84 (%56)	56 (%56)	
YDYBÜ (-)	66 (%44)	44 (%44)	1.00

YDYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

Perinatal mortalitenin ağır preeklampitik-eklamptik grupta normotansif gruba göre üç kat arttığı saptandı.

Tablo VI. YDYBÜ'sinde kalış sürelerine göre grupların karşılaştırılması

Özellik	Ortalama (gün) ±SD	P
Çalışma grubu	15.94 ±12.55	
Kontrol grubu	14.30±14.12	0.47

YDYBÜ:Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

Gruplar intrauterin exitus açısından karşılaştırıldı. Ağır preeklampitik-eklamptik grupta 19 (%12.7) oranında intrauterin exitus gözlenirken normotansif grupta intrauterin exitus olmadığı gözlemlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Perinatal mortalite açısından gruplar karşılaştırıldığında bu oranın ağır preeklampitik-eklamptik grupta ve normotansif grupta sırasıyla 28 (%18.6) ve 7 (%7) olduğu tespit edildi.

TARTIŞMA

Preeklampsi kardiovasküler, renal, hematolojik, hepatik ve santral sinir sistemi üzerine etki ederek bu sistemlerde meydana getirdiği patolojik değişikliklerle maternal morbidite ve mortaliteyi artıran olaylara neden olmaktadır. Aynı zamanda oluşan bu patolojik değişiklikler fetoplental dolaşımı bozmakta ve fetüs hayatıda tehlikeye girmektedir.

2. trimester sonunda ve 28-32. haftalar arasında yapılan konservatif tedavilerin neonatal morbidite ve mortaliteyi azalttığını ileri süren yayınlar vardır (9,10).

Chari ve arkadaşlarının 68 ağır preeklampitik gebeyi takip ettiği bir çalışmada hiç intrauterin exitus olmaması yakın antenatal takip ile açıklanmıştır. Burada önemli olan intrauterin ölümü veya doğumda fetüsün tehlikeye girmesini önlemek için antenatal testlerin ne kadar sıklıkta yapılması ve gebeliğin ne zaman sonlandırılması gerektiğinin bilinmesidir (11). Çalışmamızda ağır preeklampitik-eklamptik grupta C/S oranı %78.7, normotansif grupta %18 olarak bulundu (TabloII). Çalışma grubunda C/S endikasyonları içerisinde en büyük payı fetal distres (%49) almaktaydı. Literatürde ağır preeklampitik gebelerde C/S oranı % 63.4 ila % 96 arasında değişmektedir (12-14). Fetal distres nedeniyle yapılan C/S oranı ise %37 ila %47 arasında değişmektedir (14,15).

Çalışma grubunda C/S oranının daha yüksek bulunması preeklampside uteroplental perfüzyonun bozulması ve bu durumun artmış fetal distres ve IUGR

riski ile beraber olması ile ilişkilidir.

Merz, 1275 olguluk gebelik ve hipertansiyon serisinde %5 prematürite, %23 düşük doğum tartısı tespit etmiş olup; bu oranların normal popülasyondan 2 kat fazla olduğunu saptamıştır (16).

Biz çalışmamızda ağır preeklampitik-eklampitik grupta normotansif gruba göre anlamlı derecede yüksek oranda düşük doğum tartısı tespit ettik. Bununla birlikte, her iki gruptaki bebekler arasında hipervizkosite dışında neonatal morbidite açısından anlamlı farklılığın bulunmaması sevindiricidir (14).

Diğer ülkelerde hafif preeklampside %5-21, ağır preeklampside ise %11.8-43.4 arasında perinatal mortalite hızları bildirilmiştir (4,6,17,18). Ülkemizde bildirilen bu oran sırasıyla %0-20.3 ve %15.2-83.6 arasındadır (19-21).

Çalışmamızda ağır preeklampitik-eklampitik grupta perinatal mortalite oranını %18.6 olarak bulduk ve bu grupta perinatal mortalitenin normotansif gruba göre üç kat arttığını tespit ettik.

Hastalığın derecesi, doğum sırasındaki gebelik haftası, yenidoğanın doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakım ünitesinin imkanları perinatal morbidite ve mortaliteyi etkileyen önemli faktörlerdir.

Riskli fetüslerin erken tanınması, annenin zamanında ve etkili bir şekilde tedavisi, konvülsiyonların önlenmesi, yüksek riskli gebelerde obstetrisyen ile pediatri arasında düzenli konsültasyonlar yapılması ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi imkanlarının genişletilmesi perinatal morbidite ve mortalite oranlarında düşüş sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Higgins JR and Brennecke SP: Pre-eclampsia – still a disease of theories ?

1. Curr. Opin. Obstet Gynecol 1998; 10:129-133.

2. Fanaroff AA, Martin RJ: Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant. 6th ed.,1997.

3. Page EW, Christianson R: Influence of blood pressure changes with and without proteinuria upon outcome of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1976; 126:821.

4. Lenox JW, Uguru V, Cibils LA: Effects of hypertension on pregnancy monitoring and results. Am J Obstet Gynecol 1990; 163:1173-1179.

5. Naeye RL, Friedman EA: Causes of perinatal death associated with gestational hypertension and proteinuria. Am J Obstet Gynecol 1979; 133:138.

6. Lin CC, Lindheimer MD, Moawad AH: Fetal outcome in hypertensive disorders of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982; 142:255.

7. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL: Obstetrics Normal & Problem Pregnancies, 3rd ed. Churchill Livingstone, 1996.

8. Brans YW, Escobedo MB, Hayashi RH, Huff RW, et al:

Perinatal mortality in a large perinatal center: Five-year review of 31 000 births. Am J Obstet Gynecol 1984; 148:284-289.

9. Sibai MB, Akl S, Fairlie F, Maretti M: A protocol for managing severe preeclampsia in the second trimester. Am J Obstet Gynecol 1990; 163:733

10. Odendaal HJ, Pattison RC, Bam R, et al: Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks gestation. A randomized controlled trial. Obstet Gynecol 1990;76(6):1070

11. Chari SR, Friedman SA, O'Brien JM, Sibai BM: Daily antenatal testing in women with severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1995; 173:1207-1210.

12. Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazer A, Amon E, et al: Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1986; 155:501-509.

13. Sibai BM, Taslimi M, Abdella TN, Brooks TF, et al: Maternal and perinatal outcome of conservative management of severe preeclampsia in midtrimester. Am J Obstet Gynecol 1985; 152:32-37.

14. Acunaş B, Varol F, Vatanserver Ü, Soyuçen E, Karasalihoğlu S: Neonatal outcome of premature infants of preeclamptic mothers. Gynecol Obstet Reprod Med 2002; 8:14-16.

15. Gleicher N, Boler LR, Norusis M, Del Granado A: Hypertensive diseases of pregnancy and parity. Am J Obstet Gynecol 1986; 154:1044-1049.

16. Merz R, Said A, Bergstrom S, et al: Pregnancy associated hypertension in Maputo. A study on maternal characteristics and perinatal outcome in 1275 consecutive cases. Int J Gynecol Obstet 1992;39(1):11

17. Osmanağaoğlu MA, Topaloğlu T, Cengizoglu B: Evaluation of perinatal morbidity and mortality in hypertensive pregnancies (Kartal Education and Research Hospital Experience) Gynecol Obstet Reprod Med 1997; 3:413-417.

18. Girişkin Ü, Çelik Ç, Acar A, Çiçek N, Görkemli H, Çapar M, Akyürek C: İki yıllık dönemde perinatal mortalite ve morbidite oranları ve risk faktörleri. Klinik Bilimler & Doktor 2001; 7:821-832.

19. Baysal C, Lakay K, Duruöz E, Süer N, Yücesoy İ, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastanesinde perinatal maternal mortalite. Z. Kamil Tıp Bülteni 1987;19(4):1099-1106.

20. Boran B, Ökten S. Eklampside fetal-maternal mortalite. Z. Kamil Tıp Bülteni 1989;21(1):73-77.

21. Erden AC, Yayla M. Preeklampsi ve Eklampside Maternal Fetal Morbidite- Mortalite. Perinatoloji Dergisi 1993;1:24-30.

Endometriomalı Olgularda Histopatolojik ve Klinik Korelasyonun Değerlendirilmesi (*)

Önder KOÇ*, Sema ZERGEROĞLU**, Turgut VAR***,
Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU****, Ümit BİLGE*****

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Araştırma ve Eğitim Hastanesi, İnfertilite Kliniği, Ankara

*: Asistan Dr, **: Patolog Dr, ***:Uzman Dr, ****: Klinik şef muavini, *****: Klinik şefi

(*)Makale Haziran 2002 –XX . Jinekopatoloji Kongresinde Poster Olarak Sunulmuştur

Yazışma adresi : Dr.Önder KOÇ, Özveren Sokak, No:37 / 3 ,Maltepe ANKARA

Tel. : 0 312 231 78 42 E-Mail : onderkoc1@ hotmail.com

ÖZET :

Amaç : Son bir yıl içerisinde hastanemize başvuran endometrioma ön tanısı alan 627 hastada klinik bulgular, ultrasonografi sonuçları ve laparoskopik cerrahi sonrası patolojik tanı sonuçlarını korele etmek.

Materyal Metod : Son bir yıl içerisinde hastanemize başvuran yaşları 20-40 arasında değişen kadın hastalarda klinik bulgular, serum Ca-125 sonuçları, ultrasonografi bulguları esas alınarak laparoskopik cerrahi sonrası patoloji sonuçlarıyla karşılaştırıldı.

Bulgular : Klinik semptomlar , Serum Ca-125 sonuçları ve ultrasonografi sonuçlarıyla tanı alan 627 hastanın cerrahi sonrası patoloji sonuçları yorumlandığında cerrahi öncesi endometrioma tanısı alan hastaların %79 oranında patoloji sonuçlarıyla uyumlu tanı aldıkları ortaya konmuştur.

Sonuç : Klinik semptomlar , serum Ca-125 sonuçları ve ultrasonografi bulguları endometrioma yı destekler niteliktedir. Ancak kesin tanı yöntemi postoperatif patoloji sonuçlarıyla klinik özellikleri korele etmektedir.

Anahtar Kelimeler : Endometrioma, Patolojik korelasyon, USG

SUMMARY: Evaluation of Histopathological and Clinical Correlation in Cases of Endometrioma

Objective : The aim of this study is the correlation of clinical findings, ultrasonographic findings and postlaparoscopic pathological findings of 627 patients who were prediagnosed as endometrioma in the recent one year period in our hospital.

Material and Methods : In the recent one year period, the patients admitted to our hospital between age of 20 and 40 were analyzed according to their clinical findings, serum Ca-125 results , ultrasonographic findings and compared with postlaparoscopic pathological findings.

Results : The interpretation of 627 patients who were diagnosed as endometrioma according to their clinical findings, serum Ca-125 results and ultrasonographic findings has revealed 79% accordance with postlaparoscopic pathological findings.

Conclusion : The pre-surgical diagnosis of endometrioma is supported by clinical symptoms, serum Ca-125 results and ultrasonographic findings. But definitive diagnostic method is the correlation of postoperative pathological results with clinical findings.

Key words : Endometrioma , Pathologic Correlation, USG

GİRİŞ :

Endometriosis, endometrial gland ve stromanın endometrial kavite dışında yerleşmesidir (1). Ovarian endometriosis genellikle infertilite ile birlikte ve reproduktif yaşa girişle olay başlar(2). Ağrı en sık semptomdur, sık olmayarak hastalıkta asit, yada peritoneal kaviteye perforasyon olabilir(3). Genellikle mavi kırmızı renklerde over iç yüzeyinde lokalize bazen fibröz adezyon şeklindedir(4,5). Bazı vakalarda tekrarlayan kanamalar sonucu çikolata kisti oluşur. Endometriomalı olgular daha geniş daha dramatik bir lezyon olması, tanı güçlüğü yaratması, infertil çiftlerde önemli bir problem olması nedeniyle çalışma grubu-

muzu oluşturmaktadır.

MATERYAL VE METOD :

Bu çalışma hastanemize son 1 yıl içerisinde başvuran endometrioma ön tanısı olan 627 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar 18-45 yaş arasındaki gruplar arasından seçildi. Rutin muayeneleri, biokimyasal sonuçları ve jinekolojik muayeneleri yapılan hastaların radyoloji bölümündeki sonuçları yorumlandı, ayrıca serum Ca-125 sonuçları araştırıldı. Ultrasonografik inceleme Toshiba 7Mhz transvaginal prob ile yapıldı. Over örneklemeleri laparoskopik cerrahi ile gerçekleştirildi. Over kist kapsülü, kistin tamamı yada lezyon laparoskopik cerrahi ile çıkarılıp patolojiye

gönderildi. Preoperatif ultrasonografi ve postoperatif patolojik tanıları karşılaştırılarak sonuçlar yorumlandı.

BULGULAR :

Çalışma grubumuzu oluşturan hastalar 20-40 yaşları arasındaydı. Ortalama yaş 37 dir. Hastaların geliş şikayetleri adet düzensizliği ,disparoni ve kronik pelvik ağrıdır(klinik semptomlar tablo 1 de verilmiştir).

Tablo 1 : Klinik Semptomlar

Semptomlar	Hasta Sayısı	%
Kronik Pelvik Ağrı	407	%65
Dismenore	175	%28
Disparoni	150	%24
Adet Düzensizliği	112	%18

Hastaların yapılan fizik muayeneleri ve kan biokimyası normaldi. Serum Ca-125 düzeyleri 2,6-18 IU/ml referans aralığındadır. Maksimum değer 35 IU/ml dir. Pelvik muayenelerinde overleri normalden büyük palpabl ve yumuşak olarak değerlendirildi. Ultrasonografik olarak çalışma grubumuzu oluşturan hastalar transvaginal ve abdominal yolla kontrol edilerek sonuçlar yorumlandı. Sonuçlar tablo 2 de verilmiştir (tablo 2).

Tablo 2 : Ultrasonografi sonuçları :

USG Bulgusu	Sayı	%
Endometriosis	521	83,7
Hemorajik Kist	106	16,9
Toplam	627	100

Endometriosis ön tanısıyla operasyona hazırlanan 521 hasta ve hemorajik kist ön tanısıyla operasyona alınan 106 hastanın sonuçları patoloji sonuçlarıyla karşılaştırılarak oranlar hesaplanmıştır. Hastalardan kistektomi,ooferektomi ve wedge rejeksiyon uygulanarak alınan doku post operatif olarak aynı uzman patolog tarafından yorumlanmıştır. Patoloji sonuçları tablo 3 de verilmiştir (tablo 3).

Tablo3: Patoloji sonuçlarının hastalara dağılım oranları

Patolojik tanı	n	%
Endometrioid kist	75	11,9
Kanamalı korpus luteum	15	2,3
Hemorajik kist	18	2,8
Seröz kist	10	1,5
Musinöz kist +Korpus Luteum	9	1,4
Endometrioma	500	79

Patoloji sonuçlarına göre 627 hastanın 500 tanesinde endometrioma tanısı doğrulanmıştır. 75 hastaya ise endometrioid kist tanısı verilmiştir. Olgularımızda %79 oranında patoloji ve ultrasonografi sonuçları arasında uyumluluk gözlenmiştir.

TARTIŞMA :

Endometriosis, endometrial dokuya ait glandüler ve stromal komponentin uterus dışında yerleşmesi olarak tanımlanmaktadır(1). Yerleşim yeri olarak overler sıklıkla tutulan organlardır(6). Endometriuma ait gland ve stroma overde yerleşir.Bazen taze kanama görülebilir yada hemosiderin yüklü makrofajlar olaya eşlik edebilir(7). Her siklusta kanayan odaklar zamanla fibröz adezyonlar halini alır (4,5). Çoğu olgularda infertilite sebebi olması olayı önemli hale getirmektedir(8,9,10). Bizim olgularımız infertilite polikliniğine ve jinekoloji polikliniğine kronik pelvik ağrı ve adet düzensizliği ile başvuran ve yardımcı tanı yöntemleriyle desteklenen hastalar arasından seçilmiştir. Hastalar reproduktif çağdadır. Yaşları 20-40 arasındadır,ve bu bulgular literatürle uyumludur(11).

Genellikle tümör markeri olarak kullanılan serum Ca-125 endometriosisli olgularda yükselmektedir. Bizim olgularımızda serum Ca-125 düzeyleri normalden yüksektir.

Ultrasonografi yardımcı bir tanı yöntemi olması sebebiyle operasyon öncesi kullanılmaktadır. Bizde USG yi operasyon öncesi sonuçlarımızı yorumlarken yararlandık.

Gerber ve ark. 127 vakalık laparoskopik operasyonlarda retrospektif yaş, şikayet, hormonal tedavi ve kist çeşidini yorumladıkları çalışmalarında endometriomalı hasta oranını %7,1 olarak bulmuşlardır (12). Bu retrospektif bir çalışma olduğundan ve vaka sayıları az olduğundan oran olarak düşük bulunabilir.Biz çalışmamızda 627 olguda bu oranı %79 olarak bulduk. Brosens ve çalışma grubu ovarioskopi yaptıkları random biopsilerde bu oranı %82 olarak saptamışlardır(13). Konincks ve ark. 52 ovarian kiste %68 oranında çikolata kisti bulmuşlar, bunu serum Ca-125 seviyeleri ve histopatolojik bulgularla desteklemişlerdir (14). Can ve ark. (15) ektopik yerleşimli endometriosis odakları ve klinik etkilerini tartışmışlardır. Serin ve ark. (16) yüksek serum Ca-125 değerleri ve endometriosis ilişkisi üzerine bildirdikleri olgu sunumlarında, klinik ve sonografik bulguların yardımcı özelliklerini ve malignite ayırıcı tanısında endometriosisin önemini vurgulamışlardır.

Bizim olgularımızda bu oranlar tablo 3 de verilmiştir.

%79 olguda endometrioma bulunmuştur. Bu çalışmamızın seçilmiş olgularda olması operasyon öncesi verilerinin(klinik bulgular, serum Ca-125 değerleri ve USG bulguları) dikkatli yorumlanması ile histopatolojik sonuçlar arasında uyum yüzdesinin yüksekliği göze çarpmıştır (%79). Bu sebeple tedavi yönlendirmesi ve yaklaşım buna göre yapılmalıdır.

KAYNAKLAR :

1. Clement PB. Pathology of endometriosis. *Pathol Annu* 1990;25(1);245-295.
2. Clemant PB, Young RH, Scully RE. Necrotic pseudoxanthomatous nodules of the ovary and peritoneum in endometriosis. *Am J Surg Pathol* 1988 ;12:390-397.
3. Jansen RPS, Russel P. Nonpigmente endometriosis: Clinical laparoscopic and pathologic definition. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:1154-1159.
4. Jenks JE, Artman LE, Haskins WJ, Miremadi AK. Endometriosis with ascites. *Obstet Gynecol* 1984;63:755-775.
5. Jenkins S, Olive DL ;Honey Af. Endometriosis: Pathogenetic implications of the anatomic distribution. 1986;67 :335-338.
6. Kempers RD, Dockerty MB, Hunt AB et al. Significant postmenapausal endometriosis. *Gynecol Obstet* 1960;111 : 348-356.
7. La Grenade A, Silverberg SG, Ovarian Tumors associated

- with atypical endometriosis. *Hum Pathol* 1988; 19:1080-1084.
8. Kistner RW. Endometriosis and infertility. *Clin Obstet Gynecol* 1979;22:101-119.
9. Mc Dougal RA, Roth LM. Ovarian adenomyoma associated with an endometriotic cyst. *South Med J.* 79:640-642.
10. Metzger DA, Honey AF Endometriosis : Etiology and pathophysiology of infertility. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 49:423.
11. Nisolle-Pochet M, Casanas Roux F, Donnez. Histologic study of ovarian endometriosis after hormonal therapy. *Fertil Steril* 1988;49:423.
12. Gerber B, Gustmann g, Kulz T; Rohde E, Buest M, Sudik R . Histology and cytology of laparoscopically operated simple ovarian cysts. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1995;55:369-73.
13. Brosens IA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cysts. *Fertil Steril.* 1995; 63:428-30.
14. Koninckx PR, Muyltermans M, Moerman P, Meyleman C, Deprest J, Cornillie F. Ca-125 Concentrations in ovarian chocolate cyst fluid can differentiate an endometriotic cyst from a cystic corpus luteum. *Hum Reprod* 1992;7:1314-7.
15. Can Ö, Öztekin Ö ,Öztekin Ö, Aslan D, Sancı M, İspahi C. Abdominal Endometriosis. *Medical Network Klinik Bilimler ve Doktor*, 2001,7:710-711.
16. Serin İS, Ercan A, Özçelik B, Ökten T, Akgün H. A case of endometrioma in a patient with a Ca-125 level of 1190. *Gynecology Obstetrics and Reproductive Medicine*, 2001,7:277-278.

Erken Doğum Tehdidi Olgularında Ritodrin ile İdame Oral Tokolitik Tedavinin Etkinliği

Nuran Can Güleş* , Banu Çaylarbaşı** , Özay Oral***, Semih Tuğrul**

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

* Asistan Dr, ** Uzman Dr, *** Klinik Şefi, Doç. Dr.

Yazışma Adresi: Nuran Can Güleş, Güzeltepe mah. Dumlupınar sok. No: 2/3 , Üsküdar, İstanbul

ÖZET

Amaç: İntravenöz Ritodrin ile başarılı bir şekilde tedavi edilen hastalarda oral Ritodrin ile idame tokolitik tedavinin, ortalama doğum haftası, latent period, ortalama yenidoğan ağırlığı, yoğunbakımda kalma süresi ve neonatal mortalite ve morbidite üzerindeki etkilerini araştırmak.

Materyal ve metod: Başarılı intravenöz tokolitik tedavi sonrası, 27- 36. gebelik haftalarındaki 124 olgu Ritodrin alan (ilk 24 saat boyunca 12x1 oral 5mg Ritodrin ve 36. gebelik haftasına kadar günde 6x1 oral 5mg Ritodrin) ve almayan kontrol grubu olarak randomize edildi. Rekürren preterm eylemler IV Ritodrin ile tedavi edildi..

Bulgular: Gebelik sonuçları 100 olguda değerlendirildi. İki grup arasında doğumdaki ortalama gebelik haftası (34,942±2,78 ve 34,325±2,25 p=0,28), latent period (19,15±16,85 ve 18,7 ±17,03 p=0,89), rekürren preterm eylem (3 ve 16 p= 0,46), doğum ağırlığı (2480,2±662,36gr ve 2338,4±537,55 gr p=0,24), yeni doğan yoğun bakımında kalış süresi (9,92±5,69 ve 12,66±11,25, p=0,42) olarak bulundu. Karşılaştırılan tüm veriler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilmedi.

Sonuç: Erken doğum tehdidinin intravenöz Ritodrin ile tedavi edilmesinden sonra oral Ritodrin tedavisi ilave bir fayda sağlamamaktadır.

Anahtar kelimeler: Preterm doğum, Ritodrin, oral tokolitik tedavi

SUMMARY:

The efficacy of oral maintenance treatment with Ritodrine in threatened preterm labor

Objective: This study was undertaken to determine, in a prospective study, the effect of oral Ritodrine after successful intravenous tocolysis on averaged gestational age at delivery, latency period, averaged birth weight, neonatal length of stay in intensive care unit, neonatal mortality and morbidity. **Materials and Methods:** A total of 124 pregnant women threatened with preterm labor between 27 and 36 weeks of gestation were randomized as group treated with Ritodrine (5 mg orally, every 2 hours in the 24 hours and followed by 5 mg orally, every 4 hours until 36th week) or plasebo group. The patients, who had recurrent preterm delivery threat, had been retreated with IV Tocolysis.

Results: Of the 124 patient who had been randomized, 24 were excluded from study because of various complications and lost to follow up, leaving for 50 patients for each group. Averaged gestational age at delivery (34,94±2,78 vs 34,32±2,25, p=0,28), latency period (19,15± vs 18,7±17,03, p=0,89), averaged birth weight (2480,2±662,3 gr vs 2338,4±537,5 gr p=0,24) neonatal length of stay in intensive care unit (9,92±5,69 vs 12,66±11,25, p=0,42). No statistical difference were documented between the groups.

Conclusion: Use of oral Ritodrine after successful parenteral tocolysis during 27th to 34th weeks of gestation had no extra beneficial effect.

Key words : Preterm labor, Ritodrine, oral tocolytic therapy

GİRİŞ:

Neonatal mortalite ve morbiditenin % 60-70'ini oluşturan ve ciddi bir perinatal durum olan erken doğum, tüm doğumların % 7-10'unu oluşturur (1-5). Preterm doğum 37. gebelik haftadan önceki perinatal mortalite ve morbiditenin % 75'inden sorumludur (6). Preterm bebeğin önemli hastalıkları organ immatüritesine bağlıdır. Bu nedenle morbidite, gestasyonel yaş ile ters orantılıdır. Fetal respiratuar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi, patent duktus arteri ozus, nekrotizan enterekolit,

hiperbilirubinemi, prematürite apnesi, intraventriküler hemoraji (İVH), prematürite retinopatisi ve neonatal sepsis en önemli morbidite nedenleridir (7, 8). Son yıllarda tokolizin idame tedavisinde oral Ritodrinin etkinliğinin tartışılır olması nedeniyle, biz de kliniğimizde erken doğum tehdidinin başlangıçta intravenöz Ritodrin ile durdurulmasından sonra, oral Ritodrin ile idame tokolitik tedavinin erken doğum tehdidini azaltmadaki ve gebeliğin süresini uzatmadaki etkinliğini araştırmak amacı ile bu çalışmayı düzenledik.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızı, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2000 ile Aralık 2000 tarihleri arasındaki erken doğum tehdidi tanısı alan ve intravenöz Ritodrin ile başarılı tokolitik tedavi sağlanan toplam 124 olgu üzerinde yaptık. Otuz-altmış dakikalık izlem süresinde, her otuz dakikada en az üç kez olan ve en az otuz saniye süren, düzenli, ağrılı veya palpabl uterus kontraksiyonları birlikte, servikal açıklığı ve/veya silinmesi olan son adet tarihine göre ve real-time ultrasonografi ile belirlenen 27- 36. gebelik haftaları arasındaki gebeleri çalışma grubumuza aldık. Erken doğum tehdidi tanısı ile birlikte, preeklampsi, çoğul gebelik, ablatio plasenta, 4 cm'nin üzerinde servikal açıklık, erken membran rüptürü, korioamnionitis, fetal ölüm, fetal distress, yaşamla bağdaşmayan fetal anomali, intrauterin gelişme geriliği varlığında, gebeler çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Ritodrin ile intravenöz tokolitik tedaviye % 5'lik 500cc dextroz içerisinde 2 ampul (1Amp=50 mg) Ritodrin hidroklorid ilave edilerek, infüzyon pompası ile 50mg/dk dozunda başlandı. Maksimum doz 350 mg/dk olarak belirlendi. İnfüzyon tedavisi ile başarı sağlandığında 1 saat aynı dozda infüzyona devam edildi. Kontraksiyonların olmadığı minimum dozda (Her 50 mg/dk artış sonrası hastanın ağrısı sorgulanarak ağrı tarif etmediği dozda, NST ile kontraksiyon olmadığı ispatlanan doz) en az 12 saat infüzyona devam edildi. Kontraksiyonları durdurulamayan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

24 olgu takibe gelmeme veya diğer obstetrik komplikasyonlar nedeniyle çalışma grubundan çıkarıldı. Kalan yüz hasta randomize edilerek, herhangi bir ilaç verilmeden takip edilen kontrol grubu (n=50) ve oral Ritodrin grubu (n=50) olarak ikiye ayrıldı. Kontrol grubuna ilave tedavi verilmezken, ikinci gruptaki olgulara infüzyona son vermeden 30 dakika önce oral yolla 10 mg'lık Ritodrin tablet verilerek infüzyon sonlandırıldı. Ritodrin grubundaki hastalara ilk 24 saat süresince 2 saat ara ile oral bir tablet Ritodrin verilerek takibe alındı. Tedavinin 24.saatinden 36. gebelik haftası bitimine kadar 4 saat ara ile oral 1 tablet olmak üzere Ritodrin verildi. Ayrıca tüm olgulara 12 saat ara ile 2 doz 12 mg betametazon uygulandı. 48 saat sonunda stabil olan hastalar istirahat önerilerek ayaktan takip yapılmak üzere taburcu edildi. Her iki gruptaki olgular infüzyon tedavileri süresince doğumhanede takip edildiler. Tedavi süresince saatlik tansiyon, nabız, solunum sayısı gibi vital bulgular ve yan etkiler açısından izlendi. Tokolitik tedavi sırasında,

fetal membranların rüptürü, servikal dilatasyonun 4 cm'nin üzerine çıkması, 30 dakikadan daha fazla maksimum Ritodrin dozu uygulanmasına rağmen devam eden servikal dilatasyon veya maternal kalp hızının 120 atım /dak, göğüs ağrısı, göğüste sıkışma hissi, letarji, şiddetli bulantı, kusma, semptomatik hipotansiyon, dispne olması durumunda ise tedavi durduruldu ve bu olgular çalışmadan çıkarıldı. Oral tedaviye geçildiğinde, gebeler perinatoloji servisine alındılar. İnfüzyon tedavisi süresince tam yatak istirahatine alınan gebeler, oral tedaviye geçildiğinde kısıtlı olarak günlük aktiviteleri yapmalarına izin verildi. 48 saat sonunda stabil olan hastalar yatak istirahati ve haftalık kontrole gelmeleri önerilerek taburcu edildi ve ayaktan takibe alındılar. Takipleri sırasında rekürren preterm eylemi başlayan gebeler tekrar İV Ritodrin tedavisine alındılar. İstatistiksel değerlendirme:Verilerin istatistiki değerlendirmesi Sigmastat istatistik software programı kullanılarak hesaplandı. Ortalamalar arasındaki farkların anlamlılık testi için Student t testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak p değerinin < 0,05 olması esas alındı.

BULGULAR:

İki tedavi grubu arasında ortalama yaş (p= 0,7593), parite (p=0,870), gebelik haftası (p=0,1605), öncesinde preterm doğum hikayesi (p=0,2410), servikal dilatasyon (p=0,3829) ve servikal efasman yüzdeleri (p=0,7073) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilmedi.

Tablo I : Doğuma kadar olan latent period

Latent period	Ritodrin %	Kontrol %	Relatif Risk	95% GA
≤48saat	10	12	0,83	0,27-2,55
≤7 gün	34	32	1,06	0,61-1,86
≤14 gün	56	54	0,96	0,63-1,45
≤21 gün	64	68	0,94	0,71-1,25
≤28 gün	76	76	1	0,80-1,24

GA: Güven aralığı

İki grup arasında multipar olma (Ritodrin: %56, kontrol: %56), öncesinde preterm doğum hikayesi olma (Ritodrin: %8 , kontrol: %10), üriner sistem enfeksiyonu olması (Ritodrin: %10, kontrol: %10), anemi (Ritodrin: %22, kontrol: %26), 18 yaş altında veya 35 yaş üstünde (Ritodrin: %10, kontrol: %16) olma yüzdeleri karşılaştırıldıklarında anlamlı bulunmadı.

Farklı latent periodlarda gerçekleşen doğum yüzdeleri karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Sonuçlar Tablo I' de gösterilmiştir.

Tablo II: Gebelik Sonuçları

Gebelik sonuçları	Ritodrin (n=50)	Kontrol n=50	p
Rekürren Preterm eylem	13	16	p=0,46
Latent Period (gün)	19,15±16,85	18,7 ±17,03	p=0,89
Doğumdaki gebelik haftası	34,94±2,78	34,32±2,25	p=0,28
≥37 hf	12	8	p=0,07
< 37 hf	38	42	p=0,32
≥ 34hf	37	29	p=0,81
< 34 hf	13	21	p=0,35

Gruplar arasında rekürren preterm eylem (p=0,46216), latent period (p=0,8940), doğumdaki ortalama gebelik haftası (p=0,2849), 37 hafta (p=0,072) ve 34 hafta (p=0,813) üzerinde doğum oranları arasında istatistiksel fark yoktu. Gebelik sonuçları ayrıntılı olarak Tablo II’de özetlenmiştir.

Tablo III: Neonatal Sonuçlar

Neonatal sonuçlar	Ritodrin (n=50)	Kontrol (n=50)	p
Doğum Ağırlığı (gr)	2480,2±662,36	2338,4±537,55	p=0,24
Doğumdaki gebelik haftası	34,943±2,78	34,325±2,95	p=0,28
5.Dakika Apgar Skoru	8,56±0,97	8,28±1,47	p=0,26
Yoğun bakımda	9,92±5,69	12,66±11,25	p=0,42
Kalış Süresi:(gün) Oksijen gereksinimi (gün)	1,69±2,09	2,83±4,03	p=0,35
Ventilatör desteği (gün)	0,92±1,84	1,66±3,69	p=0,51
Neonatal Ölüm	2	3	P=0.50

Ortalama doğum ağırlığı (p=0,2426), doğumdaki ortalama gebelik haftası (p=0,2849), 5.dakika Apgar skoru (p=0,2643), yoğun bakıma çıkış nedenleri, yoğun bakımda kalış süreleri (p=0,4272), oksijen desteği (p=0,3598), ventilator gereksinimi (p=0,517) ve neonatal ölüm oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Neonatal sonuçlar ayrıntılı olarak Tablo III’de özetlenmiştir.

TARTIŞMA:

Son yıllarda erken doğum tehdidinde, başarılı intravenöz tokolitik tedavi sonrasında oral tokolitik tedavinin yararlılığı tartışılır olmuştur. Ne güncel çalışmalar ne de meta-analizler oral tokolitik tedavinin yararlı etkilerini gösterememiştir (9,10,11). Preterm doğum yönetiminde tokolitik tedavi, kortikosteroidlerin pulmoner matüriteyi artırıcı, ciddi fetal RDS riskini azaltıcı, İntraventricüler hemoraji riskini azaltıcı etkisinin sağlanmasında zaman

kazanmak için kullanılmaktadır (12).

Uzun süreli tokolitik tedavinin faydalı olmadığını gösteren çalışmaların sayısında son yıllarda artış gözlenmiştir. Creasy ve ark., randomize çift körlü çalışmalarında inutero gün kazancı ve doğumdaki ortalama gebelik haftaları açısından Ritodrinin kontrol grubuna üstünlüğünü saptamamışlardır (13). KPDA (Kanada preterm doğum araştırma) grubu (14) yaptığı Ritodrin ve plasebo kontrollü çalışmada, Ritodrin grubunda 24 saat ve 48 saat içinde doğum yapma oranlarını daha düşük bulmuşlar, bunun yanında 32. ve 37.haftalar öncesindeki doğum oranları bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark saptamamışlar, Ritodrinin uzun dönemde latent period üzerine etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır.

Sanchez-Ramos ve ark. akut tokolitik tedavi sonrası idame tedavisinin yararlılığını araştırdığı meta-analizde 1590 hastalık 12 randomize çalışmayı değerlendirmişler. Preterm eylemin akut epizodunun başarılı bir şekilde tedavi edildiği olgularda idame tokolitik tedavinin rekürren preterm eylem ve doğum insidansını azaltmadığını ve perinatal sonuçları iyileştirmediğini saptamışlardır. Sonuç olarak bu meta-analiz preterm eylemde başarılı tedavi sonrası idame tokolitik tedavi kullanımını desteklememiştir(15) Tokolitik tedavinin başarısı doğumu ne kadar süre ile geciktirdiğinin değerlendirilmesiyle belirlenmektedir. Değişik çalışmalarda bu süre en kısa olarak 24 saat (14, 16, 17) veya 48 saat (14, 18) olarak belirlenmiştir. Biz tokolitik tedavinin başarısını değerlendirirken, en kısa süre olarak 48 saati belirledik. Ayrıca 7, 14, 21, 28 gün içinde değerlendirme yaptık. Ritodrin grubunda doğumun 48 saat içinde gerçekleşme oranını olguların % 10’unda saptadık. Bu oran Lewis’in çalışmasındaki (16) % 7 oranı ile uyumlu bulunurken, KPDA grubunun % 21.4 oranına göre düşük bulundu (14). Çalışmamızda 37 hafta ve üzerinde sonlanan gebeliklerin oranı Ritodrin grubunda % 24, kontrol grubunda % 16, kontrol grubumuzdaki doğumdaki ortalama gebelik haftası olarak tesbit ettiğimiz 34.3±2.2 hafta, Carr’ın 35,0±3.3 hafta (19), KPDA Grubunun 33.4±1.8 hafta (14) sonuçları ile uyumlu bulundu. Ritodrin grubunda doğumdaki ortalama gebelik haftası olarak tesbit ettiğimiz 34.9±2.7 hafta, Parilla’nın 35,6±2.7 hafta (20), KPDA grubunun 34.0±1.7 hafta (14) sonuçları ile uyumlu bulundu. Bu sonuçlara dayanarak gebeliğin 37 hafta ve üzerinde sonlanma oranları, doğumda ortalama gebelik haftası ve ortalama kazanılan gün sayısı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Ritodrin grubumuzda, ortalama kazanılan gün 19,1 gün olup Leveno’nun (17) 19.8 gün sonucu ile uyumlu,

kontrol grubunda ortalama kazanılan gün 18.7 olup Leveno'nun (17) 15.1 gün sonucu ile uyumlu bulunmuştur. Yine intravenöz Ritodrin alan grupta tekrarlayan infüzyon oranları, kontrol grubunda % 32, oral Ritodrin alan grupta % 26 olarak bulundu. Bu oranlar, Parilla'nın çalışmasında sırasıyla % 14 ve % 35 olarak bulunmuştur (20). Ortalama doğum ağırlığını Ritodrin grubunda 2480,2±662gr, kontrol grubunda 2338,4±537 gr olarak tesbit ettik. Literatürde ise Ritodrin grubunda 2039 gr ile 2845 gr (17, 21), kontrol grubunda 1920 gr ile 2871gr (19, 22) arasında değişmekteydi. Buna göre sonuçlarımız literatürle uyumluluk göstermekteydi.

Bunun yanında ortalama yoğun bakımda kalma süresi Ritodrin grubunda 9,9±5,6 gün, kontrol grubunda 12,6±11,2 gün olarak belirlendi. Rust'un (22) Ritodrin grubu için 9,6±16,7 gün ve Leveno'nun (17) kontrol grubu için 12,4 gün olan sonuçları ile uyumlu bulundu. Neonatal mortalite ve morbidite oranlarımız da literatür ile uyumlu bulundu.

Çalışmamızın sonucunda; erken doğum tehdidi tanısı ile intravenöz tokolitik tedavi sonrası oral Ritodrin alan ve almayan kontrol grubu arasında, doğumdaki gebelik haftası, kazanılan gün sayısı, tekrarlayan erken doğum eylemi, yenidoğan ağırlığı, neonatal mortalite ve morbidite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Rush R.W., Davey DA, Segall M.L. The effect of preterm delivery on perinatal mortality. *Br J Obstet Gynaecol.* 1978;85:806-11
2. Lamont R.F., Dunlop P.D., Crowley P, Elder M.G. Spontaneous preterm labour and delivery at under 34 weeks' gestation. *Br. Med. J. (Clin Res Ed).* 1983 ;286:454-7
3. Katz V. L., Farmer R. M.: *Controversies in Tocolytic Therapy. Clinical Obstetrics and Gynecology* 1999;42: 802-8019
4. Hueston W.J. Prevention and treatment of preterm labor. *Am.Fam. Physician* 1989;40:139-146
5. McCormick M.C. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985;312:82-90
6. Dyson D.C.: *Monitoring women at risk for preterm labor. New Engl. J. Med.* 1998;338:15-19
7. Ehrenhaft P.M., Wagner J.L., Herdman R.C. Changing prog-

nosis for very low birth weight infants. Obstet Gynecol 1989 ;74:528-35

8. Mastrobattista J.M.: *Therapeutic Agents in Preterm Labor Steroids: Clinical Obstetrics And Gynecology* 2000;43:802-808
9. Macones G.A., Berlin M., Berlin J. A.: *Efficacy of oral beta agonist maintenance Therapy in preterm labor: A meta-analysis .Obstet Gynecol* 1995;85:313-7
10. Meiorowitz N.B., Ananth C.V., Smulin J.C., Vintzileus A.M. *Value of maintenance therapy with oral tocolytics: A systematic Review . The journal of Maternal –Fetal Medicine* 1999 : 8:177-183
11. Gyetvai K., Hannah M. E., Hodnett E. D., Ohlsson A.: *Tocolytics for preterm labor: A systematic review. Obstet Gynecol* 1999;94:869-877
12. DeVeciana M, Porto M, Major CA, Barke J I . *Tocolysis in advanced preterm labor: impact on neonatal outcome. Am J Perinatol* 1995;12:294-8.
13. Creasy R.K., Golbus M.S., Laros R.K., Parer J.T., Roberts J.M.: *Oral Ritodrine maintenance in the treatment of preterm labor. Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 212-216
14. *The Canadian Preterm Labor Investigators Group: Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist Ritodrine The New England Journal Of Medicine* 1992;327: 308-12
15. Sanchez – Ramos L, Kaunitz A. M., Gaudier F.L., Delke I.: *Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: A meta-analysis. Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 181: 484-90
16. Lewis R., Mercer B.M., Salama M., Walsh M.A., Sibai B.M.: *Oral terbutaline after parenteral tocolysis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol* 1996;175:834-7
17. Leveno J.K., Klein V.R., Young V.R., William M.L., Guzik D.S., Hankins G.D. : *Single- centre randomised trial of Ritodrine hydrochloride for preterm labor. The Lancet* 1986; 1293-1295
18. Ricci J.M., Harrihan S., Helfgott A., Reed K., O'Sullivan M.J.: *Oral tocolysis with magnesium chloride :A randomized controlled prospective clinical trial. Am. J Obstet Gynecol* 1991;165:603-610
19. Carr D. B., Clark A. L., Kernek K., Spinnato J. A.: *Maintenance oral nifedipine for preterm labor: A randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 822-7
20. Parilla B.V., Dooley S.L., Minogue J.P., Socol M.L.: *The efficacy of oral terbutaline after intravenous tocolysis. Am. J Obstet Gynecol* 1993;169:965-9
21. Larsen J.F., Eldon K., Lange A.P., Leegaard M., Osler M., Olsen J.S., Permin M.: *Ritodrine in the treatment of preterm labor : second danish multicenter study .Obstet Gynecol* 1986;67:607-613
22. Rust O.A., Bofill J.A., Arriola R.M., Andrew M.E., Morrison J.C. *The clinical efficacy of tocolytic therapy . Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 838-42

IVF-ET Sikluslarında Ovaryen Stimulasyon İçin Rekombinant Folikül Stimulan Hormon ve Human Menopozal Gonadotropin Kullanımının Sonuçlar Üzerine Etkisi

Kenan Sofuoğlu*, M.Nuri Delikara**, Selçuk Özden***, Gazi Yıldırım****, Toygun Başaran*****, Mehmet Güçlü***** Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfertilite ve Tüp Bebek Merkezi * Klinik şef muavini, ** Başasistan , ***Başasistan, Doç.Dr, ****: Asistan

Yazışma adresi: Pazarbaşı, Taşçı Mahmut sok, 12/17, 11150, Üsküdar, İstanbul

Tel: 0216-3474666

e-mail: ksofuoglu@netscape.net

ÖZET:

Amaç: Ovulasyon indüksiyonu yapılan IVF-ET olgularında rekombinant folikül stimulan hormon (rFSH) ve human menopozal gonadotropin (hMG) kullanımının in-vitro fertilizasyon sonuçları üzerine etkisinin araştırılması.

Materyal ve Metod: Nisan 2001-Mayıs 2002 tarihleri arasında Tüp Bebek Ünitesinde ovulasyon indüksiyonu yapılan kadınların dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile hMG kullanılan 72 ve rFSH kullanılan 100 olgu analiz edilmiştir.

Bulgular: Embryo transferi yapılan sikluslarda, gebelik oranları hMG grubunda % 27.3 ve rFSH grubunda % 20.2 olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiki olarak anlamlı değildir (p=0.35) hMG ve rFSH arasında elde edilen matür oosit, indüksiyon süresi, kullanılan total gonadotropin dozu ve fertilizasyon oranları ile ilişkili olarak hiçbir istatistiki anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç: Klinik gebelik oranları açısından her iki stimulasyon rejimi arasında anlamlı fark bulunmadığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: In Vitro Fertilizasyon, rec FSH, hMG

SUMMARY: Recombinant FSH versus human menopausal gonadotropins for ovarian stimulation in IVF cycles: analysis of outcomes

Objective: To analyze the results of using rFSH and hMG for ovarian stimulation in in vitro fertilization cycles.

Material and method: A retrospective analysis of all the treatment cycles between April 2001 and May 2002 were performed. Treatment with hMG was used for 72 patients, whereas 100 patients were treated with rFSH.

Results: Of the cycles with embryo transfer, the pregnancy rates were 27.3 % and 20.2 % in the hMG

and the rFSH groups, respectively. This difference is not statistically significant (p=0.35). No significant differences were found with regard to the number of mature oocytes, the duration of stimulation, the total amount of gonadotropin used and the fertilization rates.

Conclusion: It's found that there was no significant difference between two stimulation regiments in terms of the clinical pregnancy rate.

Key Words: IVF, rec FSH, hMG

GİRİŞ

In Vitro Fertilizasyon programlarında çok sayıda oosit elde etmek için, multipl foliküler gelişmeyi uyarıcı ilaçlar kullanılmaktadır. Günümüzde tüm dünyada kabul görmüş standart bir protokol yoktur. IVF programlarında kullanılan protokollerin büyük çoğunluğu luteinizan hormon (LH) salgılanmasını bloke etmek için gonadotropin serbestleştirici hormon analogu kullanılmaktadır (1). Ovaryen stimulasyon için hMG ve rFSH yaygın olarak kullanılmaktadır. Ne rekombinant gonadotropinlerin klinik yararlılığı ne de LH in folikülogenez üzerindeki etkisi net olarak ortaya konulmuş değildir (2, 3). hMG preparatlarının kullanımı düşük saflık, kaynak kontrolünün tam yapılamayışı, sıkıcı idrar toplama işlemleri, bir üretimden diğerine farklılıklar olması riski ve düşük spesifik aktivite gibi bir dizi dezavantaja sahiptir (4). Rekombinant DNA teknolojisinin kullanımı ile bu sorunların hepsi ortadan kalkmıştır (5). Etkinlik/maliyet analizleri yapılan çalışmalar ve meta analizler olmasına karşın sonuçları net bir şekilde yorumlayabilmek için yeterli sayıda vaka üzerinde yapılmış çalışmalar yoktur.

Biz bu çalışmamızda ovaryen stimulasyon için hMG ve rFSH nin tek başına kullanıldığı olgularda dosyaları retrospektif olarak analiz ederek siklus

parametreleri ve in- vitro fertilizasyon sonuçları üzerine etkilerini inceledik.

MATERYAL VE METOD:

Bu çalışma Nisan 2001- Mayıs 2002 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Ünitesinde ovulasyon indüksiyonu yapılan IVF-ET hastaları dosyaları retrospektif olarak incelenerek yapılmıştır. Bu süre içindeki tüm dosyalar incelenerek ovulasyon indüksiyonu için yalnız rFSH yada yalnız hMG alan yaşı 37 den küçük, ilk kez IVF-ET denemesi yapılan normogonadotropik kadınlar çalışmaya dahil edilmiştir. Ovaryen stimülasyon 72 kadında hMG ile 100 kadında ise rFSH ile yapılmış idi.

Yaş, bazal follikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH) ve estradiol (E2) değerleri, ovulasyon indüksiyonunda kullanılan toplam ünite, indüksiyon süresi, gelişen follikül sayısı ve toplanan oosit sayısı, fertilizasyon oranları ve gebelikler kaydedildi.

Tüm vakalarda down-regülasyon için mid-luteal GnRH agonisti protokolü uygulandı. *Leuprolide asetat (0.5-1 mg/ günlük, Lucrin; Abbott Phamaceuticals, USA) adetın 21. günü subkutan olarak yapılmaya başlandı ve ovaryen baskılanma E2 düzeyleri ve ultrasound ile teyid edilene kadar aynı dozda devam edildi. Ovaryen stimülasyona başlanırken doz yarıya indirildi ve hCG verilme gününe kadar devam edildi. Ovaryen stimülasyon için hMG (Pergonal, Serono, İsviçre) ya da rFSH (Puregon, Organon, Hollanda) kullanıldı. Siklusun 3. günü 225- 300 IU/ gün dozunda gonadotropin kas içine uygulanarak ovaryen stimülasyona başlandı. Günlük doz step-down protokolü uygulanarak düzenlendi ve folikular monitorizasyon bulgularına göre ayarlamalar yapıldı. Foliküler monitorizasyonda 6.5-MHz transvaginal probu olan General Electric Logiq 200 real-time ultrason cihazı (GE Medical Systems, Tokio, Japan) kullanıldı. En az üç folikül 17 mm çapta olduğunda.

10000 IU hCG (Pregnyl; Organon, Hollanda) kas içi uygulandı. Leuprolide asetat tedavisine HCG yapıldığı gün son verildi. HCG yapılmasından 36 saat sonra transvajinal yolla ultrason kılavuzluğunda oosit pick-up işlemi yapıldı. Oosit pick-up işleminden sonra 2. veya 3. gün embryo transferi yapıldı. Luteal faz desteği için vaginal yoldan mikronize progesteron kapsülleri kullanıldı (Progestan kapsül, Koçak, Türkiye; 3 x 200mg/gün). Progesteron uygulamasına oosit pick-up günü başlandı ve serum b-hCG ölçümüne kadar devam edildi, gebelik olan olgularda 10 haftaya kadar devam edildi.

İstatiksel Analiz: Verilerin istatiksel değerlendirilmesi uygun olan yerlerde Ki-kare testi ve Student-t test ile yapıldı. İstatiksel olarak anlamlılık p£0.05 olarak belirlendi..

SONUÇLAR:

Ovaryen stimülasyon için yalnız hMG uygulanan 72 ve yalnız rFSH tedavisi uygulanan 100 olgu çalışmaya alındı. Her iki grup arasında demografik ve tedavi öncesi klinik özellikler yönünden farklılık saptanmadı (Tablo I).

Ovaryen siklus parametreleri analiz edildiğinde iki grup arasında stimülasyon süresi, toplam kullanılan gonadotropin dozu, hCG günü E2 düzeyleri, gelişen folikül sayısı, elde edilen matür oosit sayısı, fertilizasyon oranları ve klinik gebelik oranları açısından istatiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo II).

Yetersiz ovaryen cevap (3 ve daha az matür folikül) nedeniyle siklus iptali incelendiğinde ise hMG kullanılan grupta siklus iptal oranı % 8.3 olmasına karşın, rFSH grubunda bu oran % 1 olarak saptandı. Aradaki fark istatiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.022). HMG yada rFSH grubundaki hiç bir olguda ovaryen hiperstimülasyon sendromu ya da başka bir istenmeyen yan etki ortaya çıkmadı.

Tablo I. Olgulara ait klinik ve demografik özellikler.

	hMG (n=72)	rFSH (n=100)	p
Yaş ± SD (yıl)	34.04±5.34	33.35±5.09	AD
İnfertilite süresi (yıl, range)	8 (1-19)	8 (1-20)	AD
İnfertilite nedeni			
Tubal faktör, n (%)	5 (7)	7 (7)	
Erkek Faktörü, n (%)	56 (78)	76 (76)	
Tubal+erkek faktörü, n (%)	4 (5)	8 (8)	
Açıklanamayan, n (%)	7 (10)	9 (9)	
D ₃ FSH (U/L, mean±SD)	5.99±2.84	6.57±2.84	AD
D ₃ LH (U/L, mean±SD)	4.3 ±3.64	4.78±3.94	AD
D ₃ E2 (U/L, mean±SD)	50.96±47.05	57.05±52.82	AD

D₃ : 3. gün AD=anlamlı değil

Tablo II. Ovaryen stimulasyon parametreleri.

	HMG (n=72)	rFSH (n=100)	p
Stimulasyon süresi (gün)	9.43±1.77	9.60±1.71	AD
Total ünite	3349.31±1297.01	3346.00±1210.27	AD
hCG yapıldığı gün E2 düzeyi	1842.43±1459.62	1812.57±1185.73	AD
>14 mm folikül sayısı	7.74±4.64	7.97±4.24	AD
Toplanan matür oosit sayısı	6.70±5.21	6.73±4.34	AD
Fertilizasyon oranı	0.49±0.29	0.46±0.29	AD
Siklus iptali (n, %)	6 (% 8.3)	1 (% 1)	0.022
Klinik gebelik (n, %)	18 (% 27.3)	20 (% 20.2)	AD

AD: anlamlı değil

TARTIŞMA:

Günümüzde kullanılan ovulasyon induksiyonu protokollerinin çoğunda LH biyoaktivitesi tamamen elimine edilmiştir. Buna karşın optimal foliküler stimulasyon için gerekli LH miktarı ve bunun önemi halen tartışma konusudur ve over stimulasyonunda LH içeren preparatların IVF sonuçlarını negatif yönde etkilediğine dair kanıtlar yoktur (3).

Bu retrospektif çalışmanın sonuçları göstermiştir ki GnRH analogu ile desensitizasyon sonrası ovaryen stimulasyon yapılan normogonadotropik kadınlarda hMG veya rFSH kullanımı fertilizasyon oranları ve gebelik oranları açısından farklılık göstermemektedir. hMG kullanılan grupta transfer başına % 27.3 olan gebelik oranı rFSH kullanılan grupta % 20.3 olarak saptandı.

Literatüre bakıldığında gebelik oranları açısından hem hMG lehine hemde rFSH lehine yayınlar mevcuttur (1, 2, 6). Sonuçlarımız Agrawal ve ark. nın, hipofizer down regulasyon yapıldığında FSH ve hMG nin benzer etkinliği olduğunu ancak down regulasyon yapılmadığında FSH ile daha yüksek gebelik oranı sağlandığını öne süren çalışması ile uyumludur (1). Ayrıca Ng ve ark. nın 40 vakalık çalışmasında da hMG ve rFSH'nin eşit etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (7). Buna karşın Daya ve ark. randomize kontrollü çalışmaları karşılaştırdıkları 1995 yılında yapmış oldukları metaanalizde GnRH analogu kullanılan ve kullanılmayan IVF sikluslarında ovulasyon induksiyonu protokollerinde rFSH veya üriner FSH'nin hMG'ye kıyasla daha iyi gebelik ve implantasyon oranları sağladığını öne sürmüşlerdir (2).

Ortalama ovaryen stimulasyon süresi her iki grupta benzerdi (hMG grubunda 9.43 gün, rFSH grubunda 9.60 gün). hCG uygulamasına kadar kullanılan toplam gonadotropin dozları incelendiğinde farklılık saptanmadı. Metafaz II oosit elde etme açısından da her iki grup benzerlik göstermekte idi (6.70 hMG grubunda, 6.73 rFSH grubunda).

Imthurn ve ark. üriner FSH ile hMG nin oosit maturitesi üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmalarında uFSH kullanılan grupta hMG kullanılan gruba kıyasla metafaz II ve normal morfolojide oositin daha fazla elde edildiğini göstermişlerdir (8). Buna karşın Jacob ve ark. çalışmasında hMG ve rFSH kullanılan kadınlarda metafaz II oosit elde etme açısından farklılık saptamamışlardır (9, 10).

Siklus iptal oranlarına bakıldığında hMG grubunda % 8.3 lük iptal oranına karşın rFSH kullanılan grupta bu oran % 1 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Fakat çalışmamızın retrospektif nitelikte olması nedeniyle bu farklılığın önemli olup olmadığını açıklayamadık.

Özet olarak, kliniğimizde her iki gonodotropin rejimi ile ovaryen stimulasyonunda benzer gebelik oranları elde edilmiş olduğunu saptadık. Rekombinant preparatların partiler arası tutarlılık göstermesi ve içlerinde üriner protein kontaminantların olmaması ve sonsuz olarak üretilebilme potansiyelleri klinik kullanım açısından rekombinant preparatları üriner preparatlara göre daha çekici yapmaktadır. Buna karşın gebelik oranları açısından farklılık göstermeyen ve IVF masraflarını düşüren hMG nin kullanımı bir tedavi alternatifi olarak yerini korumaktadır.

KAYNAKLAR:

1. Agrawal R., Holmes J., Jacobs HS. Follicle stimulating hormone or human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in in vitro fertilization cycles: a meta analysis. Fertil Steril 2000; 73; 338-343.
2. Daya S, Gunby J., Highes EG. et al. Randomized controlled trial of follicle stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin in in vitro fertilization outcome. Hum Reprod., 1995; 10; 1392-1396

3. Levy D.P., Navarro J.M., Schattman G.L., Davis O.K., Rosenwaks Z. The role of LH in ovarian stimulation. Exogenous LH: lets design the future. *Hum Reprod.* 2000;11; 2258-2265.
4. Giudice F., Crisci C., Eshkol A. et al. Composition of commercial gonadotropin preparations extracted from human post menopausal urine: characterization of non-gonadotropin proteins. *Hum Reprod.* 1994;9;2291-2299
5. Schats R., Sutter PD., Bassil S., Kremer J.A.M., et al. Ovarian stimulation during assisted reproduction treatment: a comparison of recombinant and highly purified urinary human FSH. *Hum reprod.* 2000;15:1691-1697.
6. Check J.H. HMG is possibly superior to recombinant FSH for IVF. *Hum Reprod.* 2001;16:2473-2477
7. Ng EHY, Lau EYL., Yeung WSB and Ho PC. HMG is as good as human FSH in terms of oocyte and embryo quality: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2001;16; 319-325
8. Imthurn B., Macas E., Rosselli M. et al. Nuclear maturity and oocyte morphology after stimulation with highly purified follicle stimulating hormone compared to human menopausal gonadotropin. *Hum Reprod.*1996;11;2387-2391
9. Jacob S., Drudy L., Conroy R. et al. Outcome from consecutive in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection attempts in the final group treated with urinary gonadotropins and the first group treated with recombinant follicle stimulating hormone. *Hum Reprod.* 1998: 13; 1783-1787
10. Strehler E, Abt M., El Danasoouri I. et al. Impact of recombinant follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotropins on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2001: 75; 332-336

Laparoskopik Salpingo-Ovariölizis

Cem Fıçıoğlu*, Ebru ögendez**

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

* Klinik Şefi, ** Başasistan,

Yazışma adresi: Dr. Ebru ögendez, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma

Hastanesi Üsküdar/ İSTANBUL

e-mail: drcogendez@hotmail.com

ÖZET:

İnfertil kadınlarda en sık rastlanan bulgu periadneksial adhezyonlardır. Pelvik ve periadneksial adhezyonlar çoğunlukla pelvik inflamatuvar hastalığın bir sekeli olarak karşımıza çıkar. Pelvik adhezyonların yaygınlığı ve Şiddeti infertilite ile yakından ilişkilidir. Periadneksial adhezyonlu hastalarda spontan gebelik oluŐabilmesine rağmen salpingo-ovaryölizis ile tedavi daha iyi gebelik oranları ile birlikte dir. Laparoskopik salpingo-ovaryölizis sonuçları mikrocerrahi teknik kullanılarak yada kullanılmayarak yapılan laparotomi sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Anahtar kelimeler: İnfertilite, laparoskopik adhezyölizis

SUMMARY:

Laparoscopic Salpingo-Ovariölisis A common finding among infertile females is periadnexal adhesions. Pelvic and periadnexal adhesions usually are the sequelae of pelvic inflamatuvar disease. The wideness and severity of pelvic adhesions are closely related to infertility. Although spontaneous pregnancy can occur in women with periadnexal adhesions, treatment with salpingo-ovariölisis is associated with a better pregnancy. The results of laparoscopic salpingo-ovariölisis are similar to results of laparotomy with or out microsurgical techniques.

Key words: Infertility, laparoscopic adhesiolysis

GİRİŞ:

Fertilite yaygın pelvik adezyonların sebep olduğu anatomik distorsiyon nedeniyle bozulabilir. Over yada tubaların fiksasyonu yada adhezyonlarla bu organların çevrelenmesi tubaların ovumu yakalamasını engelleyebilir (1,2). Yaygın olmayan adneksiyal adhezyonlar ile fertilite iliŐkisinin önemi daha az bilinmektedir. Asıl önemli olan faktör adheziv hastalığın altında yatan patolojidir, çünkü bunun prognostik önemi vardır. Pelvik inflamatuvar hastalık ve endometriozisle birlikte görülen adhezyonların

tersine cerrahi sonrası meydana gelen adhezyonlar ilerleyici değildir ve iyileşme sırasında ortaya çıkan izole postoperatif sekeller olarak değerendirilebilirler (3). İnfertil kadınlarda pelvik adhezyonların prevalansı %15-34 civarındadır. Bu prevalans reprodüktif yaŐta sterilizasyon yapılan asemptomatik fertil kadınlarla karşılaştırıldığında (%15) önemli oranda yüksek bulunmuştur (4,5). Retrospektif çalışmalarda adhezyonların yaygınlığı ile gebelik oranları arasında bir ilişki olduğu ve salpingo-ovariölizisin gebelik oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (5-8).

Adheziv hastalığın yaygınlık ve ağırlığının tam olarak belirlenmesi infertil hastaların optimal bakımı için esastır. Adheziv hastalığın yaygınlık ve ağırlığının belirlenmesi adhezyon skorlama sistemini kullanarak gerçekleŐtirilir ve bu olay alınacak klinik kararlara ve bazı bilimsel karŐılaŐtırmalara yardımcı olur (9). İnfertilitede salpingo-ovaryölizisten sonraki gebelik oranlarını incelemeyen önce tedavi görmemiŐ hastaların önceki gebelik durumlarını değerlendirmemiz gerekir. Tuba-ovaryan adhezyonları olan tedavi edilmemiŐ hastalarda spontan konsepsiyon oranı %13 civarındadır. Laparoskopik salpingo ovaryölizis sonuçları ile mikrocerrahi tekniği kullanarak yada kullanılmayarak yapılan laparotomi sonuçları benzerdir. (İntrauterin gebelik oranı %40-45, viabl gebelik oranı %34-37 ve ektopik gebelik oranı %3-7). Lazer kullanımı post operatif adhezyonlar ve gebelik oranları üzerine önemli bir farklılık oluŐurmamaktadır (10,11). Bazı araŐtırmacılar erken ikinci bakıŐ laparoskopik adhezyölizisin gebelik oranlarını arttırdığını iddia etmektedir. Diğerleri bu fikre katılmamaktadır, fakat erken ikinci bakıŐ laparoskopik adhezyölizisin azalmış ektopik gebelik oluşumu ile birlikte olduğu gösterilmiştir (12,13).

Üçüncü bakıŐ laparoskopisi erken ikinci bakıŐ adhezyölizis yapılan hastalarda adhezyon sıklığının %50'ye yakın azaldığını ortaya koymuŐtur. Geç ikinci bakıŐ laparoskopik adhezyölizis (ilk cerrahiden bir yıl

sonra) gebelik ve ektopik oranlarını etkilemez (14).

Adhezyon önleyici ajanların bolluğuna ve çok titiz cerrahi tekniklerin kullanılmasına rağmen mikrocerrahi ve laparoskopik adhezyolizis sonrası post operatif adhezyonların yeniden teşekkül etme sıklığı yüksektir (%81-88). Diğer yandan de nova adhezyonların oluşma sıklığı laparoskopik adhezyolizisten sonra (%12) mikrocerrahi ile yapılan adhezyolizis ile karşılaştırıldığında (%56) önemli oranda düşük bulunmuştur (15-17).

Son zamanlarda, bir konvansiyonel bilgi olan post operatif adhezyonları azaltmak için periton tamirinin gerekliliği fikri değişmiştir. İnfertilitede salpingo-ovariolizis üzerine yapılan çalışmaların bolluğuna rağmen, adhezyon etyolojisinin ve kadın fertilitesi ile birlikte olan diğer faktörlerin etkisinin post operatif sonuç üzerine olan etkisi yeterince incelenmemiştir. Bu faktörler (yaş, obstetrik öykü, infertilite süresi, ovulatuvar durum, ektopik öyküsü, pelvik inflamatuvar hastalık ve geçirilmiş cerrahi, endometriozis varlığı ve tubaların durumu) prognostik önem taşıyabilirler ve alınan klinik kararları etkileyebilirler (8). Vakaların tanımlanması ve sınıflandırılmasındaki eksiklikler çalışmalar arası karşılaştırmalar yapılmasını engellemektedir. Bundan başka, analiz yaparken ve sonuçları rapor ederken kullanılan yöntemde bir uyum yoktur. Böylece, mikrocerrahi yolla adhezyolizisten sonra kombine edilmiş intrauterin kaba gebelik oranları laparoskopik adhezyolizisten sonraki oranlar ile benzer görünmesine karşılık, bu sonuçların doğrudan karşılaştırılabilir olmaması değerlendirmede önemlidir. Bu gruplar arasındaki karşılaştırmalar kullanılan yöntemdeki farklılıklar ve vaka seçimindeki farklılıklar nedeniyle kusurlu olarak yapılmaktadır.

Uygun ve faydalı bilgi randomize olmayan çalışmalardan her zaman elde edilebilir ve infertilite cerrahisinde yeni tekniklerin etkisini değerlendirmek için bunu onları eskileriyle karşılaştırarak yapmak mantıklıdır. Bununla birlikte, bir retrospektif çalışmada zihinleri karıştıran değişkenlerden kaynaklanan önyargılar tedavi grupları arasındaki dengesizlikleri ortadan kaldıran istatistiksel tekniklerin kullanılması ile en aza indirgenmeye çalışılır. Çok değişkenli regresyon analizi bu probleme yardımcı olabilecek bir istatistiksel yöntemdir. Bu yöntem gebe kalmak için gerekli zamanı hesaba katarak gebelik ile çeşitli prediktör değişkenler arasındaki ilişkiyi inceler. Bu teknik kullanılarak,

infertil hastalarda salpingo-ovaryolizis sonuçlarını en önemli oranda etkileyen faktörün infertilite süresi olduğu bulunmuştur. İnfertiliteye her eklenen yıl salpingo-ovaryolizisten sonraki gebe kalma olasılığını yaklaşık olarak %20 azaltmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Grainger DA. Incidence and causes of pelvic adhesions. In *Adhesions: RE. Leach, Ed. Infertil Reprod Med Clin N Am* 1994;5(3):391-404
2. Drollette CM, Badaway SZA. Pathophysiology of pelvic adhesions. *Modern trends in preventing infertility. J Reprod Med* 1992;37:107-122
3. Donnez J, Nisolle M, Casana Roux F. CO2 laser laparoscopy in infertile women with adnexal adhesions and women with adnexal occlusion. *J Gynecol Surg* 1989;5:47-53
4. Gomel V. Salpingo-ovariolysis by laparoscopy in infertility. *Fertil Steril* 1983;40:607-611
5. Chew S, Chan C, Ng SC, Ratnam SS. Laparoscopic adhesiolysis for subfertility. *Singapore Med J* 1998;39(11):491-495
6. Evantash EG. Laparoscopy in the management of pelvic adhesions. In *update in Laparoscopy. Evantash EG, Ed. Infertil Reprod Med Clin N Am* 1997;8(3):383-397
7. Bruhat MA, Mage G, Manhes H, Soualhat C, Ropert JF, Pouly JL. Laparoscopy procedures to promote fertility ovariolysis and salpingolysis. Results of 93 selected cases. *Acta Eur Fertil* 1983;14(2):113-115
8. Tulandi T, Collins JA, Burrows E, Farrell FJ, McInnes RA, Wrixon W, Simpson CW. Treatment dependent and treatment independent pregnancy among women with periadnexal adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 1989;162:354-357
9. Luciano AA and Maier DB. Electrosurgery and lasers in endoscopic surgery. *Infertil Reprod Med Clin N Amer* 1993;4:255-274
10. Diamond MP et al for the Operative Laparoscopy Study Group. Postoperative adhesion development after operative laparoscopy: evaluation at early second look procedures. *Fertil Steril* 1991;55:700-704
11. Perez RJ. Second look laparoscopy adhesiolysis. The procedure of choice from preventing adhesion recurrence. *J Reprod Med* 1991;36:700-702
12. Saravelos H, Li TC, Cooke ID. An analysis of microsurgical and laparoscopic adhesiolysis for infertility. *Hum Reprod* 1995;10:2887-2894
13. Saravelos H, Li TC, Cooke ID. An analysis of factors affecting post-operative adhesion development after adhesiolysis. *J Obstet Gynaecol* 1996; 16:370-375
14. Saravelos H, Li TC. Physical barriers in adhesion prevention. *J Reprod Med* 1996;41:42-51
15. Diamond MP, Daniell JF, Feste J, Surrey MW, McLaughlin DS, Friedman S, et al. Adhesion formation and de novo adhesion formation after reproductive pelvic surgery. *Fertil Steril* 1987;47:864-866
16. Trimbo-Kemper TCM, Trimbo JB, Van Hall EV. Adhesion formation after tubal surgery. Results of eight day laparoscopy in 188 patients. *Fertil Steril* 1985;43:395-400
17. Tulandi T, Falcone T, Kafka I. Second look operative laparoscopy 1 year following reproductive surgery. *Fertil Steril* 1989;52:421-424

Servikal Kanser Tedavisinde Kemoradyasyon

Ateş Karateke*, Gazi Yıldırım**

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

*: Klinik şefi, Doç.Dr. **: Asistan Dr.

Yazışma adresi: Doç. Dr. Ateş Karateke, Zeynep Kamil Hastanesi, Jinekoloji Klinik Şefi, Üsküdar- İstanbul

Tel: 0 216 391 06 80

e-mail:gaziyildirim@hotmail.com

ÖZET

Geliştirilmiş taramalara rağmen servikal kanser tüm dünyada hala major bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Lokal olarak ilerlemiş evrede, bölgesel kontroldeki yetersizlik genellikle ölümle sonuçlanır. Lokal bölgesel kontrolü sağlamak için neoadjuvan eş zamanlı kemoradyasyon test edilmektedir. Yapılan çalışmalarda radyasyon tedavisi ile eş zamanlı kemoterapi alan grupta ölüm riskinin diğerlerine göre %30-50 oranında azalma olduğu gösterilmiştir. Esasen nötropeni ve gastrointestinal belirtilerle görülen akut toksisite kemoradyasyonda yaygın olarak izlense de, bu geçicidir ve tedaviden 60 gün sonra oluşan geç toksisite her iki grupta da benzer oranlardadır. National Cancer Institute (NCI) tarafından radyoterapi ile eş zamanlı cisplatin kemoterapisi servikal kanser tedavisi için yeni bir standart olarak duyurulmuştur.

Anahtar Kelimeler:Servikal kanser, Kemoradyoterapi, Cisplatin

SUMMARY: Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Cervical cancer remains a major health problem worldwide, despite advances in screening. For patients with locally advanced stage disease, failure to obtain local-regional control usually results in death. In all of the trials, cisplatin-based chemotherapy administered concurrently with radiation therapy was more effective at reducing the risk of death by 30–50%. Acute toxicities, principally neutropenia and gastrointestinal, were more common with chemoradiation, but were transient and the rates of late complications (complications that persisted or occurred for more than 60 days after the treatment) were similar. The National Cancer Institute (NCI) released a Clinical Announcement stating that cisplatin-based chemotherapy, as used in these trials (i.e. concurrently with radiation therapy), as the new standard of therapy for cervical cancer.

Keywords: Cervical Cancer, Chemoradiotherapy, Cisplatin

GİRİŞ:

ABD’de servikal kanser insidansındaki düzenli azalmaya rağmen bu kanser türü dünya çapında ikinci en yaygın malignite konumunu korumaktadır. Sadece ABD’de bir yılda 12,000’den fazla kadına servikal kanser tanısı konmuş olacaktır.1 Kadınların çoğunda hastalık erken evrede (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu [FIGO] evre I-IIA) teşhis edilecek ve radikal cerrahi veya radyasyon terapisi dahil yüksek etkinliğe sahip tedavi imkanlarına sahip olacaklardır. Erken lezyonların taranmasına yönelik yoğun çabalara rağmen teşhis edilen bu vakaların en az %25’inde lokal olarak ilerlemiş hastalık mevcut olacaktır. Radikal cerrahi rezeksiyonun uygun olmadığı veya önemli düzeyde morbiditeye neden olduğu bu vakalarda radyoterapi standart tedavi yöntemi haline gelmiştir. Lokal düzeyde ilerlemiş hastalığa sahip kadınlarda (FIGO evre IIB-IVA) rekürans oranları %20 ile %50 arasında değişmektedir. On yıllık hayatta kalma oranları IIB evresi için %56-67 ve evre III ve IVA için %20 ile %50 arasında değişim göstermektedir.2,3 Bu nedenden ötürü bu hastaların tedavisine yönelik yeni yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüz itibariyle cerrahi evreleme protokolleri, neo-adjüvan kemoterapi ve adjüvan cerrahi bu hastaların hayatta kalma oranlarının iyileştirilmesi konusunda önemli bir gelişme sağlayamamıştır. Eksternal ve intrakaviter radyoterapinin uygulanmasında gerçekleştirilen değişiklikler tedaviyle ilişkili komplikasyonların asgari düzeye indirilmesi konusunda yardımcı olmakla birlikte yeni tedavi stratejilerinin hayatta kalma oranında önemli etki sağlaması ancak son dönemde gerçekleşmiştir. Kemoterapinin radyasyon terapisiyle birlikte kullanılması, servikal kanser hastalarının yanıt oranlarında ve hayatta kalma oranlarında önemli iyileşmeler sağlamıştır.3 Jinekolojik Onkoloji Grubu (SWOG) ve Radyasyon Terapi Onkoloji Grubu (RTOG) dahil olmak üzere değişik ortak klinik gruplarca, radyoterapi rejimlerine

TABLO - 1. Kemoterapi ve Radyasyon

Neo- adjuvan	Kesin tedavi önceki değişken sayıda döngü boyunca uygulanan kemoterapi
Eşzamanlı	Kemoterapi ve Radyasyon eşzamanlı olarak uygulanmaktadır
Adjuvan	Kesin tedaviden(radyasyon) sonra ve Kemoterapi uygulanmaktadır.

kemoterapi eklenerek gerçekleştirilen bir dizi prospektif randomize çalışmada hayatta kalma oranında kalıcı iyileşme olduğu gösterilmiştir.11 Servikal kanserin tedavisine yönelik yeni bir paradigma oluşturulmuş ve bu da bu hastalığın tedavi standartının değişmesini sağlamıştır. Bu derlemede kemoterapinin radyasyonla birlikte kullanılmasıyla bağlantılı güncel gelişmeler özetlenmektedir.

Kemoterapinin Mantığı

Tablo 1'de gösterildiği üzere kemoterapi radyasyon terapisiyle farklı şekillerde kombine edilmiştir. Neoadjuvan kemoterapi uygulamasının tümör hacminin küçültülmesi, kalan tümörün oksijenasyonunun artırılması ve uzak konumlardaki mikroskopik metastazların tedavi edilmesi gibi teorik faydaları vardır. Neoadjuvan terapiye yönelik yanıt oranları tek-ajanlı terapi için %0 ile %25 arasında değişmektedir. Çoklu ajanlı, plantin-bazlı rejimler %50'ye varan yanıt oranları sağlamış olmakla birlikte bunun bedeli toksisite düzeyinin artması olmuştur. Ne yazık ki bu neoadjuvan kemoterapinin kullanıldığı bu çalışmalardan hiçbirinde hayatta kalma oranında herhangi bir iyileşme gösterilememiştir.3 Hatta iki çalışmada neoadjuvan kemoterapi, tek başına radyoterapi ile kıyaslandığında hayatta kalma oranında azalma olduğu saptanmıştır.4,5 Neoadjuvan kemoterapiye düşük yanıtın muhtemel nedenleri arasında toksisitenin artması, çapraz-direnç ve uyum eksikliği yer almaktadır.

Benzer bir şekilde, bir radyoterapi rejiminin tamamlanmasını takiben kemoterapi ajanlarının eklenmesi, hayatta kalma oranı yönünden ya hiç ya da çok az avantaj sağlamaktadır. 14 Adjuvan kemoterapinin kullanıldığı protokoller kötü tümör yanıtı ve kabul edilemez düzeyde yüksek toksisiteyle ilişkilendirilmektedir.14 Radyoterapi bir tümörü besleyen vasküler ağı bozması nedeni ile merkezi konumlu rezidüel tümör hücrelerine sitotoksik bir ajanın etkisini olumsuz etkilemektedir. Daha yüksek ilaç dozları teorik açıdan uygun görünmekle birlikte hasta açısından anlamlı bir fayda sağlamaktan uzaktır. Radyasyon ve kemoterapinin birlikte tatbik edilmesi günümüzde kemoradyasyon olarak adlandırılmaktadır. Kötü damarlanması olan, büyük hacimli tümörlerde ve etraftaki sağlıklı dokulara bağlı radyasyon dozunun yarattığı zorlukların aşılmasını

sağlayan bu tedavi yaklaşımı ile geliştirilen protokollerden büyük başarı sağlanmıştır.16 Eşzamanlı uygulamanın potansiyel faydaları Tablo 2'de özetlenmiştir. Kemoterapi radyoterapiyle kombine edildiğinde sinerjistik bir etkiye sahip olabilir. Olası mekanizmalar arasında sellüler onarım mekanizmasının baskılanması, kanser hücrelerinin hücre döngüsünün radyasyona duyarlı bir aşamaya senkronize edilmesi ve hipoksik hücre fraksiyonunda azalma yer almaktadır.

Kemoterapik Ajanlar Radyasyon terapisi ile birlikte değişik kemoterapik ajanlar kullanılmıştır. Kullanılan ajanların çoğunluğu radyasyon duyarlılaştırıcıları olarak bilinmekle birlikte bağımsız sitotoksik aktiviteye sahip olmaları da mümkündür. Radyoterapiyle birlikte kullanılan en yaygın kemoterapi ajanları arasında 5-florourasil (5-FU), hidroksiüre, cisplatin ve mitomisin-C bulunmaktadır. Bir floropirimidin olan 5-FU antimetabolit olarak etki göstererek DNA-spesifik nükleosid baz timidin oluşumunu baskılamaktadır. Bu bileşiğin radyasyon-indüksiyonlu lezyonların onarımını bozduğu tezi ortaya atılmıştır.7 Hidroksiüre, DNA sentezini baskılayan başka bir antimetabolittir ve DNA onarım mekanizmalarını bozarak kanser hücrelerini radyoterapiye karşı duyarlı kılabilmektedir. Cisplatin, DNA şeritler arası çapraz bağlar ve DNA replikasyonunu bozan alkilizan bir ajandır. Metastatik reküran servikal kanseri olan hastalar için en aktif sitotoksik ajandır. Hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda eşzamanlı cisplatin'in ek faydaları gösterilmiştir.8 Eşzamanlı cisplatin uygulamasına yönelik tümör yanıtındaki artışından sorumlu mekanizmalar arasında subletal radyasyon hasarı onarımının baskılanması ve hipoksik hücrelerin duyarlılaştırılması bulunmaktadır. Bir antitümör antibiyotiği olarak sınıflandırılan mitomisin-C, DNA sarmallarının çapraz bağlandığı veya serbest oksijen radikaller aracılığıyla DNA sarmallarında kırılma meydana gelen alkilizan ajanlara benzer mekanizmalar üzerinden radyotoksisiteyi arttırabilmektedir.

Son dönemde cisplatin-bazlı kemoradyasyon, lokal olarak ilerlemiş servikal kanser tedavisi için standart hale gelmiştir. 2 Diğer ajanlar genel tedavi yanıtını arttırmak için farklı mekanizmalar kullanmakla birlikte, hücre sensitizasyonunun kesin mekanizması tam olarak anlaşılmamaktadır. Bu

TABLO - 2. Radyoterapiyle eş zamanlı kemoterapini avantaj ve dezavantajları

Avantajlar	Dezavantajlar
Kesin terapinin eş zamanlı kullanımı	Yan etki potansiyelinin artması
Terapötik yöntemler için gecikme olmaması	Bilinmeyen uzun vadeli
Hücre döngüsü senkromizasyon	Komplikasyonlar
Oksijensiz hücre fraksiyonlarında azalma	
Çapraz direnç riskinin azalması	

başlamda daha da iyi yanıtlara yönelik araştırmalar süregelmektedir.1,4,8,10 Radyosensitivite spesifik hücre siklusu fazlarıyla ilişkilidir ve radyasyona dirençli hücreler, faz dağılımını değiştiren kemoterapi ile daha duyarlı hale getirilebilirler. Bir M-faz-spesifik bitkisel alkaloid olan Taxol şu anda baş ve boyun, akciğer ve servikal malignitelere radyasyon duyarlaştırıcısı olarak değerlendirilmektedir.6-8 Chen ve ark.8, yüksek rekürans riski olan metastatik servikal kanseri veya lokalize hastalığı olan 16 hastayı, eşzamanlı uygulanan radyoterapiyle birlikte 3-saatlik taxol infüzyonu (10 mg/m³/hafta ile başlayıp 10 mg/m³'lik kademelerle 50 mg/m³'ye kadar arttırarak) ve 3 haftada bir cisplatin (50 mg/m³) tedavi etmişlerdir. Bu rejimle %93 düzeyinde genel bir yanıt oranı sağlanmıştır. Tedaviye yanıt verenler arasında %63'ünde hastalığa ait bir bulguya rastlanmamıştır. Tedaviler iyi tolere edilmiş ve bir olguda 3.derece nötropeni vakası görülmüştür. Pignata ve meslektaşları⁹, hastalar haftalık cisplatin (30 mg/m³) ve paclitaxel (40 mg/m³ ile başlanarak seviye başına 5 mg/m³ düzeyinde artış) haftalık kürleriyle tedavi edildiğinde %92.3 düzeyinde genel yanıt oranı gözlemişlerdir. Taxol'ün servikal kansere yönelik eşzamanlı kemoradyasyon terapisindeki rolünün kesinleştirilmesi için faz II ve III çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Gemcitabine, baş ve boyun malinitelerinde radyasyon duyarlılaştırıcısı olarak kullanılan bir diğer ajandır.¹⁰ Kanser hücrelerinin heterojen bir popülasyonunu hücre döngüsünün S-fazına geçirecek bunları görünüşte apoptoza karşı daha duyarlı bir hale getirmektedir. Klinik ön çalışmalar, iyi tolere edilen düşük tedavi dozlarıyla radyotoksitenin yeterli düzeyde arttığını desteklemektedir.³

Çok Merkezli Randomize Çalışmalar

Son 2 yıl içerisinde, servikal kansere yönelik kemoterapi ve radyasyonun eşzamanlı kullanımını destekleyen beş adet prospektif, çok merkezli, randomize çalışma yayınlanmıştır. 20 Yıldan uzun bir süredir görülmemiş artmış hayatta kalma oranları bu çalışmalarda birbiri ardından sergilenmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen anahtar bulgular Tablo 3'de özetlenmektedir. 5,11,13 Jinekolojik Onkoloji Grup Protokolü 85, 1986 ile 1990 yılları arasında, lokal olarak ilerlemiş servikal kanseri olan (FIGO evresi IIB-IVA) 368 değerlendirilebilir

hastayı çalışmaya dahil etmiştir.¹¹ Bu hastaların tümüne, pelvis dışında hastalık bulunmadığının teyit edilmesi için cerrahi girişim uygulanmıştır. Daha sonra hastalar standart harici

(4,080 – 5,100 cGy) ve dahili pelvik radyasyon tedavisiyle birlikte ya intravenöz (IV) cisplatin (50 mg/m³ hafta 1-4) ve IV 5-FU (4,000 mg/m³) veya hidroksiüre

(80 mg/kg, haftada iki sefer) almak üzere randomize edilmişlerdir. 6'ncı yıldaki hayata kalma oranı, hidroksiüre verilenlerdeki %43'e kıyasla cisplatin ve 5-FU alanlar için %55 düzeyinde bulunmuştur

(P = 0.018). Hastaların sadece %3.6'sında 3. derece veya daha yüksek toksisite görülmüş ve hastaların hiçbiri tedaviye bağlı toksisite nedeniyle kaybedilmemiştir.

GOG 85 kapanmadan kısa bir süre önce RTOG, en az 5 cm çapa sahip ve hastalığın pelvis ile sınırlı olduğu cerrahi olarak teyit edilmiş servikal tümör hastalarının (FIGO evresi IB-IVA) dahil edildiği 9001 protokolünü başlatmıştır. Üç yüz seksen sekiz değerlendirilebilir hastaya eksternal pelvik radyasyon tatbik edilmiş (4,500 cGy) ve ardından para-aortik-yönlendirilmiş radyoterapiye karşı 3 haftada bir verilen üç kür IV cisplatin (75 mg/m³) ve IV 5-FU (4,000 mg/m³) terapisine randomize edilmişlerdir. 8

Kemoradyasyon koluna randomize edilmiş hastaların yaklaşık %70'i üç cisplatin ve 5-FU kürünün tümünü almışlardır. İlaç kombinasyon kolunda bazı orta ile ağır arası derecede gastrointestinal ve hematolojik toksisiteler görülmekle birlikte yan etkiler geçici nitelikte olmuş ve tedavi sona erdikten sonra 60 gün zarfında gruplar arasında denge sağlanmıştır. Tek başına radyasyona karşı kemoradyasyonla tedavi edilen kişiler için tahmini 5-yıllık hayatta kalma oranları sırasıyla %58 ve %73 olarak belirlenmiştir (P = 0.004).

Cisplatin ve hidroksiürenin rolünün daha ayrıntılı değerlendirilmesi için GOG, para-aortik lenf düğümlerinde hastalık bulunmadığının teyit edilmesi için ameliyat uygulanan toplam 526 hastanın (FIGO evresi IIB-IVA) dahil edildiği üç-kollu bir çalışma başlatmıştır.¹³ Hastaların tümü 6 hafta süresince harici pelvik radyasyonla (4,080 cGy) tedavi edilmiş ve haftalık IV cisplatin (40 mg/m³) veya IV cisplatin (50 mg/m³, hafta 1 ve 4) + IV 5-FU (4,000 mg/m³, hafta 1 ve 4) + oral hidroksiüre (2,000 mg/m³, haftada iki sefer) veya tek

TABLO - 3. Eşzamanlı kemoradyasyonla ilgili randomize klinik çalışmalar

Ortak çalışma grubu	N	Evre	Tedavi rejimi	Hayatta kalma*	P
GOG 85 (SWOG)	368	IIB-IVA	RT+CDDP/5-FU RT+hidroksiüre RT+para- aortik RT	%55 (6 yıl) %43 (6 yıl) %58 (5 yıl)	0,018
RTOG 9001	388	IB-IVA	RT+CDDP/5-FU RT+CDDP	%73 (5 yıl) %66 (3 yıl)	0,004 0,004
GOG 120	526	IIB-IVA	RT+CDDP/5-FU/hidroksiüre RT+hidroksiüre	%67 (3 yıl) %50 (3yıl)	0,002
SWOG 8797 (GOG+RTOG)	243 rad.hist.	IA2-IIA	RT RT+CDDP/5-FU RT+CDDP+histerektomi	%71 (4 yıl) %81 (4 yıl) %83 (3 yıl)	0,0071
GOG 128	369	IB2	RT+histerektomi	%74 (3 yıl)	

RT= Radyasyon terapisi, CDDP = cisplatin 5-FU = 5 - floroürasil rad.hist = radikal histerektomi

* Zaman aralığı, tahmini veya fiili medyan takip süresine dayanmaktadır.

J.P değeri çok değişkenli analizi yansıtmaktadır.

başına oral hidroksiüre (3,000 mg/m², haftada iki sefer) rejimlerine randomize edilmişlerdir. 2 Yıllık takipten sonra platin-bazlı rejim uygulanan hastalarda ilerleme-olmayan hayatta kalma oranı (%64) gözlenirken tek başına hidroksiüre ile tedavi gören hastaların hayatta kalma oranları %47 ile önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (P = 0.005). Haftalık cisplatin alan hastaların yaklaşık %93'ü dört veya daha fazla döngüyü, üçlü-ilaç rejimine göre daha az toksisiteyle tolere etmişlerdir. Cerrahi rezeksiyon ve primer radyoterapi, büyük hacimli, fıçı-serviksli, FIGO evre IB2 servikal kanser olgularında eşit sağkalım oranları ve tahmin edilemez sonuçlar sağlamaktadır. Radyoterapiyi takiben histerektomi lokal rekürans riskini azaltmakla birlikte GOG genel hayatta kalma oranını azaltmadığını göstermiştir (Keys HM, ve ark., American Radium Society /Amerikan Radyum Derneği, 1997). Haftalık IV cisplatin kullanılan kemoradyasyon rejimi, bu özelliklere sahip büyük hacimli servikal lezyonlarda büyük bir veri tabanına yönelik test edilmiştir. 1992 ile 1997 seneleri arasında FIG evre IB'ye sahip (≥ 4 cm) 396 hasta GOG Protokolü 123 kapsamında tedavi edilmiştir.14 Pelvis dışında hastalık olduğuna dair radyolojik bulguya rastlanması halinde hastalar çalışma dışında bırakılmış, fakat diğer çalışmalardan farklı olarak bir para-aortik lenfadenektomi opsiyonel bırakılmıştır. Tüm hastalara harici pelvik radyoterapinin (4,500 cGy) yanı sıra intrakaviter tedavi uygulanmıştır. Bunlar ya haftalık IV cisplatin (40 mg/m²) ile birlikte radyoterapi veya tek başına radyoterapi alacak şekilde randomize edilmişlerdir. Her iki tedavi rejimini takiben, 3-6 hafta zarfında bir ekstra-fasiyel histerektomi uygulanmıştır. Cisplatin tedavisi iyi tolere edilmiş ve hastaların %90'ı en

az dört döngü almış ve %96'sı histerektomi geçirmiştir. Tek başına radyoterapi ile tedavi edilen hastalar arasında %90'ına cerrahi girişim yapılmıştır. Tek başına radyasyon ile tedavi edilenlerdeki %52'ye kıyasla kemoradyasyon tedavisi gören hastaların %41'inde rezidüel tümöre rastlanmıştır (P = 0.04). Ne yazık ki geçici olmakla birlikte 3. ve 4. dereceden toksisite insidansı, kemoradyasyon alan grup için iki katından fazla artış göstermiştir (%35'e karşı %13). Bu toksisitelerin çoğunluğu hematolojik ve gastrointestinaldir. Kemoradyasyon alan hastalar için 3-yıllık hayatta kalma oranları, tek başına radyasyon alanlardaki %74'e kıyasla %83 düzeyindedir (P = 0.008).8,11

Cerrahi evreleme sistemi henüz servikal kanserin klinik evreleme sistemine göre bir hayatta kalma avantajı sergilememiş olsa da, erken evrede hastalığı olan hastalarda kötü prognostik faktörlerin cerrahi olarak belirlenmesi kötü neticeye yönelik kaygıların artmasına neden olmaktadır. Lenf düğümlerinde gizli metastaz, pozitif rezeksiyon marjini, büyük hacimli hastalık veya rezekte edilen dokularda beklenmeyen hastalık tespit edilen kişiler artmış rekürans riski altındadır. Southwest Onkoloji Grubu (SWOG Protokol 87, GOG Protokolü 109), GOG ve RTOG ile birlikte bu hastalarda kemoradyasyonun potansiyel faydalarını araştırmıştır.15 1991 ile 1996 seneleri arasında FIGO evresi IA2, IB veya IIA servikal karsinomu olan 243 hasta radikal histerektomiyle tedavi edilmiş ve ardından pozitif lenf düğümleri, pozitif ortak iliyak düğümleri, pozitif rezeksiyon marjini veya parametrial tutulum olduğu tespit edilmiştir. Bunlar adjuvan harici pelvik radyoterapi (4,9.. cGy) veya aynı radyoterapi ile birlikte dört döngü eşzamanlı IV cisplatin (70 mg/m², 3 haftada bir) ve IV

5-FU (4,000 mg/m³) uygulamasına randomize edilmişlerdir. Hesaplanan 4-yıllık ilerleme-olmayan hayatta kalma oranı önemli ölçüde farklı bulunmuştur: kemoradyasyon alanlardaki %80'e kıyasla tek başına radyasyon alanlar için %63 dır.

Sonuç:

Servikal kanserin standart tedavisi, kemoradyasyonun kullanımını destekleyen faz III klinik çalışmaların sonuçlarıyla birlikte değişmiş bulunmaktadır. GOG, RTOG ve SWOG çalışmaları, radyoterapiyle eşzamanlı olarak uygulanan platin-bazlı kemoterapinin hayatta kalma oranını %25 ila %35 arasında iyileştirdiğini ve rekürans riskini servikal kanser hastaları için %30 ile %50 arasında azalttığını göstermektedir. Dikkatli klinik değerlendirme ve evrelendirme, primer tedavi yöntemi olarak cerrahi veya radyoterapiden fayda görecektir hastaların belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Radyoterapinin gerekli olduğu durumlarda, etkinliği nedeni ile eşzamanlı haftalık IV cisplatin (40 mg/m³) düşünülmelidir.

Kemoterapinin radyasyon protokollerine eklenmesi servikal kanser tedavisinde önemli ilerlemeler sağlamıştır. Fakat kanser tedavisindeki diğer tüm gelişmelerde de olduğu gibi yeni sorular ortaya çıkmakta ve bunlardan birçoğuna yanıt bulunamamaktadır. 14 -16 Radyoterapiye eşlik edecek ideal kemoterapi kombinasyonunun ve kür sayısının belirlenmesi gerekmektedir. GOG Protokolleri 120 ve 123'de görülen tolerans nedeniyle en az dört kür platin-bazlı kemoterapi tatbik edilmelidir. Platin etkinliği ve düşük toksisite profili nedeniyle tatbik edilmekle birlikte 5-FU'nun rolü henüz kesin olarak saptanmamıştır. Daha başarılı sonuçların elde edildiği beş çok merkezli çalışmadan dördünde cisplatin ile birlikte kullanılmıştır. Şu anda aktif olan GOG 165 protokolü bu iki ilacı tek-ajanlı radyasyon duyarlılaştırıcıları olarak karşılaştırmaktadır. FIGO evre IIB, IIIB veya IVA hastalığı olan hastaların radyoterapiyle birlikte ya haftalık IV cisplatin (40 mg/m³) ya da haftalık 5-FU IV infüzyonu (225 mg/m³) almaları uygundur. Bu çalışmanın neticeleri henüz beklenmektedir.

Örneğin taxol, topotecan veya gemcitabine benzeri diğer kemoterapötik ajanların rolünün henüz randomize çalışmalarda değerlendirilmesi gerekmektedir. Örneğin mitomisin-C veya tirapazamin benzeri diğer biyolojik ajanların hipoksik hücreleri radyasyona karşı selektif olarak duyarlılaştırdığı düşünülmektedir. Tek başına veya diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanılan bu yeni ajanlardan her biri radyolojik görüntülemeyi ve tedavi stratejisini iyileştirmiştir ve tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılması, servikal kanser hastalarına yönelik

gelecekte daha etkili ve daha az toksik tedavilere giden yolu oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. 2000 Yılı Kanser İstatistikleri, CA Cancer J Clin 2000; 50:7-33.
2. Perez CA, Grigsby PW, Chao KS, Mutch DG, Lockett MA. Rahim-servikal karsinomlarında tümör büyüklüğü, radyasyon dozu ve uzun vadeli sonuç. Int J Radit Oncol Biol Phys 1998; 1:307-17.
3. Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. Jinekolojik onkolojide prensipler ve uygulamalar. Üçüncü baskı. Philadelphia, Lippincott William and Wilkins, 2000.
4. Southam L, Gil RA, Allan SE, Canary PC, Araujo CM, Pinto ve ark. Servikal kanser IIIB evresinde kemoterapinin ardından ..radyasyon terapisine ilişkin randomize bir çalışma. J. Oncol. 1991;9:970-7.
5. Tattersall MH, Lorvidhaya V, Vootiprux V, Cheirsilpa A, Wor.. Azhar T, ve ark. Lokal olarak ilerlemiş servikal kanser vakalarında epirubisin ve cisplatin kemoterapisinin ardından pelvik radyasyona ilişkin randomize çalışma. Cervical Cancer Study Group of the A. Oceanian Clinical Oncology Association. J Clin O 1005;13:444-51.
6. Herscher LL, Cook J. Baş-boyun kanserlerine yönelik radyasyon duyarlılaştırıcıları olarak taksanlar. Curr Opin Oncol 1999;11:183-6.
7. Vogt HG, Martin T, Kolotas C, Schneider L, Strassman Zamboglou N. Akciğer kanseri ve diğer malinitelere ilgili klinik deneyimlerde eşzamanlı paklitaxel ve radyoterapi. Semin Oncol 1997; 24:S12-101-S12-105.
8. Chen MD, Paley PJ, Potish RA, Twigg LB. İlerlemiş servikal kanser vakalarında radyasyon duyarlılaştırıcısı olarak'ın cisplatin ile birlikte faz I çalışması. Gynecol Oncol 1997;67:131-6.
9. Pignata S, Frezza P, Tramontana S, Perrone F, Tambar... Casella G, ve ark. Servikal kanser hastalarında haftalık cisplatin-paclit.. ve eşzamanlı radyoterapiye ilişkin faz I çalışması. Ann Oncol 2000;11:455-9.
10. Lawrence TS, Eisbruch A, McGinn CJ, Fields MT, Shewach. Gemcitabine ile radyasyon sensitizasyonu. Oncology 1999;13:55-60.
11. Whitney CW, Sause Wi Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan Fowler WC, ve ark. Netafi paraaortik lenf düğümleri olan servikal karsinom evre IIB-IVA'da radyasyon terapisine adjuvan terapi olarak floroürasil ve cisplatin'in hidroksiüre ile randomize karşılaştırılması: bir jinekolojik Onkoloji Grubu ve Southwest Onkoloji Grubu çalışması. J Clin Oncol 1999;17:1339-48
12. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens ve ark. Yüksek riskli servikal kanser için pelvik radyasyonla eşzamanlı kemoterapinin pelvik ve para-aortik radyasyonla karşılaştırılması. N Engl J Med 1999;340:1137-48.
13. Rose PG, Bundy Bn, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe.. Maiman MA ve ark. Lokal olarak ilerlemiş servikal kansere yönelik eşzamanlı cisplatin-bazlı radyoterapi ve kemoterapi. N Engl J Med 1999;340:144-53.
14. Peters WA III, Liu PY, Barrett RJ II, Stock RJ, Monk BJ, Be.. JS ve ark. Yüksek riskli erken evreli servikal kanserde radikal cerrahi sonrası eşzamanlı kemoterapi ve pelvik radyasyon terapisinin tek başına pelvik radyasyon terapisiyle karşılaştırılması. J Clin Concol 2000;18:1606-13.
15. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe . Suggs CL III ve ark. Hacimli evre IB servikal kanserde cisplatin, radyasyon ve adjuvan histerektominin radyasyon ve adjuvan histerektomiyle karşılaştırılması. N Engl J Med 1999;340:1-61.
16. Rose PG, Lappas PT. Beş randomize çalışmadan elde edilen sonuçlar üzerinden servikal kanserde eşzamanlı cisplatin-bazlı kemoradyasyonun mali verimliliğinin analizi. Gynecol Oncol 2000;78:

Jinekoloji ve Obstetrikte Tromboembolizm

Ateş Karateke*, Berna Haliloğlu**

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, İstanbul

*: Klinik şefi, Doç.Dr., **: Asistan Dr.

Yazışma adresi: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, İstanbul

Tel: 0216-391-06-80

e-mail: karateke@veezy.com

ÖZET:

Gebelik ve postpartum period sırasında venöz tromboembolizm (VTE) riski artmıştır. Ayrıca konjenital ve edinilmiş trombofili nedenleri de bu komplikasyon için artmış risk faktörü taşımaktadır. Diğer yandan, trombofili plasental tromboza yol açarak dekolman, intrauterin gelişme geriliği, rekürren abortus gibi bazı gebelik problemlerine de neden olmaktadır. Bununla birlikte kombine oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi ve ovarian hiperstimülasyon da venöz tromboembolizm için risk faktörleri arasındadır. Tüm bunlar göz önüne alındığında, düşük molekül ağırlıklı heparinin bu tip hastalarda kullanımının söz konusu olduğu düşünülmüş fakat kesin bir doz rejimi henüz belirlenememiştir.

Anahtar kelimeler: Tromboembolizm, gebelik, oral kontraseptifler, hormon replasmanı

SUMMARY:

Tromboembolizm in Gynecology and Obstetrics

The risk of venous thromboembolism (VTE) is increased in pregnancy and during postpartum period. However, congenital and acquired thrombophilia are associated with an increased risk of this complication. On the other hand, thrombophilia predispose to plasental thrombosis and cause some pregnancy complications like abruption, intrauterin growth retardation, late fetal loss, recurrent abortions etc. Nevertheless, combine oral contraceptive using, hormone replacement therapy and ovarian hyperstimulation are risk factors of thromboembolizm. In conclusion, the demonstration of such an association has to improve patient care through the use of low molecular weight heparine (LMWH) although dose regimen is not certain.

Key words: Thromboembolizm, pregnancy, oral contraceptives, hormone replacement

GİRİŞ

Venöz tromboembolizm(VTE) her 1000 gebelikte 0.5-3.0 görülen önemli bir komplikasyondur(1). İnsidansı tanı için kullanılan yöntemlere bağlı olarak değişir. Klinik olarak tanı konulan çalışmalarda daha siktir. Doppler, venografi, plethysmografi gibi daha objektif testler tanıda kullanılırsa daha az sıklıkta tesbit edilir. VTE en önemli komplikasyonu pulmoner embolidir. Pulmoner emboli de ABD'de ve İngiltere'de en önde gelen maternal mortalite nedenidir(2,3). Ülkemizde ise pulmoner emboli hemoraji ve preeklampsi-eklampsiden sonra üçüncü sıradaki maternal mortalite nedenidir. Pulmoner emboli tedavi edilmeyen derin ven trombozu (DVT) olgularının %24'ünde görülür, %15 olguda da mortaliteye neden olur. DVT uygun olarak tedavi edilirse pulmoner emboli riski %4.5tir. Bu olgularda mortalite oranı %1'den daha azdır (4).

Gebelik VTE için önemli bir risk faktörüdür. Virchow's triad'ın her komponenti gebe kadında mevcuttur. Gebelikte koagülasyon sisteminde bir çok değişiklik görülür. Fibrinojen ve pıhtılaşma faktörleri I, II, VII, VIII, IX ve XII artmıştır. Plasminogen activator inhibitor I ve II artarak fibrinolitik aktivitede azalmıştır. İleri gebelik haftalarında venöz staz belirginleşir. Venöz staz gebe uterusun vena cava inferiora basısı ve gebelikte artan progesteronun venöz kapasiteyi artırması ile açıklanabilir. Damar duvarına hasar vaginal ve operatif doğumda meydana gelebilir. Operatif doğumda VTE insidansı 5-10 kez artmıştır.

Trombofili olarak bilinen tromboza artmış eğilim edinsel ve kalıtsal olabilir. Gebelik ve lohusalık döneminde tromboembolik olayların sıklığında artışa neden olur.VTE olan kadınların önemli bir kısmında edinsel veya kalıtsal trombofili tesbit edilir. (Tablo-1 ve 2)

Son yıllarda yayınlanan çalışmalar kalıtsal ve edinsel trombofilinin yalnız gebelik ve lohusalık dönemindeki tromboembolisme değil, aynı zamanda uteroplental ünite vasküler patolojilere neden olarak kötü gebelik prognozuna yol açabileceği gösterilmiştir. Optimal fetal büyüme ve gelişme için

gerekli olan uteroplasental ünite maternal edinsel ve kalıtsal trombofiliye bağlı olarak zarar görür (5,6).

Uteroplasental vasküler patolojiler aşağıdaki gebelik komplikasyonlarına neden olur:

- Tekrarlayan gebelik kayıplarına
- İntrauterin gelişim geriliklerine
- Plasenta dekolmanına
- Preeklampsi-eklampsi

• Prematür doğumlara

Tekrarlayan gebelik kayıpları(TGK) sık görülen bir üreme problemdir. Üç veya daha fazla gebelik kaybı reproduktif dönemdeki kadınların %1-2'sinde, 2 veya daha fazla gebelik kaybı ise %5'inde görülür. Edinsel trombofili nedeni olan antifosfolipid sendromun TGK ile ilişkisi bir çok çalışmada gösterilmiştir(7). Son yıllardaki birçok çalışmada da kalıtsal trombofili ile TGK arasındaki ilişki gösterilmiştir. Protein S, Protein C veya antitrombin III yetersizliği olan 188 gebenin

kalıtsal trombofili nedeni çalışma grubunun %39 olgusunda kontrol grubunun %3'ünde görülen APC-resistansıdır(OR-18 %95 CI 7-54; p<0.0001).

Gebelik kayıplarının zamanlaması patogeneze ve gebelik kayıplarını önleme bakımından önemli olabilir. Trombofili olgularının çok büyük bölümünde gebelik kayıpları gebeliğin geç dönemlerinde olur(10). Bununla birlikte APC resistansı ve faktör V leiden mutasyonu olgularda 1. trimester kayıplarına da neden olabilir (11).

Beyaz popülasyondaki faktör V leiden mutasyonu oldukça sıktır(%1-15). Ülkemizde bu oran %7 olarak bildirilmektedir. Bu mutasyonun TGK ile birlikteliği gösterilmiştir (10). Homozigot faktör V leiden mutasyonu olan olgularda TGK oranı heterozigot olgulara göre daha fazladır (12).

Geçici APC resistansı normal faktör V geni olan sağlıklı gebelerde gösterilmiştir. Faktör V leiden mutasyonu olan kadınlarda gebelik esnasında APC sensitivite oranı azalabilir. Faktör V leiden mutasyonu olmaksızın APC resistansı TGK neden olabilir(10,13).

TABLO - 1. Gebelikte VTE riskinin arttığı kalıtsal trombofili nedenleri

Trombofili tipi	VTE riski
Antitrombin III yetersizliği	++++
Faktör V(Leiden) ve protrombin G20210A mutasyonları	++++
Protrombin G20210A mutasyonu(homozigot)	+++
Faktör V(Leiden) mutasyonu(homozigot)	++
Faktör V(Leiden) mutasyonu(heterozigot)	++
Protrombin G20210A mutasyonu(heterozigot)	++
Protein S yetersizliği	++
Protein C yetersizliği	++
Metilentetrahidrofolat redüktaz mutasyonu	+

42(%22)'sinde gebelik kaybı görülürken, kontrol grubunu oluşturan 202 sağlıklı gebenin 23 (%11)'ünde gebelik kaybı görülmüştür (OR-2.0;%95 CI 1.2-3.3) (8). Prospektif çalışmada TGK olan 145 olguda trombofili oranı %66 iken normal gebe grubunu oluşturan 145 olguda bu oran %28 olarak gösterilmiştir(OR-5.0 %95 CI 3.0-8.5 p<0.0001). Kombine trombofili TGK olan olguların %21'inde kontrol grubunun %5.5'inde gösterilmiştir (OR-5.0 %95 CI 2.0-11.5 p<0.0001) [9]. Bu çalışmadaki en sık

TGK olan olgularda hiperhomocysteinemia ve MTHFR TT' in rolü bir çok çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmaların bir çoğunda MTHFR TT genotipi ile erken TGK arasında önemli bir ilişki bulunamamıştır. Açlık ve methionine yüklemesinden sonra yükselmiş homocysteine seviyeleri ile TGK arasında birliktelik gösterilmiştir(14). Kombine trombofili olan olgularda TGK açısından artmış risk taşırlar.The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT) çalışmasında intrauterin fetal ölüm için en yüksek odds ratio(OR=14.3, %95 CI 2.4-86) kombine

TABLO - 2. Gebelikte VTE riskinin arttığı edinsel trombofili nedenleri

Antifosfolipid sendrom

Myeloproliferatif hastalıklar

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri

Nefrotik sendrom

Estrojen içeren medikasyon

trombofili olan olgularda bildirilmiştir (15). Bu bilgiler ışığında TGK olgularda aşağıdaki trombofili nedenleri araştırılmalıdır:

- Protein C
- Protein S
- AT-III yetersizliği
- APC-resistansı
- Faktör V leiden mutasyonu
- Faktör II G20210A
- Hiperhomocysteinemia

Geç Gebelik Vasküler Komplikasyonları

Endotel hücre stimülasyonu ve koagülasyon sistemin aktivasyonu gestasyonel hipertansiyon, ödem, proteinüri ile karakterize preeklampsi için esas bulgulardır. Birçok çalışmada erken başlayan preeklampsi ile faktör V leiden mutasyonu, APC-resistansı arasında birliktelik gösterilmiştir. 158

TABLO – 3. KOK kullanan ve kullanmayanlarda VTE riski

	nonfatal VTE	fatal VTE
	olgu/100 000 kadın/yıl	olgu/1 000 000 kadın/yıl
KOK kullanmayanlar	4	5
2.jenerasyon progesteron KOK kullanan	10-15	14
3.jenerasyon progesteron KOK kullanan	20-30	20

ağır preeklampsi olgusunun 14(%8.9)'unda heterozigot faktör V leiden mutasyonu tesbit edilirken, normotensif olgulardan oluşan 403 olgunun 13(%4.3)'ünde bu mutasyon gösterilmiştir (p=0.03) [16]. Hyperhomocysteinemia plasental dekolmanı olan olguların %26'ında, intrauterin fetal ölüm olan olguların %11'inde, düşük doğum ağırlıklı doğum yapan olguların %38'inde tesbit edilirken kontrol grubunda hyperhomocysteinemia oranı %3'tür (17). Plasenta dekolmanı olan 27 olgunun 17'inde APC-resistansı tesbit edilirken, kontrol grubunda 5/29 olguda gösterilmiştir(OR-8.2 %95 CI 3.6-12.7) (18). Gestasyonel vasküler problemi olan olguların %65'inde kalıtsal trombofili nedenleri tesbit edilebilir. Bu sebepten geç gestasyonel vasküler problemlili olgularda trombofili nedenlerinin taramasını yapmak tavsiye edilmektedir. İntrauterin fetal ölüm ve trombofili olan olguların plasentalarında trombotik değişikliklerin görülmesi bu olgularda antitrombotik tedavinin potansiyel faydalı olabileceğini düşündürmektedir (19). Gebelik kaybı ve kalıtsal trombofili olan olguların tedavisinde mevcut bilgiler küçük serilerden ve

kontROLSÜZ çalışmalarda gösterilmiştir. Bu olguların tedavisinde genelde düşük moleküler ağırlıklı heparinler (LMWH) kullanılmıştır. Çok merkezli bir çalışmada 486 gebe olguda LMWH güvenilirliği gösterilmiştir (20). LMWH optimal dozu belirlenememiştir. İsrail'de yapılan çok merkezli çalışmada TGK ve trombofili olan olgularda enoksaparin 40mg/gün ile 40mg günde 2 kez karşılaştırılmaktadır (21).

Kadınlarda tromboembolik olaylar yalnızca gebelik ve lohusalık dönemi ile sınırlı değildir. Kombine oral kontraseptif kullanımı, günümüzde menopozdaki olgularda gittikçe artan oranda kullanılan hormon replasman tedavisi ve asiste reproduktif tedavide kullanılan ovaryumun hiperstimülasyonu tromboemboli için risk taşıır.

Kombine oral kontraseptiflerin (KOK) 1960 yılından itibaren kullanılmaya başlanması ile artmış VTE riski bildirilmeye başlanmıştır. İlk KOK bağlı pulmoner

embolizm ve ölüm endometriosis tedavisi yapılan bir olguda 1961 yılında bildirilmiştir. KOK östrojen içeriği VTE sorumlu tutulmuş ve 2. jenerasyon progesteronları içeren KOK'larda östrojen içeriği azaltılmasına rağmen VTE riskinde azalma çok az olmuştur. 3 jenerasyon progesteronları içeren KOK'lerde östrojen içeriğinin 2. jenerasyon progesteron içeren KOK'lerle aynı olmasına karşılık 3. jenerasyon progesteron içeren KOK'lerde görülen fatal ve nonfatal VTE oranlarındaki artma KOK'lerdeki progesteron içeriğine dikkatleri yoğunlaştırmıştır (22). (Tablo-3) 3. jenerasyon progesteronlar desogestrel veya gestodene'dir ve bunları içeren KOK'lerin VTE oranı 2.jenerasyon progesteron (levonorgestrel) içeren KOK'lere göre 2 kat fazladır. Bu risk kullanıma başlandığı ilk yıl en yüksektir ve kullanımı bıraktıktan sonra artan risk kaybolur. KOK koagülasyon faktörlerinde çok az yükselmeye neden olurken, protein S ve antitrombin III gibi doğal antikoagulanlarda azalmalara neden olur. Bu etki 3. jenerasyon KOK'lerde daha belirgindir (23). 3. jenerasyon KOK kullanan kadınların plasmaları APC-resistansı açısından KOK kullanmayan ve 2. jenerasyon KOK kullanan olguların plasmaları

ile karşılaştırılmıştır. 3. jenerasyon KOK kullanan olgularda APC-resistansı anlamlı olarak fazla bulunmuştur (23).

En sık kalıtsal trombofili nedeni Faktör V leiden mutasyonudur ve bu olguların KOK kullanımı ile VTE riski anlamlı olarak artar. The Leiden Thrombophilia Study (LETS)'de heterozigot Faktör V leiden mutasyonu olan olgular KOK kullandığında VTE relatif riski 34.7 iken mutasyonu olmayan KOK kullanan olgularda ise VTE relatif riski 3.7'dir. Homozigot faktör V leiden mutasyonu olan olgularda relatif risk çok daha yüksektir (24).

Protrombin genindeki mutasyon beyaz ırkta siktir ve KOK kullanan protrombin G20210A mutasyonlu olgularda VTE riski yüksektir (25). Hormon replasman tedavisi (HRT) ilk çalışmalarda VTE riskini artırmadığı gösterilmiştir. Fakat son çalışmalarda HRT ile VTE riski arasında belirgin ilişki gösterilmeye başlanmıştır (26).

Bu çalışmalarda VTE relatif riski 2 ile 4 kez artmaktadır. Oral HRT kullanımı ve transdermal HRT kullanımı VTE relatif riskini aynı oranlarda artırır. Bu risk HRT kullanımına başlanan ilk yıl en yüksektir. VTE farmakolojik ovarian stimülasyonda nadir görünen bir komplikasyondur. Ovarian hiperstimülasyon sendromunda derin ven trombozu sıklıkla internal jugular ve subclavian venededir. Bu olgulardaki bulgu boyunda şişlik ve ağrıdır. Günümüzde ovarian hiperstimülasyon sendromunu VTE risk faktörü olarak algılamak anamnezinde VTE olan olgularda tromboprofilaksi yapmasının gerekli olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Todd ME, Thompson JH Jr, Bowie EJW. Changes in blood coagulation during pregnancy. *Mayo Clin Proc* 40:370-383, 1965
2. Astrah HK, Rowley D, Hogue CJR. Maternal and perinatal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992, 4:61-71,
3. De Swiet M. Maternal mortality: Confidential inquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 182:760-766
4. Rutherford S, Monotoro M, McGhee W. Thromboembolic disease associated with pregnancy: An 11 year review. *Am J Obstet Gynecol* 164:286,1991
5. Brenner B, Sarig G, Weiner Z. Thrombophilic polymorphisms in women with fetal loss. *Thromb Haemostas* 82:6-9,1999
6. Tormene D, Simioni P, Prandoni P. The risk of fetal loss in family member of probands with factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost* 82:1237-9,1999
7. Triplett DA, Harris EN. Antiphospholipid antibodies and reproduction. *Am J Reprod Immunol* 21:123-31,1989
8. Sanson BJ, Frederich PW, Simoni P, Zandari S, Hilsman MV, Girolami A, Ten Cate JW, Prins MH. The risk of abortion and

- stillbirth in antithrombinoprotein C, and protein S-deficient women. *Thromb Haemost* 75: 387-8,1989
9. Sarig G, Hoffman R, Younis J, Lanir N, Blumenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia is common in women with pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage. *Thromb Haemost* suppl, (abstr.) 1999, 712, 226,
10. Martinelle I, Taioli E, Cetin I. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med* 343:1015-8,2000
11. Younis JS, Brenner B, Ohel G. Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation can be associated with first as well as second trimester recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 43:31-5,2000
12. Meinardi JR, Middeldorp S, De Kam PJ. Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation. *Ann Intern Med* 130:736-9,1999
13. Brenner B, Mandel H, Lanir N. Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss. *Br J Haematol* 97: 551-4,1997
14. Nelen WLD, Blom HJ, Steegers EAP. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 74:1196-9 2000
15. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 348:913-6,1996
16. Dizon-Townson DS, Nelson LM, Easton K. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 175:902-5, 1996
17. De Vries JIP, Dekker GA, Huijges PC. Hyperhomocysteinemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 104:1248-54,1997
18. Wiener-Megnagi Z, Ben-Shlomo I, Goldberg Y. Resistance to activated protein C and the Leiden mutation: high prevalence in patients placenta. *J Obstet Gynecol* 179:1565-7 1998
19. Gris JC, Quere I, Monpeyroux F. Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late fetal loss and no thrombotic antecedent- The Nimes Obstetricians and Haematologists Study 5 (NOHA5). *Thromb Haemost* 81:891,1999
20. Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH. The use of low molecular weight heparin in pregnancy. *Blood* 92 (suppl 1) (abstr) 360,1998
21. Brenner B. Pregnancy and thrombophilia: Are they related? Can the complications be prevented. The 2nd world congress on controversies in obstetrics, gynecology infertility book page 119-124,2001
22. Weiss G. Risk of venous thromboembolism with third-generation oral contraceptives: A review. *Am J Obstet Gynecol* 180:295-301,1999
23. Tans G, Curvers J, Middeldorp. A randomized cross over study on the effects of levonorgestrel and desogestrel containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost* 84:8-15,2000
24. Andersen BS, Olsen J, Nielsen GL. Third generation oral contraceptives and heritable thrombophilia as risk factors of non fatal venous thromboembolism. *Thromb Haemost*:79:23-31,1998
25. Martinelli I, Taioli E, Bucciarelli P. Interaction between the G20210A mutation of the prothrombin gene and oral contraceptive use in deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*:19:700-703,1999
26. Gutthan PS, Garcia Rodriguez LZ, Castellsaque J. Hormon replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case control study. *BMJ* 314:796-800;1997

Sezaryen Sonrası Postoperatif Akciğer Atelektazisi: Olgu Sunumu

Cemalettin Özarpacı* Leyla Altıntaş**, Bülent Tandoğan*, Selçuk Özden***

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üsküdar , İstanbul

*: Başasistan, **: Asistan, ***: Başasistan, Doç.Dr.

Yazışma adresi: Marmara cad, 34/4 Kozyatağı /İstanbul

Tel: 02163801070

e-mail: butando@yahoo.com

ÖZET

Total akciğer atelektazisi, postoperatif erken dönemde gelişebilen önemli komplikasyonlardan biridir.

Bu makalede sezaryen operasyonu sonrası 48. saatte tanısı konulan obstrüktif total akciğer atelektazisinin klinik tanısı, bronkoskopik aspirasyon ile tedavisi sunulmuş ve tartışılmıştır. Özellikle bu komplikasyonun gelişmemesi için alınması gereken önlemler vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Atelektazi, sezaryen

SUMMARY: A case of pulmonary atelectasis after caesarean section)

Obstructive pulmonary atelectasis is one of the important early postoperative complications. In this paper, a case of obstructive total pulmonary atelectasis developing after an operation of ceaserean section is presented and its diagnosis, treatment with broncoscopic aspiration is discussed. Especially, essential precautions for preventions of this complication are emphasized.

Key words: Atelectasis, ceaserean sectio

GİRİŞ

Total akciğer atelektazisi postoperatif erken dönemde gelişen önemli komplikasyonlardan biri olup akciğerdeki alveoler dokunun kollapsı ile karakterize klinik tabloyu içerir. Dört tipi vardır: 1-Obstrüktif 2-Kompresif 3-Kontraktıl 4-Yamalı (patchy)

Obstrüktif atelektazi erken postoperatif dönemde bir bronkopulmoner segmentin tümüyle obstrüksiyonu sonucu distal alveollerdeki oksijenin tümüyle absorpsiyonu ile gelişir.Obstrüktif atelektazide mediastinal kayma, atelektazi gelişen tarafa doğrudur. Kompresif atelektazi, akciğerin dıştan kompresyonuna neden olan plevral efüzyon, pnömotoraks veya yükselmiş diafragma basısıyla

oluşur. Kompresif tipte mediastinal kayma atelektazinin bulunduğu tarafın tersine doğrudur.

Kontraktıl atelektazi akciğerdeki fibrozis odağının çevredeki alveolleri kendine doğru çekip yeterli ekspansiyonu engellemesiyle oluşur.

Yamalı (Patchy) atelektazi ise,inflamasyon odağı, sürfaktan denaturasyonu ve doğrudan alveolar hücre hasarıyla meydana gelen bir tablodur. Buna örnek olarak ARDS (Erişkin respiratuar distress sendromu) ve inhalasyon zararı verilebilir.(1)

Sezaryen sonrası oluşan atelektazide anestezi nedeniyle baskılanan öksürük refleksinin etken olduğu ve bronşial sekresyonun bronşların tıkanmasına neden olduğu ileri sürülmüştür, aynı şekilde astımlı bir gebede oluşan mukus tıkaçının atelektaziye neden olduğu gösterilmiştir. (9,10)

Bizim olgumuz, sezaryen operasyonu sonrası postoperatif 48.saatte ortaya çıkan obstrüktif tipte atelektazi olgusudur.

OLGU SUNUMU

35 yaşında, G:7P:5Y:4D&C:1 olup son adet tarihine göre 39 haftalık gebe, rutin antenatal muayenesinde ultrasonografik incelemede amniotik sıvı indeksinin 4.7 cm saptanması nedeniyle oligohidramnios tanısıyla yatırıldı. Özgeçmişi ve soygeçmişinde özellik bulunamadı. Sigara alışkanlığı mevcut (8 adet/gün) olan hasta gebeliğinde sigara içmemiş. Oligohidramnios tanısıyla doğum indüksiyonuna başlanan hastada fetal deselerasyonlar gelişmesi üzerine fetal distress endikasyonu ile sezaryen operasyonu uygulandı ve 2900 gr canlı erkek bebek Apgar skoru 7-9 olarak doğurtuldu. Operasyon süresi 40 dakika olup intraoperatif herhangi bir komplikasyon gözlenmedi. Kan transfüzyonu yapılmadı.

Postoperatif birinci ve ikinci günlerde vital ve fizik muayene bulguları normal seyreden hastanın ikinci

gün gece ani başlayan solunum sıkıntısı nedeniyle yapılan muayenesinde TA:140/90 mmHg, nabız: 88/dk, solunum sayısı 25/dk, ateş: 36.5C, saptandı ve oskültasyonda, akciğer solunum seslerinin sağ tarafta azaldığı tespit edildi, bunun üzerine nasal oksijen başlanarak PA akciğer grafisi çekildi.

Resim 1: Postoperatif sağ akciğerde gelişmiş olan obstrüktif atelettazinin radyolojik görünümü.



Çekilen akciğer grafisinde sağ akciğer parenkimi izlenmediği trakea ve mediastinumun sağa kaydığı görüldü. (**Resim 1**).

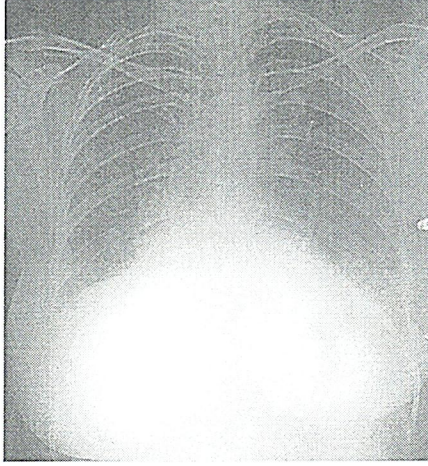
Yapılan hemogram tetkikinde Hgb: 10.8 gr/dl, lökosit: 9800/mm³ olup kan biyokimyası normal sınırlarda izlendi. Bu bulgularla sağ akciğerde total obstrüktif akciğer atelettazisi tanısı konularak ileri bir merkeze sevk edildi. Aynı gün diğer merkezde hastaya anestezi altında yapılan rijid bronkoskopide sol trakeal sistemin normal olduğu görüldüğü ve sağ sistemden bol miktarda sekresyon aspire edildiği, endobronşial lezyona rastlanmadığı öğrenildi. Pnömoni tedavisi verilen hastanın ertesi gün çekilen PA akciğer grafisinde sağ tarafın yeniden ekspansе olduğu izlendi (**Resim 2**). Hasta iki gün sonra gelmek üzere taburcu edildi. Yapılan kontrolünde hastanın fizik muayene bulguları normal sınırlarda olup herhangi bir solunum yakınması yoktu.

TARTIŞMA

Postoperatif atelettazi genellikle erken postoperatif dönemde görülen bir akciğer komplikasyonu olup batın ve üst batın ameliyatlarından sonra daha sık rastlanmaktadır. Özellikle ilk 24-48 saatteki ateşin etiolojisinde mutlaka araştırılmalıdır. Klinik semptomlar arasında pulmoner disfonksiyon derecesine göre dispne, takipne, taşikardi, ateş izlenir. Klinik bulgular arasında etkilenmiş tarafta azalmış akciğer sesleri, diafragma yükselmesi, perkusyonda matite mevcuttur. Akciğer grafisinde atelettazinin bulunduğu bronkioler segmentin seviyesine bağlı lobar veya total akciğer atelettazisi görülebilir. Mikroatelettaziler ise

küçük bilateral bazal çizgisel dansiteler şeklinde izlenir. (1) Ana bronşta tıkanma varsa total akciğer atelettazisi olup o tarafta havalanma izlenmez ve mediastinum atelettazik tarafa kayar, kollabe olan alveollerde ventilasyon-perfüzyon oranı bozulur. Eğer pulmoner "Shunt" derecesi çok artarsa kan gazları tablosunda bozulma ve hipoksemi gelişebilir.

Resim 2: Bronkoskopik aspirasyon sonrası obstrüktif atelettazinin dramatik düzelmesi izlenmektedir.



Bu olguda sağ ana bronşta gelişen mukus tıkaçına bağlı obstrüksiyonun neden olduğu total sağ akciğer atelettazisi söz konusu idi. (Resim 1) Atelettazik alanda makrofaj ve mukosilier sistemin disfonksiyonu sonucu bakterilerin pulmoner temizlenmesi bozulmakta ve ikincil pulmoner enfeksiyon riski artmaktadır. Bu olguda görüldüğü gibi postoperatif pulmoner komplikasyonlarda sigara içme predispozan faktör olabilir. Ayrıca uygun yapılmayan endotrakeal entubasyonda bronkospazm yaratarak mukosilier aktiviteyi bozarak nazokomial enfeksiyona neden olabilir (2).

Bu komplikasyonu önlemek için postoperatif dönemde yapılması gerekenler şunlardır: 1-Erken postoperatif dönemde diafragma basısına bağlı kollapsı önlemek için hasta pozisyonunun düzenlenmesi; yatağın baş tarafının yükseltilmesi.

2-Ağrıya bağlı yüzeysel solunumun önlenmesi için yeterli analjezinin sağlanması.

3-Erken mobilizasyon ve postural drenaj gibi hemşirelik hizmetlerinin verilmesi ve kontrol edilmesi.

4-Hastaya nefes alma tekniklerinin öğretilmesi; derin inspiryumda 5.5 saniye nefesin tutulması ve bunun her saat başı beş kez yapılması.

5-İnsentif spirometri ile hastaya düzenli ekspiryum yaptırılması

6-Ameliyatta anestezi sonrasında trakeo-bronşial sekresyon aspirasyonunun uygun teknikle yapılması (3,4,5,6,7). Sekresyon aspire edilirken alveollerdeki havanın da çekileceği göz önünde bulundurularak

alveol kollapsını önlemek için ara ara oksijen verilmeli, ancak saf oksijen inhalasyonundan veya basınçlı oksijen vermekten sakınılmalıdır. Çünkü saf oksijen alveollerden hızla pulmoner kapillere difüze olup alveoler kollapsa neden olmaktadır. Bu durum oksijenin, nitrojenle belli oranda karıştırılarak verilmesiyle engellenir. Böylece, nitrojen daha yavaş emildiğinden, alveolde daha uzun süre kalarak alveoler distansiyonu sağlamış olur. Kısaca aspirasyon ve inhalasyon dengeli bir şekilde yapılmalıdır.

Preoperatif nefes alma tekniklerinin öğretilmesi ve postoperatif uygulatılmasıyla ciddi pulmoner komplikasyonun %3.5'a kadar indirildiği bildirilmiştir. (8) Bizim olgumuzda da yukarıda sayılan önlemlerin bir veya bir kaçının yetersizliği olası olup hastadan kaynaklanan intrensek faktörlerin (bronşial mukosilier temizleme sisteminin disfonksiyonu, yetersiz öksürük,v.b) yanında predispozan faktörlerin (sigara kullanımı) rol oynaması mümkün gözükmektedir.

Postoperatif atelektazi tedavisinde ise aşağıdaki işlemlerin uygulanması önemlidir:

1-Trakeal aspirasyon 2-Derin solunum manevraları 3-Hava yolunun nemlendirilmesi (1,8).

Bronkoskopi, total veya lobar akciğer atelektazisinde gereklidir. Bizim olgumuzda da sağ ana bronştaki mukus tıkaçının bronkoskopik aspirasyonundan bir gün sonra çekilen akciğer grafisinde reinflasyon sağlanmıştır (Resim2). Olgunun erken tanısının konulup erken bronkoskopik tedavisi ile dramatik iyileşme gözlenmiştir. Erken reinflasyon ile sekonder pnömoni ve ateş izlenmemiştir.

Kompresyona bağlı atelektazide nedene yönelik tedavi uygulanmalıdır. Örneğin neden, plevral efüzyon ise

torasentez yapılmalıdır.

Sonuç olarak, postoperatif atelektazinin önlenmesi için preoperatif dönemden başlayarak yukarıda sayılan önlemlerin uygulanması ve erken tanı konularak gerekli tedavinin yapılması gelişebilecek sekonder enfeksiyonlar ve morbiditenin önlenmesi açısından son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

- 1- James W. Orr, Holloway RW, Orr P.J. Pulmonary complications Orr JW, Shingleton HM. (eds), In: Complications in Gynecologic Surgery, J.B. Lippincott Co., Philadelphia. 1994;62-63.
- 2- Bishop MJ: Respiratory disease: When to delay surgery and how to proceed. American Society of Anesthesiologists 1991 Annual Refresher Course Lectures, lecture 224. San Francisco, 1991;. 26-30.
- 3- Nolan TE, Gallup DG: The gynecologist and surgical respiratory care. Female patient 1992;17:15-16.
- 4- Keohane M, Kannan S, George KA. Intensive Care Medicine 1999; 25; 410-411.
- 5- Hall JC, Tarola RA, Tapper J, Hall JL. Prevention of respiratory complications after abdominal surgery . BMJ 1996; 20: 148-152.
- 6- Rezaigui S, Jayr C. Prevention of respiratory complications after abdominal surgery. Ann Fr Anesth. Reanm. 1996;15: 623-46.
- 7- Brook-Brunn JA. Postoperative atelectasis and pneumonia; risk factors .Am. J Crit. Care 1995;4: 340-349.
- 8- Roukema JA, Carol EJ, Prins JG: The prevention of pulmonary complications after upper abdominal surgery in patient with noncompromised pulmonary status. Arch Surg 1988;123: 30-34.
- 9-D'Etto A, Sciorio S, Caccavale C, Di Serio C, Di Serio M, Altiero M, Tolino A. Atelectasis following cesarean section. Personal experience. Minerva Ginecol 2002; 54:185-7.
- 10- Onyeije CI, Sherer DM, Ham L, Weiss N, Sylvester G. Transient marked atelectasis: an unusual complication of asthma in pregnancy. Am J Perinatol 1999; 16: 521-4.

Rüptüre Rudimenter Horn Gebelik: Olgu Sunumu

Hakan PEKER*, Toygun BAŞARAN*, Kadriye ZEHİR*,

Sibel SÜRMEŒ USTA*, Vedat DAYICIOĞLU**

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üsküdar, İstanbul

* Asistan doktor, ** Klinik Şefi

Yazışma Adresi: Dr. Hakan Peker, Fabrikalar cad. Uzun apt. No: 36 D:7, 34730 Bakırköy, İstanbul

Tel: 0 532 426 35 07

E-mail: drhakanpeker@hotmail.com

ÖZET

Uterin kavite ile ilişkisi olmayan rudimenter horn gebelikleri sıklıkla rüptür ile sonuçlanır. Olgumuz ilk önce intrauterin missed abortus olarak değerlendirilip, misoprostol ile abortusu denenmiş, fakat tedavi başarısızlığı sonucu, şüphelenilerek tekrarlanan ultrasonografide fetusun abdomende serbest sıvı ile birlikte izlenmesi sonucu laparotomi yapılarak, uterin kavite ile bağlantısı olmayan rüptüre rudimenter horn gebeliği tanısı konulmuştur. Rudimenter horn eksizyonu ile tedavisi yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Rudimenter horn gebelik

SUMMARY

The non-communicating rudimentary horn pregnancies usually result in rupture. In the beginning, our case was evaluated as intrauterine missed abortion and misoprostole was applied, but due to the failure of the treatment, ultrasound scan was repeated. Since free fluid accompanied the fetus in the abdomen, laparotomy was carried out and non-communicating ruptured rudimentary horn pregnancy was diagnosed. The treatment was applied by the excision of the rudimentary horn.

Key words: Rudimentary horn pregnancy

Uterin anomaliler altı subgrupta toplanır: 1) Agenezis 2) Unikornuat uterus 3) Uterus didelfis 4) Bikornuat uterus (komplet, parsiyel, arkuat) 5) Septat uterus (komplet, parsiyel) 6) DES kullanımına bağlı iatrojenik konjenital anomaliler(1)

(T Şekli uterus, uterin kavitede bantlar, sineşi, intrauterin polipoid defektleri, hipoplazi (2)).

Unikornuat uterus, Mülleryan kanalların bir tanesinin gelişmemesiyle oluşur. Rudimenter horn, mülleryan kanallardan birinin kısmen gelişmesiyle meydana gelen anomalidir. Bu uterin anomali, anatomik değişkenliğin büyük kısmını kapsar. American Society for Reproductive Medicine (ASRM) sınıflamasına göre bu anomali dört

subgruba ayrılır: 1) Rudimenter horn ile ilişkili unikornuat uterus 2) Kaviteli rudimenter horn ile ilişkisiz unikornuat uterus 3) Kavitesiz rudimenter horn ile ilişkisiz unikornuat uterus 4) İzole unikornuat uterus (3)

Rudimenter horn gebelik, oldukça nadirdir. Tüm gebeliklerin 1/100.000' inde görülür. Rapor edilen olguların %5'inden azına preoperatif tanı konmuştur.(4,5)

İlk zamanlar olguların çoğu, intraperitoneal hemoraji nedeniyle oluşan maternal ölüm sonrası yapılan otopsilerde tanı almıştır. (3)

Rudimenter horn oldukça nadir görülen konjenital anomalidir. Mülleryan kanal (paranefroz), bilateral gonad ve mesonefroz arasında oluşur. Yaklaşık 10 haftalık gebelikte her iki yandaki mülleryan kanalların orta hatta füzyonu ile uterus oluşur. Uterin hornun füzyonunun oluşamamasıyla birlikte böbrek veya üreter yokluğu olabilir. (1,4)

Resim 1: Uterin kavite ile, ilişkisi olmayan sağ rüptüre rudimenter horn gebelik



Unikornis uterus bütün konjenital uterin anomalilerin % 5'ini oluşturur (7). Unikornis uterusla birlikte rudimenter horn beraberliği %36 olarak bildirilmiştir (7). Rudimenter horn, müller kanalının birinin gelişiminin durması ve diğer tarafta füzyonun yetersiz olması sonucu oluşur. Rudimenter hornu birleştiren bant muskuler, fibroz veya pedinküler

olarak birçok değişiklik gösterir (4). Rudimenter horn solid olabilir ya da uterusu benzer fonksiyonel bir kavite içerebilir (8). Uterus ile bağlantısı normal olabileceği gibi geniş veya ince pedikül ile ya da fibromuskuler bant ile bağlı olmakla beraber tamamen ayrı olabilir (8,9,10). Rudimenter horn, normal kavite ile ilişkisi yoksa ve fonksiyonel endometriuma sahip ise siklik menstrüel kanamalar sonucu ağrı oluşturur (11,12) Rudimenter hornda implantasyon çok yüksek oranda gebelik kaybı ile sonuçlanır(12). Bu nedenle fonksiyonel endometrima sahip rudimenter horn tesbit edildiği zaman genellikle eksiz edilir(12). Rudimenter horn gebeliği sadece ya spermatozoanın ya da diğer tarafta oluşan fertilize ovumun transperitoneal migrasyonu sonucu oluşabilir(8,10). Rapor edilen olguların % 90'ı ikinci trimesterde oluşan rüptüre rudimenter horn gebeliktir(13). Rudimenter uterin horndaki gebeliklerin %5'inden azı terme ulaşır ve canlı doğum oranı %0.83'dür(4,9). Genellikle missed abortus veya fetal ölüm meydana gelir. Fetus büyüdüğü zaman uterin duvarının rüptürü sıklıkla oluşur, akut intraperitoneal hemorajiye neden olur. Cerrahi olarak kontrol edilemezse, sıklıkla bu olay fatal seyrederek(14). Tanı genellikle laparotomi veya otopsi ile konulur(15).

OLGU SUNUMU:

BA, 19 yaşında. Primigavid. İki yıllık evli. Son adet tarihini hatırlamıyor. Olgunun, hastanemize başvuru şikayeti bir haftadır lekelenme tarzında olan vaginal kanamaydı. Olgunun sigara, alkol anamnezi, kullandığı ilaç, geçirdiği ameliyat öyküsü yoktu. Olgunun özgeçmişi ve soygeçmişinde özellik saptanmadı. Olgunun adetleri düzenli, pelvik inteksiyon, disparoni, dismenore anamnezi yoktu. Yapılan fizik muayenesinde patolojik bulguya rastlanmadı. Batın muayenesinde; hassasiyet, defans, rebound saptanmadı. Yapılan pelvik muayenesinde; perine, vulva, vagen: doğal görünümlü, serviks: hafif kanamalı, tek, kapalı, uterus: 16 haftalık cesamette, adnekslerde özellik saptanmadı. Yapılan ultrasonografi bulgularına dayanılarak; "16 haftalık missed abortus" tanısı ile kliniğimize yatırıldı. Olgu, kliniğimize başvurmadan bir ay önce yaptırdığı ultrasonografide de 12 haftalık intrauterin gebelik olarak değerlendirilmiş. Laboratuvar analizinde; hemoglobin: 12.3 gr/dl, hematokrit: %35.4, aPTT, PT, fibrinojen değerleri normal bulundu. Yapılan transabdominal ultrasonografide BPD: 32mm (16 hafta) FL:16 (14 hafta) intrauterin tek FKA(-) negatif olarak değerlendirilip, missed abortus tanısı konuldu. İki

ünite kan isteminden sonra, olgunun 200 mcg misoprostol (1 tablet vaginal, iki saatte bir 1 tablet oral) ile abortusu indüklendi. Cevap alınamayınca günde oniki saat uygulanan misoprostol tedavisi iki kez daha denendi. Üçüncü uygulamada hastanın ateşinin 39°C olması üzerine tedavi kesildi ve bir gün ara verildi. Daha sonra dördüncü kez denenen misoprostol uygulamasında da vücut ısısı yükseldi. Abortus elde edilemeyince; transvaginal ultrasonografi, hemoglobin, hematokrit, aPTT, PT, fibrinojen tetkikleri tekrarlandı. Hemoglobin: 7.8 gr/dl, Hematokrit: %21.9 aPTT, PT, fibrinojen normal sınırlardaydı. Yapılan transvaginal ultrasonografide; uterus normal cesamette, endometrium çizgi halinde, düzenli olarak izlendi. Batın içinde serbest sıvı ve yaklaşık 15 haftalık FKA (-) fetus saptandı. Bu dönemde yapılan batın muayenesinde olgunun batın her iki alt kadranda derin palpasyonla hassasiyet mevcut iken, defans ve rebound yoktu. Hemodinamik durumu stabildi. Olgunun tekrar yapılan pelvik muayenesinde; Vulva: normal, Vagen: hafif kanlı, Serviks: yumuşak, pembe-mor renkli osta mukusla karışık hafif kan mevcut. Uterus: İstemli defans nedeniyle net değerlendirilememekle beraber yaklaşık 2-2.5 aylık gebelik iriliğinde hissedildi. İstemli defans nedeniyle ayrıntılı değerlendirilememekle beraber ayrıca batın içinde kitle palpe edilmedi. Batın muayenesinde defans ve rebound yoktu. Olgunun hemodinamik durumu yapılan takiplerinde bozulmamakla beraber klinik olarak genel durumu daima iyi seyretti. Laboratuvar, ultrasonografi ve pelvik muayene sonucu olgu ektopik gebelik?, uterus rüptürü? ön tanılarıyla laparotomiye alındı. Laparotomide yapılan eksplorasyonda batından yaklaşık 1000 cc eski kanama boşaltıldı. Barsak ansları arasında 14-16 haftalık mort de fetus izlendi. Fetusun kordonu takip edilerek. Plasenta insersiyon yerinin sağ rudimenter hornda olduğu saptandı. Rudimenter hornda yaklaşık 10 cm'lik rüptür mevcuttu. Uterusun sağındaki rudimenter horn, ligamentum ovarii propriumla overe, ligamentum rotundum ile pelvis yan duvarına bağlıydı. Sağ tuba rudimenter horn ile bağlantılı idi. Rüptüre rudimenter horn uterusla geniş fibröz bant şeklinde bağlantılıydı. Sol over ve tuba normal boyut ve konumdaydı. Rudimenter horn eksizyonu yapıldıktan sonra açılarak yapılan makroskopik ve mikroskopik incelemede de uterin kavite ile hiçbir bağlantısının olmadığı belirlendi. Postoperatif beşinci günde şifa ile taburcu edildikten sonraki kontrol

muayanesinde, eşlik eden üriner sistem anomalisini ekarte etmek için yapılan IVP'si (intravenöz pyelografi) normal izlendi.

Olgunun patoloji sonucu: 14-15 gestasyon haftası ile uyumlu erkek fetus. Operasyon materyali: Serozal duvarı rüptüre kanamalı, ortası kaviter ve endometriumla döşeli myomatöz organoid doku parçası. Kavitede plasenta mevcuttu. Not: Organoid doku parçasının cerrahi sınır yüzeyinde uterin lümen girişi saptanamamıştır. Klinik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde rudimenter horn ile uyumludur.

TARTIŞMA:

Bu yayındaki olgu çok nadir görülen asemptomatik rudimenter horn gebeliktir. Ultrasonografiye göre 16 haftalık intrauterin missed abortus olarak değerlendirilerek mükerrer misoprostol uygulandı. Cevap alınamaması üzerine yapılan kontrol ultrasonografide abdominal gebelik ve uterus rüptürü ön tanıları ile laparotomi yapıldı. Laparotomide rüptüre rudimenter horn gebelik tanısı konuldu. İlk rudimenter horn gebeliği 1669'da Mauriceau ve Vassal tarafından tanımlanmıştır(3). Bu tarihten günümüze kadar bildirilen olgu sayısı 350'den fazladır(16).

Rudimenter horn gebelik, abdominal gebelikten 10 kat daha az görülür. Olguların bir çoğunda ana uterin kavite ile rudimenter hornun ilişkisi yoktur. Nwosu'nun raporuna göre %90'ın üzerinde uterus ve aksesuar horn arasında ilişki saptanamamıştır.(17) Olgumuz da bu özelliği taşıyordu. Rudimenter horn gebeliği sperm veya fertilize ovumun transperitoneal migrasyonu ile meydana gelebilir. Gerçekten de korpus luteum olguların % 10'ununda karşı overdedir (4,18). Çoğu olguda rudimenter horn gebelik, missed abortus ya da intrauterin fetal ölüm ile sonlanır. Bunda azalmış kan akımı, myometrial kontraktibilite, yardımcı faktörlerdir. Canlı doğumlar oldukça nadirdir (19). Rudimenter hornun myometrial kalınlığı ve vasküler desteği genellikle birinci trimesterde gebeliğin devamı için yeterlidir. Çoğu olgudaki gebelik, tubal gebelikten daha uzun süre devam eder. Bununla beraber rüptüre olan olguların %80-90'nı ikinci trimester gebeliktir (19). Rüptüre olmayan horn gebelikte klinik bulgular nonspesifiktir. Hiçbir semptom ve bulgu olmayabilir. Belli belirsiz abdominal rahatsızlık olabilir (20). Bu durum

olgumuzda da mevcuttu. Tanı koymak için şüphelenilmelidir. Tanı, olguların %5'inden azında laparotomi yapılmadan önce doğru konulmuştur (4,5). Ultrasonografik tanıda özellikle rudimenter horn, normal hornun önünde ise normal intrauterin gebelikten ayırmak için kullanılan kesin işaretler izlenemediği zaman tanının gecikmesi oldukça sıktır(13). Bunun için sonografide, pelvik kitle izlendiğinde bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yapının gebelik olmayan horn olması mümkündür (13). Ultrasonografide ilerlemiş gebeliklerde myometrial kalınlık bilinen durumdan daha ince izlenebilir. Bu olgularda MRI tanı için bir sonraki adım olabilir (20). Olgumuza yapılan transabdominal ultrasonografide, bu özelliklerin izlenmesi intrauterin gebelik olarak yorumlanmasına neden olmuştur. Rudimenter horn gebelikte, plasental yatak ultrasonografik olarak izlenir ve abdominal gebelikten ayırımında kullanılmalıdır (4). Olgu rüptüre olduktan sonra yapılan transvaginal ultrasonografide plasental yapı net izlenemedi. İntraabdominal fetus ve serbest sıvı izlendi. Erken üçüncü ve ikinci trimesterde oluşan rüptür önemli klinik bir bulgudur. DeNicola uterin rüptür olgusunda; masif abdominal rüptüre bağlı maternal ve fetal ölümün 10-15 dakika içinde meydana gelebileceğini belirtmiştir. Rüptür olduğu zaman fetal mortalite %98, maternal mortalite %90 gibi çok yüksek orandadır (21). Olgumuzun rudimenter horn gebeliği rüptüre olmasına rağmen, hemodinamisi bozulmadı. Laparotomide batında hematooperiton izlenmesine rağmen cerrahi sırasında devam eden aktif kanama alanı izlenmedi.

Vaginal septum ve böbrek yokluğu gibi diğer bilinen maternal konjenital anomali varlığı tanıda yardımcı olabilir. Renal anomaliler(agenesi,atnalı böbrekve aynı tarafta pelvik böbrek) bu olgularda bulunabilir ve bu olguların %50'sinden fazlasında böbrek yoktur. (3,20,22). Bütün olgularda intravenöz pyelografi, üriner sistem anomalileri ile birlikteliklerinin sık olması nedeniyle endikedir (3,19). Olgumuza yapılan IVP'de üriner sistem anomalisi saptanamamıştır.

SONUÇ- YORUM:

Rudimenter horn gebelikten güçlü bir şekilde şüpheleniliyorsa; dikkatli bir fizik-jinekolojik muayene ve ultrasonografi ile takip-tedavisi laparotomi ve rudimenter hornun eksizyonu şeklinde planlanmalıdır.

KAYNAKLAR:

1. Golan A, Langer R, Bukovsky I, Caspi E. Congenital anomalies of the müllerian system. *Fertil Steril* 1989;51(5):747-55.
2. Durfee RB. Congenital Anomalies of the Female Genital Tract. In: Benson RC, eds. *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment 4th ed.* California: Lange Medical Publications, 1982:169-180.
3. Heinonen PK. Unicornuate uterus and rudimentary horn. *Fertility and Sterility* 1997; 68:224-30.
4. Serdar HU, Raul A. Third-trimester rudimentary horn pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 1998; 43: 919-921.
5. Johansen K. Pregnancy in a rudimentary horn, two case reports. *Obstet Gynecol* 1969; 34: 805-808.
6. Muslow FW, Cedar R. Pregnancy in a rudimentary horn of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1945; 49: 773-776.
7. Corleta HVE, Villodore LC, Reis R, Capp E. Conservative treatment for a noncommunicating rudimentary uterine horn. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:668.
8. Lawhorn BP, Wax JR, Dufort RT. Rudimentary uterine horn pregnancy diagnosed with magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 1998 ;91(5 Pt 2):869.
9. Yahata T, Kurabayashi T, Ueda H, Kodama S, Chihara T, Tanaka K. Laparoscopic management of rudimentary horn pregnancy. *J Reprod Med* 1998;43:223-226.
10. Weitzner JS. Rudimentary horn pregnancy. *J Reprod Med* 1998;43(2):158-159.
11. Kuşcu NK, Laçın S, Kartal Ö, Koyuncu F. Rupture of rudimentary horn pregnancy at the 15th week of gestation: a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;102(2):209-10.
12. Soundararajan V, Rai J. Laparoscopic removal of a rudimentary uterine horn during pregnancy. A case report. *J Reprod Med* 2000; 45: 599-602.
13. Chang JC, Lin YC. Rupture of rudimentary horn pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 235-238.
14. Muram D, McAlister MS, Winer-Muram HT, Smith WC. Asymptomatic rupture of a rudimentary uterine horn. *Obstet Gynecol* 1987;69: 486-87.
15. Holden R, Hard P. First-trimester rudimentary horn pregnancy: Prerupture ultrasound diagnosis. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 565-585.
16. Nahum GG. Rudimentary uterine horn pregnancy. A case report on surviving twins delivered eight days apart. *J Reprod Med* 1997; 42:525-532.
17. Nwosu UC, Thatcher S. Pregnancy in a non-communicating horn mimicking incarceration with sacculation of a retroflexed uterus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 580-582.
18. O'Leary JL, O'Leary JA. Rudimentary horn pregnancy. *Obstet Gynecol* 1963; 22:371-375.
19. Rolen AC, Choquette AJ, Semmens JP. Rudimentary uterine horn: Obstetric and gynecologic complications. *Obstet Gynecol* 1966; 27: 806-813.
20. Heinonen PK, Aro P. Rupture of pregnant noncommunicating uterine horn with fetal salvage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988; 27:261-265.
21. DeNicola RR, Peterson MR. Pregnancy in rudimentary horn of uterus. *Am J Surg* 1947;73:381.
22. Jarcho J. Malformations of the uterus. *Am J Surg* 1946; 71: 106.

ÇOCUK HASTALIKLARI KLİNİKLERİ

Neonatal Sepsis Tanısında IL-6'nın Değeri

Emine Kavas*, Feray Güven**, Recep Kavas***, Nilgün Gökyayla****, Nazan Erbil*, Aysu Say*****

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları-Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi,

*Uzman Dr, ** Şef Muavini, Uzman Dr, ***Asistan Dr, **** Başasistan, *****Şef, Doç.Dr.

Yazışma Adresi: Dr. Emine Kavas, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları-Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul

Tel: 0216 391 06 80(1103),

e-mail: erkavas@hotmail.com

ÖZET:

Amaç: Neonatal sepsisin tanısında bir sitokin olan IL-6'nın değerini belirtmek.

Materyal-Metod: Çalışmaya 70 term yenidoğan alındı. Çalışmaya alınan yenidoğanlar 4 gruba ayrıldı. Grup I, kan kültürü pozitif olan olgular; grup II, kültürler negatif ancak en az 2 klinik bulgu ile birlikte anormal hematolojik parametreleri olan olgular; grup III, başlangıç klinik bulguları sepsisi düşündürülen kan kültürleri negatif ve tetkikler sonucunda başka bir teşhis alan olgular; grup IV, kontrol grubu. Çalışma grubundan sepsis klinik bulguları ilk gözlemlendiğinde hematolojik parametreleri, IL-6 düzeyi, CRP düzeyi ve kan kültürleri değerlendirildi.

Bulgular: IL-6 düzeylerinin grup I (n=15, ort. değer=352,61 pg/ml) ve grup II'deki (n=15, ort. değer=37,46 pg/ml) değerleri, grup III (n=20, ort. değer=4,19 pg/ml) ve grup IV'deki (n=20, ort. değer=3,19 pg/ml) değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu. Grup I ve II'nin IL-6 değerleri grup IV'ün değerleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,001$). Grup III ile grup IV'ün IL-6 ort. değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). IL-6'nın sağlıklı yenidoğanlardaki normal değeri Immulite kitlerine uygun olarak 0-9,7 pg/ml idi. Çalışmamızda IL-6 düzeyinin sensitivitesi enfeksiyonu olan grupta (grup I+II) %83,3, spesivitesi %90 bulundu.

Tartışma: Neonatal sepsisin ilk saatlerinde ölçülen plazma IL-6 düzeyleri tanıda yüksek sensitivite ve spesiviteye sahip bir testtir.

Anahtar Kelimeler: Neonatal sepsis, IL-6.

SUMMARY:

The Value of IL-6 in the Diagnosis of Neonatal Sepsis

Objective: To determine the value of interleukin-6 in the diagnosis of neonatal sepsis.

Materials- Methods: 70 newborn were included to

the study. And divided into 4 groups. Group I: cases with positive blood cultures, Group II: cases having abnormal hematologic values with at least 2 clinical findings but on the other side having negative blood cultures. Group III: cases reminding clinical sepsis, having negative blood cultures and having another different diagnosis according to the results of the investigations. Group IV: control group. The hematologic values, IL-6 level, CRP values and blood cultures are evaluated in the study group when the first clinical sepsis finding is seen.

Results: The IL-6 levels were found significantly high when group I (n=15, mean values=352.61 pg/ml) and group II (n=15, mean values=37.46 pg/ml) were compared with group III (n=20, mean values=4.19 pg/ml) and group IV (n=20, mean values=3.19 pg/ml). The mean values of IL-6 of group I, and group II were found statistically difference ($p<0,001$) with the mean values of group IV. There was no significant difference ($p>0,05$) between the mean values of IL-6 of group III and IV. The normal value of IL-6 in healthy newborns, compatible with immulite kits was 0-9,7 pg/ml in our study; in the group having sepsis (group I+II) the sensitivity of IL-6 levels was found %83,3, and the spesifity was found %90.

Discussion: The IL-6 levels which is measured in the first few hours of neonatal sepsis, have a high sensitivity and spesifity in diagnose.

Key words: Neonatal sepsis, IL-6.

GİRİŞ:

Sepsis yenidoğan döneminde hala oldukça sık karşılaşılan ve yüksek mortalite ve morbiditeye sahip bir hastalıktır. Prognozu belirleyen en önemli faktörler erken teşhis ve erken tedavidir. Ancak klinik semptomların değişik ve nonspesifik olması, erken dönemde kesin tanıya yönlendiren laboratuvar testlerine olan ihtiyacı arttırır. Erken teşhis metodunun, optimal sensitivite ve spesiviteye sahip olurken yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlarında

minimal olmalıdır. Testin sonucu enfeksiyon şüpheli vakalarda antibiyotik tedavisine başlamak konusunda klinisyene büyük ölçüde kesinlik sağlamalıdır (1).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki sepsis olgularında teşhis amacı ile hematolojik parametreler ve CRP, fibrinojen gibi akut faz reaktanları kullanılmaktadır. Ancak bu parametreler tek başına sepsisin erken teşhisinde yeterli değildir (2).

Bakteriyel sepsiste immün sistem stimüle olur, monositler, makrofajlar, fibroblastlar ve endotelial hücreler aktive olarak immün cevapta endojen mediyatörler olan IL-1b, TNF, IL-6 gibi çeşitli sitokinler salınır. CRP ve fibrinojen, IL-6'nın karaciğeri uyarması ile sentez edilirler. Bu nedenle IL-6 düzeyinin saptanması neonatal dönemde enfeksiyonun erken göstergesi olarak yararlıdır (1).

Bizim çalışmamızın amacı özellikle erken başlangıçlı sepsiste olmak üzere enfeksiyonun erken teşhisinde IL-6 plazma düzeylerinin yüksek sensitivite ve spesiviteye sahip bir parametre olduğunu belirtmektir.

MATERYAL ve METOD:

Bu prospektif çalışmaya Nisan 2001-Ekim 2001 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatan 50 term ve anne yanında yatan 20 term yenidoğan alındı. Çalışma grubundaki 50 vaka asfiksi hikayesi olmayan, sepsis için perinatal risk faktörü bulunan (erken membran rüptür zamanı, korioamnionit, annede ateşli hastlık, annede akıntı, vb.), enfeksiyon lehine klinik bulguları olan (emmeme, hipotoni, kusma, letarji, irritabilite, taşikardi, bradikardi, taşipne, dispne,vb.) term AGA'lardan oluşuyordu. Kontrol grubu ise sağlıklı, herhangi bir risk faktörü bulunmayan 20 term yenidoğandan oluşuyordu.

Grup I: Kültür pozitif, kesin sepsisli olgular (n=15).

Grup II: Klinik sepsis; kan, idrar ve BOS kültürü negatif ancak en az 2 klinik bulgu ile birlikte anormal hematolojik parametreleri olan olgular (n=15).

Grup III: Başlangıç klinik bulguları sepsisi düşündüren ancak takip sırasında kliniği düzelen ve/veya sepsis dışında kesin bir tanı alan olgular (n=20).

Grup IV: Kontrol grubu. Hiçbir risk faktörü taşımayan sağlıklı term yenidoğanlar (n=20).

Bu dört grubun hematolojik değerleri, CRP ve IL-6 düzeyleri saptandı, kan, idrar ve BOS kültürleri alındı. Hematolojik değerleri otomatik hemogram sayacı ile sayıldı. Lökosit sayısı $30000/\text{mm}^3$ üzerinde lökositoz, $5000/\text{mm}^3$ ün altında lökopeni olarak değerlendirildi.

IL-6 için 10 ml'lik kuru tüpe 2-3 ml kan alındı.

Santrifüje edildikten sonra üstte kalan serumdan 300µl alındı. Materyal immunoassay tekniği ile çalışan otomatik alete yerleştirildi. Testin sonucu aletin yazıcısından otomatik olarak pg/ml biriminden elde edildi. 9,7 pg/ml üstü değerler patolojik olarak değerlendirildi.

CRP için 10 ml'lik kuru tüpe 2-3 ml kan alındı. Santrifüje edildikten sonra üstte kalan serumdan 50 µl alındı. Materyal 500 µl CRP reagini üzerine eklendi. Sonuç aletin yazıcısından otomatik olarak mg/dl biriminden elde edildi. 1 mg/dl üstü değerler patolojik olarak değerlendirildi.

Kan kültürü için steril şartlarda alınan 1-2 ml kan Bactec Alert şişesine yine steril şartlarda yerleştirildi. Yedi gün sonra sonuçlar, Müller besiyerine yapılan ekimlerin sonucu elde edilen antibiyogramlarla birlikte değerlendirildi.

BULGULAR:

Bu çalışmada 70 yenidoğanın hemogram değerleri, IL-6 ve CRP düzeyleri, kan kültürü sonuçları değerlendirildi.

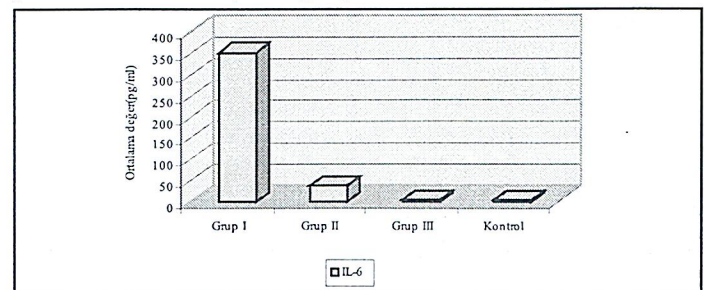
Grup I: Kan kültürü pozitif olan 15 olguda üreyen mikroorganizmalar koagülaz negatif stafilokok, E. coli, K. pneumoniae, S. aureus, Pseudomonas ve Enterobacter'di. Hematolojik değerlerde değişkenlik mevcuttu. IL-6 seviyesi ort. değeri 352,61 pg/ml olarak saptandı. CRP seviyesi ort. değeri 2,76 mg/dl olarak saptandı.

Grup II: Klinik olarak sepsisi düşündüren, kültürlerinde üreme olmayan 15 olgudan oluşuyordu. Hematolojik değerlerde değişkenlik mevcuttu. IL-6 düzeyleri ort. değeri 37,46 pg/ml, CRP düzeyleri ort. değeri 1,58 mg/dl olarak saptandı.

Grup III: Klinik olarak sepsisi düşündüren ancak takip sırasında başka teşhisler konulan 20 hastadan oluşuyordu. Hematolojik değerlerde herhangi bir patoloji saptanmadı. IL-6 düzeyi ort. değeri 4,12 pg/ml, CRP düzeyi ort.değeri 0,46 mg/dl saptanarak normal düzeylerde idi. Kültürlerde üreme olmadı.

Grup IV: Kontrol grubu. Hematolojik değerlerde herhangi bir patoloji saptanmadı. IL-6 düzeyi ort.değeri 3,19 pg/ml, CRP düzeyi ort.değeri 0,32 mg/dl saptanarak normal düzeylerde idi. Kültürlerde üreme olmadı.

Şekil-1: IL-6 düzeyinin grup ortalamalarına göre dağılımı



Grup I ve II'nin IL-6 ort.değerleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). Grup III ile kontrol grubu IL-6 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Grup I+II ile Grup III'ün IL-6 değerleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Şekil-1'de IL-6'nın grup ortalamalarına göre dağılımı, tablo-1'de ise IL-6 düzeylerinin gruplara göre dağılımı görülmektedir.

Tanı anında IL-6'nın pozitiflik oranı incelendiğinde; Grup I'de olguların %86'sında ($n=13$), Grup II'de %80'inde ($n=12$), Grup III'de %10'unda ($n=2$) yüksek bulunurken Grup IV'de ise hiçbir olguda IL-6 düzeyi normalden yüksek değildi.

Tablo-1: IL-6 düzeylerinin gruplara göre dağılımı.

	n	Ort±SD (Min. – Max.)	P
Grup I	15	352,61±423,09 (4,8 – 1216,0)	=0,0001
Grup IV	20	3,19±1,60 (0,8 – 6,4)	<0,001
Grup II	15	37,46±28,64 (4,8 – 95,4)	=0,0001
Grup IV	20	3,19±1,60 (0,8 – 6,4)	<0,001
Grup III	20	4,12±1,23 (2,1 – 10,2)	=0,09
Grup IV	20	3,19±1,60 (0,8 – 6,4)	>0,05
Grup I+II	30	216,99±352,10 (4,8 – 1216,0)	=0,0001
Grup III	20	4,12±1,23 (2,1 – 10,2)	<0,001

IL-6'nın gruplara göre spesifitesi ve sensitivitesi incelendiğinde; sensitivite Grup I için % 86,6, Grup II için % 80, sonuçta enfeksiyonu olan grup için (Grup I+II) % 83,3 bulundu. IL-6'nın spesifitesi değerlendirildiğinde Grup I, Grup II ve GrupI+II için %90 bulundu.

Tablo-2: IL-6'nın yorumlanması.

	Sensitivite(%)	Spesifite(%)
Grup I	86,6	90,0
Grup II	80,0	90,0
Grup I+II	83,3	90,0

Tablo-2'de enfeksiyonu olan grupta spesifite ve sensitivite oranları görülmektedir.

TARTIŞMA:

Yenidoğan sepsisinin erken tanısı güç olduğu kadar da önemli bir konudur. Enfekte olan ve olmayan bebeklerin ayırımındaki güçlük antimikrobiyal ajanların yaygın olarak kullanımına neden olmaktadır. Yenidoğanda antibiyotik kullanımı ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada kanıtlanmış sepsisi olan her bir bebeğe karşılık 23 yenidoğanın tedavi gördüğü saptanmıştır(3). Bu yaklaşım gereksiz yatış ve ağır maddi yükün yanısıra tedavisi güç olabilecek rezistan suşların gelişmesine de neden olmaktadır.

Sepsis tanısında kullanılan klasik bakteriyolojik

tetkikler çoğu kez zaman gerektirir ve negatif bulunmaları sepsisi ekarte ettirmez. Enfeksiyon göstergeleri bu açıdan erken aşamada destekleyici ve yönlendirici bir yol çizerler.

Sitokinler çeşitli stimullara karşı cevap olarak sekrete edilirler ve çok erken dönemde pik değere ulaşırlar. Bu IL-6 için 3 saat, IL-1_β için 2 saat, TNF- α için ise 1 saattir. Sirkülasyondan kaybolma zamanı ise IL-6 için 6-24 saattir, IL-1_β için 4 saat ve TNF- α için bu süre 3 saattir(4). Bu durum erken dönemde tanıya yardımcı olurken geç dönemde güçlükler yaratabilmektedir.

Son yıllarda, inflamatuvar yanıtta önemli bir sitokin olan IL-6'nın akut faz proteinlerinin ve immunglobulinlerin sentezinden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Bu faktörlerin üretiminde IL-6 anahtar mediyatör olduğuna göre, akut enfeksiyonların izleminde yararlı bir gösterge olabileceği düşünülmektedir (5,6).

Groll ve ark. bir çalışmada sepsis şüpheli yenidoğanlarda ilk 12 saat içinde IL-6 seviyesini ölçmüş ve kontrol grubuna göre 80 kat yüksek bulmuştur(7). Bizim çalışmamızda da ilk saatlerde ölçülen IL-6 seviyesi kontrol grubuna göre kesin sepsis olan Grup I'de 110 kat, klinik sepsis olan Grup II'de 12 kat yüksek bulundu.

Sullivan ve ark. bakteriyel sepsisli çocuklarda TNF, IL-1 ve IL-6'nın plazma seviyelerinin arttığını ve kaybedilen olgularda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir(8).

Rusconi ve ark. bakteriyel menenjitli yenidoğan ve çocukların BOS'unda %83 oranında IL-6 pozitifliği tespit etmişlerdir(9). Heney ve ark. febril nötropenili çocuklarda yaptıkları çalışmada IL-6'nın CRP'den daha duyarlı bir akut enfeksiyon göstergesi olduğunu ve ateşle pozitif korelasyonu bulunduğunu saptamışlardır (10).

Saito ve ark.'nın preterm ve term yenidoğanlarda yaptıkları çalışmada, term yenidoğanların IL-6 üretiminin sağlıklı erişkinlerle aynı olduğu, pretermelerde ise erken membran rüptürü varlığında IL-6 üretiminin yeterli düzeylerde olduğu gösterilmiştir (11).

Çalışmamızda bakteriyel sepsisli term yenidoğanların IL-6 düzeyleri araştırılmış ve kan kültürü pozitif sepsisi olan grupta 352,61±423,09 pg/ml düzeyinde saptanarak, literatüre uygun şekilde vakaların %86,6'sında yüksek bulunmuştur. Kesin sepsis olan Grup I ile kontrol grubu olan Grup IV karşılaştırıldığında IL-6 düzeyleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,001$).

Bütün bu çalışmalarda genellikle IL-6 düzeyleri kan kültürü pozitif sepsislerde değerlendirilmiştir. Ancak

klirik ve laboratuvar olarak bakteriyel enfeksiyon bulgularının bulunmasına rağmen kan kültüründe bakteri izole edilemeyebilir. Çalışmamızda IL-6 düzeyleri klinik sepsis tanısı alan grupta (Grup II) ayrıca değerlendirilmiş ve bu grupta da pozitiflik oranı %80 bulunmuştur.

Buck ve ark.'nın kesin ve muhtemel sepsis olgularını ayrı ayrı değerlendirerek yaptığı benzer bir çalışmada IL-6'nın pozitiflik oranı sırası ile %87 ve %73 olarak belirlenmiştir. Messer ve ark. ilk örneklemede IL-6 düzeyi duyarlılığı %83,3, özgüllüğü %90,3 bulmuşlardır(1). Bizim çalışmamızda da kesin sepsis (Grup I) ve klinik sepsis(Grup II) olan gruplarda IL-6'nın pozitiflik oranı sırası ile %86,6 ve %80 olarak belirlenirken, ilk saatlerde yapılan örneklemede IL-6 düzeyi duyarlılığı %86,6, özgüllüğü %90 saptanarak literatürle uyumlu çıkmıştır.

Çalışmalarda IL-6'nın yarı ömrünün çok kısa olduğu bildirilmektedir. Bu durum IL-6'nın α_2 -makroglobulin gibi spesifik bir plazma proteinine bağlanarak karaciğerde hızlı akümülyasyonuna veya diğer sitokinler tarafından inhibisyonuna bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (12). IL-6 için kan ne kadar erken alınırse spesifikite ve sensitivite de o kadar yüksek olacaktır. Lenchi ve ark. korioamnionitli anne bebeklerinde kord kanından aldıkları örneklerde %100'e yakın spesifikite elde etmişlerdir(13). Buck ve ark. ile Calandro ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda, olguların çoğunda başlangıçta pozitif olan IL-6 düzeyleri 24 saat sonra ölçülemeyecek düzeye inmiştir(9,12). IL-6'nın yarı ömrünün kısalığı geç örneklemede yanlış negatif sonuçlar doğurmaktadır. Bu durum geç dönemde duyarlılığı azaltmaktadır.

Trombositopeni ile sistemik hastalıklar arasındaki ilişki de bilinmektedir. Harris ve ark. I/T oranı ve trombositopeniyi anlamlı olarak yüksek buldukları bakteriyel sepsis ve NEC'li yenidoğanların aynı zamanda en yüksek IL-6 düzeyine de sahip olduklarına dikkat çekerek, IL-6 ile hematolojik parametreler arasındaki ilişkinin araştırılması gerektiğini vurgulamışlardır(14). Çalışmamızda IL-6 seviyeleri ile hematolojik parametreler arasındaki ilişkiyi inceledik fakat aralarında herhangi bir korelasyon saptayamadık. Yüksek duyarlılık ve özgüllüğü göz önüne alındığında, IL-6'nın sepsis tarama programları içinde CRP ve lökosit oranları ile birlikte kullanılmasının sepsisin erken tanısında yararlı olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda bakteriyel sepsisli yenidoğanlarda erken dönemde IL-6 seviyelerinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Sepsis klinik bulguları ve laboratuvar parametreleri ile IL-6 değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Sepsisin erken döneminde IL-6 tek başına tanıda yeterli iken IL-6'nın yarı ömrünün kısa olması nedeniyle ilerleyen saatlerde IL-6 ile birlikte CRP'nin de değerlendirilmesi duyarlılığı arttırmaktadır. Elde edilen verilerin sonucuna göre IL-6'nın sepsisin erken tanısında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip bir kriter olduğunu gözledik.

KAYNAKLAR:

1. Messer J, Eyer D, Danato I, Gallati H. IL-6 and soluble receptors of TNF for early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996; 129: 574-579.
2. Mathers NJ, Pohlandt F. Diagnostic audit of CRP in neonatal infection. *Eur J Pediatr* 1987; 146: 147-151.
3. Hommerschlog MR, Klein JO, Herschel M, et al. Patterns of use of antibiotic in two newborn nurseries. *N England J Med* 1977; 296: 1268-1269.
4. Anderson MR, Blumer JL. Advances in the therapy for sepsis in children. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 179-186.
5. Bellanti JA, Kadlee JV, Escobar- Guotemez. A: Cytokines and the immune response. *Pediatr Clin North Am.* 1994; 41: 597-623.
6. Lau AS. Cytokines in the pathogenesis and treatment of infectious diseases. In: Aranoff SC, Hughes WT, Kohl S, Speck WT, Wald ER(eds). *Advances in Pediatric Infectious Diseases*. Chicago: Mosby Year Book 1994; 211-231.
7. Groll AH, Meiser A, Weise M. IL-6 is an early mediator in neonatal sepsis. *The Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 496-498.
8. Sullivan JS, Kilpatrick L, Castarino AT Jr, Lee SC, Harris MC. Correlation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis. *J Pediatr* 1992; 120: 510-515.
9. Calandra T, Gerain J, Heumann D, Baumgartner JD, Glauser MP. High circulating levels of IL-6 in patients with septic shock: Evaluation during sepsis, prognostic value and interplay with other cytokines. *Am J Med* 1991; 91: 23-29.
10. Heney D, Lewis JJ, Ewans SW, et al. IL-6 and its relationship to CRP and fever in children with febrile neutropenia. *J Infect Dis.* 1992; 165: 886-890.
11. Saito S, Saito M, Kato Y, et al. Production of IL-6 by mononuclear cells in premature and term infants. *J Reprod Immunol* 1990; 17: 17-26.
12. Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F. IL-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1994; 93: 54-58.
13. Lenchi SG, Macilla MB. Maternal and umbilical cord serum IL-6 levels in preterm labor with clinical chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1345-1351.
14. Harris MC, Castarino AT, Sullivan JS, et al. Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1994; 124: 105-111.

Henoch- Schönlein Purpuralı Hastalarda Renal ve Gastrointestinal Sistem Tutulumla İlişkili Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Özlem Arslan Ünlütürk* ,Özlem Temel** ,Müjgan Oral*** ,Serpil Değirmenci **, Savaş İnan****

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Bölümü

*Asistan,**Uzman doktor,***Baş asistan,****Klinik Şefi

Yazışma Adresi: Dr.Özlem Arslan Ünlütürk. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Bölümü /İstanbul

Tel: (0216) 391 06 80

ÖZET:

Henoch-Schönlein purpurası(HSP) nedeni kesin olarak bilinmeyen çeşitli antijenik uyarılarla meydana gelen immün komplekslerin yol açtığı kabul edilen bir hastalıktır. Daha çok belirgin cilt tutulumu ile seyrederek, fakat visseral organlarda da benzer lezyonlar nedeni ile önemli sonuçlar doğurabilmektedir.

Henoch-Schönlein purpuralı çocuklarda renal ve gastrointestinal sistem tutulumunu gösteren faktörleri araştırmak amacıyla yaş ortalaması 7.45 ± 2.75 olan 72 çocuğu retrospektif olarak inceledik.

Gastrointestinal sistem ve renal tutulum bulunan çocuklarda yaş ve IgA değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Renal tutulum bulunanlarda hipertansiyon yüzdesi renal tutulum bulunmayanlardan anlamlı yüksek bulundu.

Anahtar Kelimeler: Henoch-Schönlein Purpurası, renal ve gastrointestinal tutulum

SUMMARY:

Henoch-Schönlein purpura is a disorder of which etiology is not clearly understood and considered as an immunocomplex disease. HSP is generally presented with skin lesions but also similar lesions may occur at visceral organs and cause serious complications. In order to evaluate risk factors associated with renal and gastrointestinal involvement in children with Henoch-Schönlein purpura, we evaluated 72 children, aged 7.45 ± 2.75 years, retrospectively. In children with nephritis and gastrointestinal involvement, age and IgA level were significantly higher than values in children without nephritis and gastrointestinal involvement. And also in children with HSP nephritis the percent of hypertension was significantly higher than values in children without nephritis.

Key Words: Henoch-Schönlein Purpura ,renal and gastrointestinal involvement

GİRİŞ:

Anaflaktoid purpura olarak da bilinen Henoch-Schönlein purpurası immün kompleks hastalığı olarak kabul edilen küçük damar vaskülitidir. Hastalıkta başlıca tutulum yerleri deri, eklemler, gastrointestinal sistem ve böbreklerdir. (1,3) Çoğunlukla tipik makülopapüler veya purpurik döküntülerle karakterize cilt lezyonları ile seyrederek. Hiç bir tedavi uygulanmadan kendiliğinden iyileşen selim hastalıktır. Vaskülitin temelinde etiyojisi tam olarak bilinmemekle beraber; alerji, ilaç duyarlılığı, üst solunum yolu enfeksiyonları sorumlu tutulmaktadır. (1,2) Bu çalışmamızda HSP'li hastalar klinik ve laboratuvar bulguları yönünden değerlendirilirken özellikle renal ve gastrointestinal sistem tutulumlarının saptanmasında prediktif değeri olabilecek bazı faktörler araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOD: 1995 - 2002 yılları arasında Zeynep Kamil Hastanesi 'nde izlenen yaşları 1,5 - 13 arasında değişen 41'i erkek 31'i kız toplam 72 HSP'li çocuk çalışmaya alındı. Bu hastaların hepsi yatırılarak takip edildi. Hastaların hepsi deri döküntüleri, eklem bulguları, gastrointestinal tutulum ve böbrek tutulumu açısından incelemeye alındı. Detaylı anamnez ve fizik muayeneyi takiben tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, antistreptolizin-o (ASO), C-reaktif protein (CRP), tam kan biyokimya, immünglobulinA, protrombin zamanı, pıhtılaşma zamanı, boğaz kültürü, tam idrar, gaitada gizli kan incelemesi yapıldı. Hastaların kan basıncı izlemeleri yapıldı. Sistolik ve / veya diastolik kan basıncı yaş ve cinsine uyan 95. percentilin üzerinde olanlar hipertansif kabul edildi. Lökosit sayısı 15.000 mm^3 'ün üzeri lökositoz olarak değerlendirildi. Böbrek tutulumu için proteinüri ve / veya hematüri varlığı anlamlı

kabul edildi. Santrifüj edilmiş idrarda X40'lık büyütme bakısında 5 ve üzerinde eritrosit sayısı mikroskopik hematüri için anlamlı sayıldı. Sitik ile bakılan idrarda proteinüri pozitif bulunanlarda 24 saatlik idrarda kantitatif protein ölçümü yapıldı. GIS tutulumu açısından şiddetli karın ağrısı, kusma, hematemez, melena ve/veya dışkıda gizli kan olması şartı arandı.

Hastalara ayrıca deri biyopsisi yapılmadı. HSP tanısı deri döküntüleri ve diğer organ tutulumları dikkate alınarak kondu.

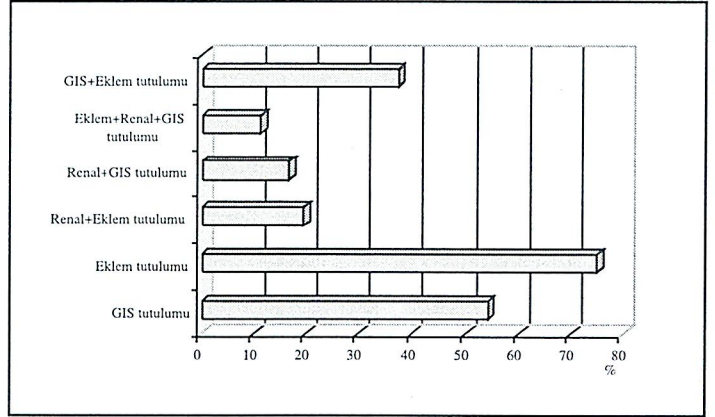
Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında student testi t kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR: HSP tanısı alan 72 olgunun 31'i kız (%43.05), 41'i erkekti (%56.95). Erkek/kız oranı 1.32 olarak bulundu. Hastaların en küçüğü 1,5 en büyüğü 13 yaş ortalaması $7,45 \pm 2,75$ idi. Hastaların ilk başvuru anındaki şikayetleri sıklık sırasına göre deri döküntüsü %93, eklem şişliği %51.38, eklem ağrısı %45.2, karın ağrısı %40.2, kusma %15.27, siyah renkli dışkı %4.16, idrarda renk değişikliği %2.77, ishal %2.77.

Hastaların 5'inde (%6.9) başvuru anında tipik deri döküntüsü olmamakla birlikte anamnezden son bir ay içinde döküntü oluştuğu ve kayb olduğu öğrenildi. Hastaların 5'ine (%6.9) daha önce HSP tanısı konulduğu ve hastalığın tekrarladığı öğrenildi. Hastaların 15'i sonbahar, 19'u kış, 23'ü ilkbahar ve 15'i yazın müracaat etmişti. Öyküde tetikleyici faktör olarak 30 hastada hastalıktan 1-4 hafta önce gelişen üst solunum yolu enfeksiyonu, bir hastada 2 hafta önce geçirilmiş su çiçeği öyküsü, bir hastada böcek sokma hikayesi mevcuttu. Hastaların hiçbirinden başka bir döküntülü hastalık, ilaç, aşılama anamnezi alınmadı. HSP'li çocukların 20'sinde (%27,8) makroskopik ve mikroskopik hematüri ve/veya proteinüri şeklinde belirti veren böbrek tutulumu vardı. GIS tutulumu ise 39 hastada %54.2 oranındaydı. Böbrek tutulumu olanların ikisinde (%10) makroskopik hematüri, 16'sında (%80) mikroskopik hematüri 9'unda (%45) proteinüri mevcuttu. Bu hastaların 2'sinde (%10) böbrek fonksiyonlarında bozulma saptandı. GIS tutulumu

olan 39 hastanın 15'inde (%38.46) sadece şiddetli karın ağrısı, 8'inde (%20,51) sadece gaitada gizli kan pozitifliği 12'sinde (%30,76) kusma 9'unda (%23.07) melena 3'ünde (%7.69) invaginasyon 16'sında (%41) karın ağrısı+ gizli kan pozitifliği şeklinde ortaya çıktı. HSP'li hastalarda deri tutulumu dışında, 54'ünde (%75) eklem tutulumu, 39'unda (%54.2) sadece gastrointestinal(GİS), 27'sinde (%37.5) eklem ve gastrointestinal ,14'ünde (%19.4) eklem ve renal, 12'sinde (%16.7) gastrointestinal ve renal, 8'inde (%11.1) eklem, gastrointestinal ve renal tutulum vardı (Şekil1). Hastaların 9'unda (%12.5) takip sırasında hipertansiyon saptandı. Bunlardan 8'inde renal tutulum mevcuttu. Renal tutulum olanlarda hipertansiyon oranı olmayanlara göre ileri derecede anlamlı olarak yüksekti. GIS tutulumu olanlarda IgA artışı bakımından GIS tutulumu olmayanlara göre anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,05$), lökosit ve ASO yüksekliği bakımından ise anlamlı fark tespit edilememiştir ($p > 0,05$)(Tablo1). Aynı şekilde renal tutulum olanlardada da yaşlar ve IgA artışı bakımından renal tutulum olmayanlara göre anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Diğer laboratuvar bulgularından trombosit sayısı, lökosit ve ASO yüksekliği bakımından anlamlı fark tespit edilememiştir ($p > 0,05$)(Tablo2).

Şekil 1 : Sistem tutulumlarına göre dağılım



Tablo1: Gastrointestinal sistem tutulumu bulunan ve bulunmayan çocuklarda yaş ve laboratuvar bulguları

	GIS tutulumu		p	
	Var (n=39)	Yok (n=33)		
Yaş (yıl)	8,17±2,25	6,61±3,06	0,015*	
Lökosit sayısı (x10 ³ /mm ³)	12784 ± 7382	20901 ± 31443	0,122	
ASO	Yüksek	24 (%61,5)	20 (%60,6)	0,936
	Düşük	15 (%38,5)	13 (%39,4)	
IgA (mg/dL)	294,475 ± 222,2	144,1 ± 112,6	0,035*	
Trombosit sayısı (x10 ³ /mm ³)	437,7 ± 186,9	410,3 ± 166,03	0,516	

* p<0,05 anlamlı

Tablo2 : Renal tutulumu bulunan ve bulunmayan çocuklarda yaş ve laboratuvar bulguları

		Renal tutulumu		p
		Var (n=20)	Yok (n=52)	
Yaş (yıl)		8,85±2,45	6,91±2,68	0,07**
Lökosit sayısı (x10 ³ /mm ³)		164,25±15076	16535±24481	0,985
ASO	Yüksek	11 (%55,0)	33 (%63,5)	0,318
	Düşük	9 (%45,0)	19 (%36,5)	
IgA (mg/dL)		293,4±144,01	166,57±124,85	0,015*
Trombosit sayısı (x10 ³ /mm ³)		401,75±174,5	434,15±178,8	0,490

* p<0,01 ileri düzeyde anlamlı

7 yaş ve üzeri grupta IgA düzeyi 7 yaş altına göre anlamlı derecede yüksektir (p<0,05).

Yaşlara göre eklem tutulumu arasında anlamlı fark yoktur (p>0,05).

7 yaş ve üzeri grupta GIS tutulumu 7 yaş altına göre ileri düzeyde anlamlı derecede yüksek oranda görülmüştür (p<0,01).

7 yaş ve üzeri grupta renal tutulum 7 yaş altına göre anlamlı derecede yüksek oranda görülmektedir (p<0,05).

Yaş gruplarına göre hipertansiyon varlığı anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

TARTIŞMA:HSP, özellikle oyun çağı ve okul çağı çocuklarında görülen multisistemik bir hastalıktır. Görülme yaşı yapılan çalışmalarda İtalya'da 2-7 yıl (5), Çin'de 2-14 yıl (6), ülkemizde İzmir'de yapılan bir çalışmada ortalama 9 yıl (7), Ankara'da ise 9.4±2.5 (8) yıl olarak tesbit edilirken çalışmamızda literatürle uyumlu olarak 7.45±2.75 yıl olarak bulunmuştur.

Mevsimsel dağılım gözönüne alındığında farklı çalışmalarda hastalığın sonbahar-kış veya kış-ilkbahar döneminde daha yüksek insidansa sahip olduğu belirtilmektedir (9,10). Bizim çalışmamızda ise %31.94 ile en çok başvuru ilkbahar, ikinci olarak ise %26.38 ile kış döneminde saptanmıştır. Bu dönemlerde nispeten daha sık görülmesinin aynı dönemde artmış olan viral ve/veya bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili olabileceği düşünülebilir.

Cinsiyet farkına bakıldığında çeşitli çalışmalarda E:K oranı 1.1/1 ile 2.6/1 arası değişmektedir (11,12). Bizde ise oran 1.32 olarak bulunmuştur.

Üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü Almanya'da %63 (13), İtalya'da %63 (14), Çin'de %54 (6) ,Ankara %54 (8) olarak tespit edilmiştir.Çalışmamızda ise %41.66 olarak bulduk.Yapılan boğaz kültürlerinde ise 3 hastada A grubu B hemolitik streptokok üredi.Etyolojide

suçlanan faktörlerden biri olan suççuğüne 1 hastada rastlandı, i hastada ise böcek sokma hikayesi mevcuttu.

HSP'de hastaların hepsinde deri döküntüsü görülür ancak bazı hastalarda döküntü diğer sistem bulgularından sonra ortaya çıktığı için başvuru anında bulunmayabilir ve bu da yanılıya neden olabilir(15,16,17). Bizim hastalarımızın 5'inde (%6.9) döküntüden önce eklem bulgusu yine 5'inde önce karın ağrısı başladığı öğrenildi.5 hastamızda ise döküntülerin çıkıp kaybolduğu öğrenildi. Olgularımızda literatürle uyumlu olarak en çok alt ekstremitenin ekstansör yüzünde ve gluteal bölgede yoğunlaşan döküntü mevcuttu (6,8).

Literatürde çeşitli serilerde eklem bulguları %63 ile %90 arasında saptanmıştır (4,9,18). En sık tutulan eklemler diz, ayak bileği,daha az sıklıkla el bileği ve dirseklerdir.Olgularımızda eklem tutulumu 54 hastada mevcuttu(%75). Sırası ile en çok tutulan eklemler diz, ayak bileği ve el bileği idi. Bir hastada lomber vertebrada tutulum tespit edildi.

GIS tutulumu vakaların 2/3'ünde görülür.Kusma,karın ağrısı,ishal, kanlı gaita ,gaitada gizli kan en sık görülen belirtilerdir.%3 oranında invaginasyon,ileus, perforasyon şeklinde cerrahi belirti verebilir (19,20) Vakalarımızda GIS tutulumu 39 hastada (%54.16) bulundu. 3'ünde (%4.1) invaginasyon gelişti.

Renal tutulum hastalarımızın 20'sinde (27.77) saptandı ,2'sinde kan üre nitrojen ve kreatinde artma şeklinde böbrek fonksiyon bozukluğu gelişti. Böbrek tutulumu olan 8 hastada HT gelişti. Literatürde böbrek tutulumu %20-80 gibi geniş bir aralıkta verilmektedir (10,21).

Laboratuvar bulgularından lökositoz ve trombositoz görülebilir(19,22,23).Vakalarımızda %27.77 oranında lökositoz ve %55.5 oranında trombositoz bulundu. Eritrosit sedimentasyon hızı %62.5 oranda yüksekti. Bunların hepsi literatür ile uyumlu idi.

Tüm hastalarda kanama ve pıhtılaşma testleri normal değerlendirildi.

Literatürde (24) IgA artışı yaklaşık %50 oranında yüksek belirtilmiştir, bizim serimizde 40 hastada (%55.5) yaşa göre yüksek idi.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz bir diğer husus ise GIS ve renal tutulum açısından prediktif değeri olan bulguların saptanması idi. GIS tutulumu olanların yaş ortalaması 8.17±2.25 iken tutulum olmayanların 6.61±3.06 olarak saptanmış ve arada anlamlı fark bulunmuştur. Serum IgA seviyelerinde ise GIS tutulumu olanlar lehine anlamlı fark bulunmuştur. Lin ve arkadaşlarının çalışmasında (17) lökositoz, trombosi toz ve CRP yüksekliğinin GIS tutulumu olanlarda daha yüksek olduğu belirtilirken,

çalışmamızda anlamlı fark saptanmamıştır.7 yaş altı hastanın 8'inde GIS tutulumu varken 7 yaş ve üzeri grupta 31 hastada GIS tutulumu vardı.

Japonya'da yakın zamanda Kaku ve arkadaşları yaptıkları çalışmada HSP'li çocuklarda renal tutulumun 7 yaş üzeri daha sık görüldüğü belirtilmiştir (25).Renal tutulum açısından renal tutulum bulunanların yaş ortalaması 8.85 ± 2.45 iken tutulum olmayanlarda ortalama yaş 6.91 ± 2.68 tir .7 yaş üzeri grupta renal tutulum ve IgA seviyelerinde anlamlı derecede yükseklik bulundu.

Sonuç:Çalışmamızdan çıkardığımız sonuçlar doğrultusunda GIS ve renal tutulumun yaşla birlikte artması bakımından özellikle okul çağı çocuklarında GIS ve renal tutulumun aranması gerektiğini düşünmekteyiz. Aynı zamanda bu hastalarda serum IgA seviyelerinin takip için yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR:

1. Richard BJ: *Immunity Allergy and Disease of Inflammation*. In : Behrman RE ,Kliegman R, Nelson W, Vaughan V(ed) .NelsonTextbook of Pediatrics :Saunders Company,1992:628-629.
2. Nephrology .Oxford Medical Pub. 1992:595-612. Haycock GB :The nephritis of Henoch –Schönlein purpura. InCameron S .Davidson A .Grunfeld JP .Kerr D .Ritz E(eds) .Oxford Textbook of Clinical
3. Habib R,Niaudet P:Renal involvement in Schönlein-Henoch purpura .In:Tisher CC, Brenner Bin (eds),Renal pathology with Clinical and Functional Correlations.Philadelphia :J:B Lippincot Company.,1989:409-420.
4. Szer IS .Henoch-Schönlein Purpura:when and how to treat ? J Rheumatol1996,23:161-165.
5. Tramontano G ,Pondrano M,Buanagura G,Climatio ML :Schönlein-Henoch Syndrome Clinico Istatistical analysis of 60 cases .Pediatr Med Chir. 1985;142:563.
6. Whang YJ ,Chi CS ,Shian WJ :Clinical studies of Henoch-Schönlein Purpura in Chenese children ,Chung-Hua-I-Hsuein Tsa-Chih-Jajpel 1993;51:345.
7. Hızarcıoğlu M,Betih N,İlçi A,Bayındır N,Kayserili E:Henoch-Schönlein vaskülitli 75 olgunun retrospektif değerlendirilmesi.21.Ortadoğu ve Akdeniz Pediatri Dernekleri Birliği Kongresi,1993.
8. Akpınar M ,Tanyer G,Serdaroğlu A,Tunçbilek İ:Henoch-Schönlein Sendromlu 47 çocuk hastada Epidemiyolojik ve Klinik Bir Çalışma.Ankara Hastanesi Dergisi 1989;24:41.
9. Vaughen VC, Behrman RE:Nelson Textbook of Pediatrics Company 577-579,1338-1340.
10. Zurowska AM ,Wrzolkowa T,Uszyeka-Karez M,Henoch –Schönlein nephritis in children –A Clinicopathological study .Int J Pediatri Nephrol 1985;6:183-188.
11. Bagga A ,Kabra SK ,Srivasaya RN,Bhuyan VN. Henoch-Schönlein syndrome in northern Indian Children. Indian Pediatr 1991; 28: 1153-1157.
12. Balmelli C,Laux-End R, D: Rocco D, Carvajal-Buslinger MI,Bianchetti MG. Henoch-Schönlein purpura: course in 139 children. Schweiz Med wochenschr 1996, 126: 293-298.
13. Fischer PJ, Hagga W, Hecker W: Schönlein-Henoch Purpura: A Clinical study of patient with special reference to unusual complication. Monatsschr Kindehelizd 1990; 138(37):128.
14. Bana G, Monti G: Schönlein-Henoch Syndrome in children Clinico epidemiologic analysis of 170 cases. Minera Pediatrics, 1989;41(12):585.
15. Wanamukul S, Watana D, Pongprosit P. Henoch-Schönlein purpura Thailand: review of 41 children. J Med Assoc Thai 1997; 80: 686-692.
16. Al Harbi NN. Henoch-Schönlein Syndrome in children: experience from southern part of Saudi Arabia.East Afr Med J 1996;73:191-193.
17. Lin SJ, Chao HC, Huang JC. Gastrointestinal involvement as the initial manifestation in children with Henoch-Schönlein purpura – Clinical analysis of 27 cases. Chung Hua Min Kua Hsiao Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih 1999;39:186-90.
18. Tapson KMP Henoch-Schönlein purpura .Am J Fam Physician 1993;4:311-315.
19. Clark JH ;Fitzgerald JF .Hemorrhagic complications of Henoch-Schönlein Syndrom. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1985;4:311-315.
20. Tomamasa T ,Hsu JY, Itah K et al.Endoskopik findings in pediatric patients with Henoch- Schönlein Purpura and gastrointestinal symptoms.J Pediatr Gastroenterol Nutr.1987;6:725-729.
21. White RHR .Henoch-Schönlein Nephritis.Nephron 1994;68:1-9.
22. Kraft DM ,McKee D,Scott C.Henoch-Schönlein Purpura : a review .Am Fam Physician 1998;58:405-408.
23. Söylemezoğlu O, Sultan N, Gürsel T,Buyan N, Hasanoğlu E. circulation adhesion molecules ICAM-1,E-selection, and Von Willebrand factor in Henoch-Schönlein purpura. Arch Dis Child 1996;75:507-511.
24. Kawana S,Otha M,Nishiyama S.Value of the assay for IgA containing circulating immun complexes in Dermatologica Henoch-Schönlein Purpura.Dermatologica 1986;172:245-253.
25. Kaku Y,Nohara K,Honda S.Renal involvementin Henoch-Schönlein purpura:amultivarite analysis of prognostic factors.Kidney Int 1998;53:1755-1759.

Yenidoğan Konvülziyonları

Abdülkadir Bozaykut *

Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi , Çocuk Hastalıkları Kliniği
Klinik Şefi *

Yazışma adresi: Zeynep Kamil Hastanesi Çocuk Kliniği, Üsküdar-İstanbul

Tel:3910680

ÖZET

Beyindeki nöronların paroksizmal deşarjları sonucu beyin fonksiyonlarında geçici bir bozulma olarak tanımlanan konvülziyonlar yenidoğan döneminde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki bebeklerin %25'inde konvülziyon görülmektedir.

Yenidoğanda metabolik nedenler, MSS malformasyonları, MSS infeksiyonları, intrakranyal kanama ve nörokütanöz displaziler gibi çeşitli nedenler konvülziyona neden olabilir. Konvülziyonlar beyin hücre sayısında azalma ve hücre bölünmesinde bozulmaya yol açarak uzun vadede beyin büyümesini ve maturasyonunu etkiler. Bu nedenle teşhisin dikkatli bir şekilde yapılması ve etkin bir tedavinin düzenlenmesi oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler:Yenidoğan, Konvülziyon

SUMMARY

Convulsions, described as transient impairment of brain functions due to paroxysmal discharges of the brain neurons, comes out as an important problem in newborn period.It is seen in 25% of neonates in neonatal intensive care units. In the newborn period; many problems like metabolic reasons, CNS malformations, CNS infections,intracranial bleeding, and neurocutaneous displasias can cause convulsions.By decreasing the number of the brain cells and impairing the cell division ,convulsions affect the growth and maturation of the brain in the long term.For this reason it is important to make a careful diagnosis and to plan an effective treatment.

Key Words:Neonate, Convulsion

GİRİŞ:

Konvülziyon,beyindeki nöronların paroksizmal deşarjları sonucu beyin fonksiyonunda geçici bozulma ile seyreden bir klinik tablodur.Yenidoğan konvülziyonlarının insidansı 2-8/1000, yoğun bakım ünitelerinde bu oran % 25 tir (1).

Yenidoğan konvülziyonlarının % 62 si yaşamın ilk 2-5 günü içinde görülür.Konvülziyon oluşma mekanizması; MSS'de nörotansmitter salınımı ile

eksitasyon veya inhibisyon oluşur. Eksitator nörotransmitter salınımı ile postsinaptik zarda Na geçirgenliği artar, bu da depolarizasyona yol açar.Inhibitör nörotansmitterlerin salınımı ile postsinaptik zarda Cl geçirgenliği artar bu da hiperpolarizasyon oluşturarak,uyarılmayı engellemiş olur (2).

MSS de eksitator ve inhibitör nöronlar denge halindedir. Konvülziyonda bu denge bozulur. Özellikle inhibitör nörotransmitterlerin azalması aşırı eksitasyonla konvülziyona yol açar.GABA en önemli inhibitör nörotransmitterdir (3).

Neonatal korteks tam nöron yapısına sahiptir,fakat sinaptik bağlantılar ve myelinizasyonda göreceli yetersizlik vardır, deşarj yayılımı zayıftır.Bu nedenle yenidoğanda generalize tonik klonik konvülziyon nadirdir (4). Neonatal dönemde subkortikal yapılar daha matüredir. (Yalanma, yutkunma, gözlerde horizontal deviasyon, respiratuar ritim bozukluğu, apne gibi belirtilere erişkinden daha sık rastlanır.) Konvülziyon sırasında sistemik fizyolojik ve serebral metabolik değişiklikler görülür.Glikoliz artar,beyin glikoz düzeyi %50 azalır,beyin laktat düzeyi 10kat artar,yüksek enerjili fosfat rezervleri azalır, asfiksi/hipoksi varsa ATP düzeyleri %50 oranında azalır. Ortamda yeterli oksijen varsa bile uzamış konvülziyonda sistemik dolaşım bozulur ve serebral perfüzyon azalır.Deneysel çalışmalarda konvülziyona eşlik eden sistemik ve özellikle enerji değişikliklerinin 1 saatten uzun süren konvülziyonlarda görüldüğü, bunların da beyin hasarına yol açtığı gösterilmiştir.

Yenidoğanların çoğunda konvülziyonlar kısa sürelidir, fakat uzun vadede beyin büyümesini ve maturasyonunu etkiler. (Beyin hücre sayısında azalma, hücre bölünmesinde bozulma) Konvülziyon sırasında özellikle prematürelde intraventriküler kanama/hemorajik infarkt riski vardır.

Yenidoğan konvülziyonlarının klinik şekilleri(2)

Nörotransmitterler

Eksitator Nörotransmitterler

- Asetilkolin
- Glutamat
- Aspartat

İnhibitör Nörotransmitterler

- GABA
- Glisin
- Noradrenalin
- Dopamin, Serotonin, Taurin

GABA transaminaz(Koenzim B6)

|

Glikoz-Krebs siklusu-Glutamik asit — GABA – Süksinik semialdehit

|

Glutamik asit dekarboksilaz(Koenzim B6)

Konuülziyonlar:

1-Subtle(amorf)

2-Tonik

a-Fokal b-Generalize

3-Klonik

a-Fokal b-Multifokal

4-Myoklonik

a-Fokal b-Multifokal c-Generalize

1-Subtle Konvülziyon;

Yenidoğanda en sık görülen konvülziyon tipidir.Gözlerde deviasyon,hızlı göz açıp kapama, göz kırpıştırma,emme,sakız çiğneme gibi orobuccal lingual hareketler,stereotipik hareketler,ekstremitelerde yüzme, pedal çevirme hareketleri,vazomotor insitabilite, respiratuar paternde ani değişiklikler yada apne ile kendini gösterir.Hem pretermelerde hemde termlerde görülebilir.

2-Tonik konvülziyon;

a-Generalize tonik konvülziyon:

Ense, gövde ve üst ekstremitede tonik fleksiyon yada ekstansiyon, alt ekstremitede ekstansiyon görülür. %70'i < 2500 gr bebeklerde görülür. %85'i EEG de paroksismal aktiviteye yada otonom fenomenlere eşlik etmez.

b- Fokal tonik konvülziyon: Gövde yada ekstremitelerde asimetric postür, tonik göz deviasyonu eşlik edebilir veya etmeyebilir.EEG de paroksismal aktivite mevcuttur, tonik konvülziyonlara genellikle pretermelerde ve intraventriküler kanama, Hipoksik iskemik Ensefalopatide daha sık rastlanır.

3-Klonik konvülziyon:

EEG'de epileptiform aktivite ile en çok bağlantısı olan tiptir. Genellikle yavaş ritmik atma şeklindedir.

a-Fokal klonik konvülziyon: Vücudun aynı tarafında,tek yada her iki ekstremitede atma şeklindedir.Yenidoğanda sık görülür.Bebeğin bu

sırada bilinci yerindedir. Sistemik metabolik bozukluklarda görülebilir.EEG'de tipik paroksismal aktivite,fokal keskin dalga /dikenler görülür.

b- Multifokal klonik konvülziyon:

Tek ekstremitede başlayıp diğerlerine yayılan atma şeklinde,sıklıkla üst ekstremit ve kontrlateral alt ekstremitede ,çoğunlukla HİE'de görülür.%75< 2500 gr bebeklerde gözlenir.EEG'de anormal yavaş dalga-dikenler,ritmik teta/ alfa benzeri aktiviteden oluşan multifokal kompleksler görülür. Klonik konvülziyonlar kortikal kasılmalar olduğundan < 36 yenidoğanda görülmez.

4-Myoklonik konvülziyon:

a-Fokal myoklonik konvülziyon : Tek veya birkaç ekstremitede fleksör kaslarında ani kasılma şeklinde görülür

b-Multifokal myoklonik konvülziyon: Asenkron vücudun farklı bölgelerinde ani sıçrama tarzında kasılma şeklinde olur.

c-Generalize myoklonik konvülziyon: Baş ve gövdede tek veya multipl masif fleksiyonlar,aynı zamanda ekstremitelerde fleksiyon veya ekstensiyon şeklinde görülür.

Myoklonik konvülziyonlar Yenidoğanda nadir görülür,fakat prognozu en kötü olan tiptir. Yenidoğanda konvülziyondan ayırt edilmesi gereken durumlar şunlardır:

1-Klonus : konvülziyonla ilgisi yoktur.Özellikle pretermelerde görülür.Ritmik,aynı hızda osilasyon hareketleridir. Pozisyon değişikliği / sitimülasyon ile uyarılır. Fasiyal veya oküler hareketler yoktur,antikonvülzan tedaviye yanıt vermez. 2-Jitteriness: Yenidoğanların %40'da görülen, düşük frekans ve amplitütlü tremorlardır.Genellikle hiperallert bebeklerde,hipokalsemi,hipoglisemi ve hipernatremi durumlarında görülür. 3-Hiperekspleksi: Otozomal dominant geçer,aşırı irkilme yanıtı ve hiperrefleksi görülür.Ürkme myoklonik konvülziyon gibi görülür. Tedavide diazepam / klonozepam kullanılabilir(5). **Yenidoğan konvülziyonlarının etyolojisi:**

1- İlk 3 günde görülenler

- HİE
- Doğum travması
- Hipoglisemi
- Erken hipokalsemi
- İntrakranial kanama
- B6 bağımlılığı yada eksikliği
- Konjenital serebral anomaliler

2- 3. günden sonra görülenler

- Geç hipokalsemi
- Hipomagnezemi
- İntrakranial infeksiyon
- 5.gün konvülziyonları (çinko,bakır eksikliği ?)
- Doğumsal metabolik hastalıklar
- Nörokutan displaziler
- Konjenital serebral anomaliler
- Selim familyal YD konvülziyonları
- Kern ikterus

Hipoksik İskemik Ensefalopati(HİE): İlk 3 günde görülen konvülziyonların en sık sebebidir.Hafif vakalarda ensefalopati bulguları yanında amorf, multifokal konvülziyon, ağır vakalarda tonik ve myoklonik konvülziyon görülür.

Beynin Hipoksiden etkilenmesine göre ortaya çıkan yapısal değişiklikler şu şekilde sıralanabilir(6):

- 1-Selektif nöronal nekroz
 - 2-Parasagittal serebral zedelenme
 - 3-Periventriküler lökomalazi
 - 4-Fokal ve multifokal sistemik serebral zedelenme
- İntrakraniyal kanama:

1-Subdural kanama:nadir görülür,hızlı doğum forseps uygulamaları,LGA bebekler risk faktörüdür. Erken tanı anemi ve sarılık gelişimi ile konur. Tanıda BT kullanılır.Klinik bulguların oluşma hızı ve ağırlığına göre tedavi seçimi yapılır.

2-Subarachnoid kanama: Travma veya asfiksiye sekonder oluşabilir,genellikle klinik bulgular

görülmez. Tanısı anormal lumbal ponksiyon bulgusu yada 2-3. gün ortaya çıkan konvülziyon sonucu konulur.

3- Parankimal kanama

4-Germinal matriks ve intraventriküler kanama(İVK): Germinal matriks jelatinöz yapıdadır.Zengin damar yatağı içermektedir.İVK çoğunlukla 35 hafta ve 1500 gr'dan küçük bebeklerde görülür. Küçük kanamalar rezorbe olur, büyük kanamalar ise hidrosefaliye neden olur (1).

MSS İnfeksiyonları: intrauterin ve postnatal infeksiyonlar konvülziyonlara neden olabilir.Konvülziyon genellikle amorf ,fokal veya multifokal klonik şekilde görülebilir.Etkenler, B grubu streptokoklar, E.coli, Listeria, TORCH, Echovirus, salmonella, shigella, campylobacter sayılabilir.

MSS Malformasyonları

Genellikle multipl konjenital anomalilerle birlikte YD'da ilk haftadaki konvülziyonların %5-10'unun sebebidir.

Nörokutan displaziler: Suturge Weber, tuberozskleroz, nörofibromatozis'te fokal veya multifokal klonik konvülziyon meydana gelir.

Metabolik nedenler: Hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, hiponatremi B6 bağımlılığı, ilaç yoksunluk sendromu da konvülziyona neden olur.

Benign Neonatal konvülziyonlar:

a-Familyal: Otozomal dominant geçer postnatal 2-3.günde ortaya çıkar. Klonik aktiviteye apne eşlik eder. EEG konvülziyon sırasında normaldir. Konvülziyon kendini sınırlar, 2-4 haftada kaybolur. Nörolojik gelişimleri normaldir.

b-Nonfamilyal (5.gün konvülziyonları): Normal görünen bebekte 3-5.günde ortaya çıkar.Klonik ve kısa sürelidir. 24 saat içinde konvülziyon epizotları azalır,15 gün içinde kaybolur. Çinko veya bakır eksikliğine bağlı olabileceği düşünülmektedir(7).

TANI

a- Anemnez :Akraba evliliğinin varlığı,kardeş ölümü, annenin aldığı ilaçlar,doğum şekli, zor doğum öyküsü, EMRvarlığı, Asfiksi öyküsü, konvülziyon başlangıç zamanı ve tipi sorgulanmalıdır.

b- Fizik muayene: Sistemik muayene yapılır. Konjenital anomali varlığı araştırılır, nörolojik muayene yapılır. Göz muayenesi istenir. Cilt muayenesi yapıp, anormal vücut kokusu araştırılır.

c-Laboratuar: Hemogram, biyokimya, kangazları, TORCH-S,kanda toksik madde ve aminoasit analizi,kan idrar, BOS kültürleri, TİT, İdrarda redüktan madde, FeCl3, EEG, USG, BT, MRI

TEDAVİ

Konvülziyon tedavisinde öncelikle solunum yollarının açıklığı sağlanır, oksijen verilir, IV yol açılıp tetkikler için kan alınır. % 10 dekstroz 2 cc/kg IV bolus yapılır, sonra glikoz perfüzyon hızı 6-8 mg/kg / dk olacak şekilde perfüzyona geçilir. Konvülziyon devam ediyorsa fenobarbital yoğun bakım şartları varsa 15-20 mg/kg, yoksa 10mg/kg uygulanır. Konvülziyon durmamışsa, laboratuvar sonuçları da çıkmamışsa % 10 Ca glukonat 2cc/kg bire bir sulandırılarak ve bradikardi açısından kalp oskülte edilerek iv yavaş bolus verilir. %50 lik MgSO4 0.2cc/kg İM yapılır. Konvülziyon devam ediyorsa fenitoin 15-20mg/kg iv verilir. Cevap alınamayan vakalarda midazolam (0.2mg/kg/sa iv infüzyon), Lidokain (1-2mg/kg iv bolus, takiben 3-4 mg /kg /sa infüzyon) yapılabilir. Diazepam kullanılabilmesi için yoğun bakım şartları gerekir. (0.3 mg/kg/sa iv infüzyon) Herhangi bir nedenin bulunmadığı tekrarlayan konvülziyonlarda iv pridoksin (50-100mg) denenmelidir (8). Antikonvülzan tedavinin ne kadar süre devam ettirileceği hastanın nörolojik muayene ve EEG bulgularına dayanır. Nörolojik muayene ve EEG nin normal olduğu bebeklerde anti konvülzan tedavi hasta servisten çıkarken kesilir. Nörolojik muayene anormal, EEG normal ise tedaviye 1 ay devam edilir. 1 ayın sonunda nörolojik muayene normale dönmüşse tedavi sonlandırılır. Anormal muayene bulgusu devam ediyorsa EEGye göre karar verilir. EEG normal ise

tedavi kesilir. EEGde paroksizmal aktivite gözleniyorsa tedaviye 3ay devam edilir, bu süre içinde hiç konvülziyon olmamışsa tedavi sonlandırılır (9).

YD Konvülziyonunun prognozu; konvülziyonun nedeni, süresi, bebeğin gestasyon yaşı, taburcu edildikten sonra saptanan nörolojik , fizik muayene bulguları, ve EEG bulguları ile ilişkilidir.

YD Konvülziyonunun kötü prognoz kriterleri; Düşük doğum ağırlığı (<2500gr), 5.dak. Apgar'ın <3 olması, konvülziyon süresinin >5-10 dk olması, konvülziyonun ilk 24 saate başlaması, konvülziyon sayısı, tipi, interiktal EEG de patolojik bulgu olmasıdır.

KAYNAKLAR:

- 1.Yenidoğan konvülziyonlarının etiyopatogenezi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1999;20 (Ek-1):10-1
- 2.Neonatal-Perinatal Medicine. *Disease of the Fetus and Infant*. Avery A.Fanaroff, Richard J.Martin 6th ed, 899-911
- 3.Bernes SM, Kaplan AM. evolution of neonatal seizures. *Pediatr Clin North Am* 1994;41:1069- 1104
- 4.Nelson textbook of pediatrics-15th ed. Edited by Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Ann M. Arvin; 1695-97
- 5.Andre M, Matisse N, Vert P, Debrulle Ch . Neonatal seizures-recent aspects. *Neuropediatrics* 1988;19:201-207
- 6..Evans D, Levene M. Neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;F770-75
- 7.Andre M, Selton D. Convulsions in the fifth day of life. A critical study. *Archives of French Pediatrics* 1993; 50:197-200
- 8.Fisher K, Baarsma R. Treatment of convulsions in newborn infants. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:1557-60
- 9.Yenidoğan Konvülziyonlarının tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1999;20(Ek-1):33-38

Pulmoner Kapak Yokluğu İle Birlikte Olan Fallot Tetralojili Bir Olgu

Feray Güven*, Emine Kavas**, Recep Kavas***,

Nilgün Gökyayla****, Nazan Erbil**,

Aysu Say*****

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

*Çocuk Kliniği Şef Muavini, **Çocuk Kliniği Uzman Doktor, *** Çocuk Kliniği Asistan Doktor, ****Çocuk Kliniği Başasistanı,

*****Çocuk Kliniği Şefi, Doç. Dr.

Yazışma Adresi: Dr. Emine Kavas, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları-Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun

Bakım Ünitesi, İstanbul

Tel: 0216 391 06 80(1103),

e-mail: erkavas@hotmail.com

ÖZET:

Pulmoner kapak yokluğu ile birlikte olan Fallot tetralojisi (TOF/APV) nadir görülen bir konjenital kalp anomalisidir. Pulmoner kapak yaprakçıkları yokluğu ve pulmoner arterlerdeki anevrizmal dilatasyon dışında tüm kardiyak yapılar Fallot tetralojisindeki benzer. Fallot tetralojisinde bulunan ventriküler septal defekt, infundibular pulmoner stenoz, ve ata binen aort mevcuttur. Bu hastalarda klinik tabloya pulmoner regürjitasyona bağlı bulgular hakimdir. Pulmoner arterlerdeki anevrizmal dilatasyona bağlı respiratuar distress gelişir. Siyanoz Fallot tetralojisindeki kadar belirgin değildir. Kesin tanı ekokardiyografi ile konulur. Tedavi cerrahi onarımdır. Biz bu yazımızda hastanemizde doğan ve yenidoğan yoğun bakım ünitemizde teşhis edilen bir TOF/APV olgusunu sunmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner kapak yokluğu, Fallot tetralojisi.

SUMMARY: A Case Report: Tetralogy of Fallot With Absent Pulmonary Valve

Tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve is a rare congenital heart anomaly. Pulmoner leaflets are absent and there's the aneurysmal dilatations of the tetralogy of Fallot. There's the usual malalignment ventricular septal defect, infundibular pulmonary stenosis, and overriding of the aorta. In these cases pulmonary regurgitation dominates the clinical picture. Respiratory distress is prominent due to aneurysmal dilatation. Cyanosis is slightly seen in these infants comparing with the echocardiography. Treatment is surgery. Here we report a neonate born in our hospital and diagnosed as TOF/APV in our NICU.

Key words: Absent of pulmonary valve, Tetralogy of Fallot.

GİRİŞ:

Pulmoner kapak yokluğu ile birlikte olan fallot tetralojisinde, fallot tetralojisi komponentlerine ilave olarak pulmoner kapak yaprakçıkları yoktur ve klinik olarak pulmoner regürjitasyona bağlı bulgular baskındır. Pulmoner regürjitasyona bağlı üfürüm doğumdan itibaren duyulur. Bu hastalarda siyanoz hafiftir ve siyanotik speller olmaz. Bu hastalar daha çok respiratuar şikayetlerle hekime başvururlar. Kesin tanı ekokardiyografi ile koyulur. TOF/APV nadir rastlanan bir konjenital kalp anomalisidir.

OLGU:

Normal spontan vajinal yolla miadında doğan 3200 gr, canlı kız bebek, doğumda santral siyanozu, respiratuar distressi olması ve kardiovasküler sistem muayenesinde oskültasyon ile tüm odaklarda 3/6 şiddetinde devamlı üfürüm duyulması üzerine oksijenize edilerek yenidoğan yoğun bakım ünitesine interne edildi. Aileden alınan anamnezde konjenital kalp hastalığı öyküsü, akraba evliliği yoktu, başka bir özellik de bulunamadı. Hastanın yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yapılan fizik muayenesinde patolojik olarak; santral siyanozu, minimal subkostal çekilmesi, hafif taşipnesi mevcuttu ve oskültasyon ile tüm odaklarda 3/6 şiddetinde devamlı üfürümü duyuluyordu. Oksijenizasyona rağmen siyanozunun düzelmemesi ve O₂ saturasyonunun %70'in üstüne çıkmaması nedeniyle acil ekokardiyografi ve kardioloji konsültasyonu yapıldı. Ekokardiyografide pulmoner kapak yokluğu sendromu ve fallot tetralojisi, sağ arkus aorta, anevrizmal pulmoner arter ve dalları saptandı. Kardioloji konsültasyonunda acil müdahale gerekmediği ve bir yaşından sonra cerrahi müdahale yapılabileceği ve bu süre içerisinde yakın takip edilmesi gerektiği bildirildi. Hastanın hematolojik,

biyokimyasal tetkikleri ve kangazı değerlerinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Çekilen n-arka, lateral akciğer röntgenlerinde bir özellik yoktu. Monitörize edilen hastanın head box ile oksijenizasyonuna devam edildi. Olgunun 3. gününde solunum sıkıntısı, 4. gününde siyanozu düzeldi. Genel durumu iyi olan hasta 8. gününde kardioloji tarafından takip edilmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA:

Pulmoner kapak yokluğuyla birlikte olan fallot tetralojisi, pulmoner kapak yaprakçıklarının yokluğu ve klinik görünüşte pulmoner regürjitasyonun baskın olduğu nadir bir konjenital kalp anomalisidir. Boston ocuk Hastanesi'nde 1973-1987 yılları arasında sadece 22 hasta bu tanıyı almıŐtır. Jekel ve ark.ları Wilhelmina ocuk Hastanesinde 1978-1995 yılları arasında konjenital kalp hastalığı teşhisi konulan 2920 hastanın sadece 10'unun TOF/APV tanısı ile izlendiğini bildirmiŐlerdir (1,2).

Bu hastalıkta pulmoner kapak yaprakçıklarının yokluğu ile birlikte fallot tetralojisinin komponentleri olan ventriküler septal defekt, infundibular stenoz, ata binen aort ve sağ ventrikül hipertrofisi de bulunur. Burada genelde pulmoner regürjitasyona sekonder pulmoner arterlerde anevrizmal dilatasyon görülürken, bazı hastalarda dilatasyon doęuŐtan vardır. Kıvrımlı ve dilate damarlar amfizem ve ateletaziyle sonuŐlanan hava yolu obstrüksiyonuna yol aŐarlar (1,2).

Pulmoner regürjitasyona bağlı üfürüm sağ ventrikül ve santral pulmoner damarların geniŐlemesinden dolayı doğumdan önce vardır(1). Liang ve ark.ları hidrops fetalise eşlik eden TOF/APV'yi prenatal teşhis etmişlerdir (3). Bu hastalarda pulmoner stenoz nadiren Őiddetlidir, bu nedenle siyanoz hafiftir ve siyanotik speller görülmez (1,3). Bu nedenle geç çocukluk döneminde teşhis edilebilir. Ram ve ark.ları 7 yaşında iken teşhis konulan bir olguyu bildirmiŐlerdir (4). Uzun dönemde bu çocuklarda konjestif kalp yetmezliği geliŐip geliŐmedięi hala tartışılır (1,2).

Doğumda sistolo-diastolik, devamlı, testere sesi benzeri üfürüm iŐitilebilir. Bu infantlarda hafif siyanoz olur veya hiç olmaz. EKG'de sağ ventrikül hipertrofisi bulguları görülür. Sıklıkla santral pulmoner arterin anevrizmal dilatasyonu ön-arka, lateral akciğer grafisinde görülür, bazen geniŐleyen damar diğer yapılar tarafından kamufle edildiği için görülmeyebilir (1,2). Bizim vakamızda da doğumhanede yapılan ilk muayenesinde santral siyanozu ve 3/6 Şiddetinde devamlı üfürümü saptandı, akciğer grafisinde bir özellik yoktu. Ekokardiografi ile bu hastalarda santral pulmoner arterin anevrizmal dilatasyonuna eklenmiŐ fallot tetralojisi görülür.

Hastamızın ekokardiografisinde ise pulmoner kapak yokluğu sendromu ve fallot tetralojisi, sağ arkus aorta, anevrizmal pulmoner arter ve dalları saptandı. Teşhis için pulmoner regürjitasyonu göstermek amacıyla Doppler tekniğide kullanılabilir. Kardiak kateterizasyonun amacı pulmoner arter anatomisini direkt gözlemlemektir, bu da cerrahi müdahale konusunda yardımcı olur (1,2). Kakizawa ve ark.ları MR ile de rudimenter pulmoner valv, anevrizmal pulmoner arterler ve komprese bronşların gösterilebileceğini belirtmiŐlerdir (5).

Erken infant döneminde belirgin semptomları olmayan hastaların cerrahi tedavisi fallot tetralojisindeki gibi yapılır, suni kapak takılması için cerrahi girişim geç çocukluk dönemine kadar geciktirilebilir. Erken infant döneminde, ciddi respiratuar zorluğu olan hastalarda pulmoner arterlerin plikasyonu veya damar pozisyonunun fixasyonu ile hava yolu baskısı azaltılır(6). Fujino ve ark.ları belirgin semptomları olan 40 günlük bir bebeğe başarılı bir cerrahi uygulamıŐlardır (7). Subramanian ve ark.ları bronŐiyal kompresyonu endobronŐiyal stendle önlemiŐlerdir (8). Prognoz cerrahi onarım sonrası, düzeltilmiŐ fallot tetralojisi ile aynıdır. Mc Donnell ve ark.larının yaptığı bir çalışmada onarım sonrası bir yıllık survi %77, on yıllık survi %72 saptanmıştır(9). Hastamızda tanı koyulduktan sonra yapılan kardioloji konsültasyonunda acil müdahale gerekmediği ve bir yaşına geldikten sonra cerrahi müdahale yapılabileceği belirtildi. Klinik izlemi sırasında 4. gününde siyanozu düzelen ve genel durumu iyi olan hasta 8. günde takip edilmek üzere taburcu edildi. Bu olguyu nadir rastlanan bir konjenital kalp anomalisi olduğu için vurgulamayı uygun bulduk.

KAYNAKLAR:

1. Fyler D: *Tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve: Nadas' Pediatric Cardiology*. 1992; 486-491.
2. Jekel L, Benatar A, Bennik GB, et al: *Tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve. A continuing challenge. Scand Cardiovasc J*. 1998; 32(4): 213-217.
3. Liang CC, Tsai CC, Hseuh C, et al: *Prenatal diagnosis of tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve accompanied by hydrops fetalis. Gynecol Obstet Invest*. 1997; 44(1): 61-63.
4. Ram SP, Lim MK, Mazeni A: *Absent pulmonary valve syndrome: a case report. Med J Malaysia* 1994; 49(1): 93-95.
5. Kakizawa H, Ohno T, Ozawa A, et al: *Tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve: evaluation with magnetic resonance imaging. Tohoku J Exp Med*. 1997; 182(1): 35-39.
6. Gustafson RA, Murray GF, Warden HE, et al: *Early repair of tetralogy of Fallot. Ann Thorac Surg*. 1988; 45: 235-241.
7. Fujino S, Hoshino S, Harada Y, et al: *Tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve: a successful surgical case at 40 days after birth. Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*. 1993; 41(11): 2239-2244.
8. Subramanian V, Anstead M, Cottrill CM, et al: *Tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve and bronchial compression: treatment with endobronchial stents. Pediatr Cardiol*. 1997; 18(3): 237-239.
9. McDonnell BE, Raff GW, Gaynor JW, et al: *Outcome after repair of tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve. Ann Thorac Surg*. 1999; 67(5): 1391-1395.

Crigler-Hajjar Tip 1 Sendromuna Bağlı uzamış Unkonjuge Hiperbilirubinemi: Olgu Sunumu

Gülşah Güven*, Abdülkadir Bozaykut**, Lale Pulat Seren***, Demet Oğuz****, Serap Karaman*

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Süt Çocuğu Servisi-İstanbul

*Başasistan, **Klinik Şefi, ***Uzman doktor, ****Asistan,

Yazışma adresi: Dr.Gülşah Güven. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastanesi Çocuk Bölümü Üsküdar/İstanbul.Tel: 3910680-1433

ÖZET

Crigler-Najjar Sendromu(CNS) üridin difosfoglukro nozil transferaz(UGT) enziminin yokluğu ya da azlığı nedeni ile oluşan bilirubin metabolizmasının nadir görülen bir bozukluğudur. Uzamış sarılık nedeni ile başvuran iki aylık kız hastaya CNS Tip 1 tanısı konularak fototerapi uygulandı. Tanı unkonjuge hiperbilirubinemi yapan diğer nedenlerin ekarte edilmesi, klinik gidişat ve fenobarbitale cevaba göre konuldu. CNS Tip 1 tanısının doğru olarak konulması prognoz ve tedavi açısından önem arz eder. Tedavi bilirubini uzaklaştıran fototerapi ve exchange transfüzyon gibi yöntemlerin agresif uygulanımını kapsamakla birlikte kesin tedavi karaciğer transplan tasyonudur.

Anahtar Kelimeler: Crigler-Najjar, tanı, tedavi

SUMMARY:Prolonged unconjugated hyperbilirubinemia associated with Crigler-Najjar Tip 1 Syndrome: Case Report

Crigler-Najjar syndrome(CNS) is a rare disorder of bilirubin metabolism caused by the lack or deficiency of the enzyme uridine diphosphate (UDP)- glucuronyltransferase (UGT). A 2-month-old girl here presented with prolonged jaundice was diagnosed with CNS Type 1 and had been treated by phototherapy. Final diagnose was made after excluding other more common causes of unconjugated hyperbilirubinemia, reviewing the clinical course and response to phenobarbital.. Accurate diagnosis of Crigler-Najjar syndrome is important because of the implications for prognosis and treatment. Treatment of CNS Tip 1 consists of the aggressive use of measures to remove bilirubin (either phototherapy or exchange transfusion), while liver transplantation is the definitive treatment. **Key words:** Crigler-Najjar, diagnosis, treatment

OLGU SUNUMU

İki aylık kız hasta sarılık şikayeti ile polikliniğimize getirildi.Hikayesinde ilk kez yedi günlükken

sarılığının farkedildiği ancak bu durumun aile tarafından önemsenmeyerek doktora götürülmediği ve sarılığının giderek arttığı öğrenildi. Özgeçmişinde 18 yaşındaki sağlıklı annenin, sorunsuz geçen ikinci gebeliğini takiben Suşehri devlet hastanesinde spontan vajinal yolla, miadında, 3700 gram olarak sorunsuz doğduğu öğrenildi .Soygeçmişinde 4 yaşındaki sağlıklı kız kardeşinin yenidoğan döneminde uzamış sarılık tanısı ile izlenmesi ve tamamen iyileşmesi dışında özellik yoktu. Fizik muayenesi ikteri ve hipotonisi dışında normaldi. Laboratuar incelemelerinde total bilirubin: 27,9 mg/dl, indirekt bilirubin 25,7 mg/dl olarak ölçüldü. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Protrombin, aktive parsiyel tromboplastin ve kanama zamanı normal sınırlardaydı. Konjenital hipotiroidi ve doğumsal metabolik hastalık taraması negatifti. Hasta ile anne arasında kan uyumsuzluğunun olmaması, hemoglobinin yaşına göre normal olması, direkt Coombs testinin negatif ve retikülosit sayısının düşük olması nedeni ile hemolitik hastalık ekarte edildi.Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim düzeyi normaldi. TORCH, hepatit markerları ve diğer enfeksiyon hastalıklarına ait klinik ve laboratuvar bulguları negatifti. Cranial MRI normaldi. Beslenme şekli doğumdan itibaren sadece anne sütüyle yapılmaktaydı. Anne sütü kesilmesi ile bilirubin düzeylerinde düşme olmaması üzerine anne sütü sarılığı tanısından uzaklaşıldı.

İnfanıl dönemde indirekt hiperbilirubinemi yapan tüm diğer nedenleri dışladıktan sonra hastanın Crigler – Najjar Sendromu olabileceği düşünüldü. Enzim düzeyi bakılmadı.Karaciğer biyopsisine gerek görülmedi. Fenobarbitale yanıt olmaması üzerine Tip 2' den uzaklaşıldı. Hastaya yoğun fototerapi ve kolestiramin tedavisi başlandı. Bu tedavilerle unkonjuge bilirubin düzeyi 13,1 mg/dl' e düşürüldü. Yatışının yirmi yedinci gününde hasta, ailenin kendi istediği ile taburcu oldu. Bir hafta sonra ölçülen unkonjuge bilirubin değeri 18,9 mg/dl' ydi. Ancak aile tedaviyi reddetti ve hasta takibe alınamadı.

TARTIŞMA

Unkonjuge hiperbilirubinemi neonatal dönemde sık rastlanılan bir sorundur. Nedenleri arasında sık olarak sepsis, yenidoğanın hemolitik hastalığı, fizyolojik sarılık ve anne sütü sarılığı, nadir olarak ise konjenital hipotiroidi, kanamalar, üst gastrointestinal obstrüksiyon ve kalıtsal bilirubin metabolizması bozuklukları yer almaktadır (1).

Kalıtsal bilirubin metabolizması bozuklukları CNS Tip 1 ve 2 ile Gilbert Sendromunu kapsar. Gilbert Sendromu adult populasyonunun % 3-7'sini etkilemektedir. CNS ise daha nadir bir bozukluktur ve literatürde sadece birkaç yüz olgu vardır. Gerek CNS Tip 1 ve gerekse Tip 2 otozomal resessif kalıtılır. UGT geninin kodlanmasında defektler sonucunda enzim eksikliği ortaya çıkar. Gilbert sendromu ise otozomal dominant kalıtılır. Defekt genin promotör bölgesindedir, sonuçta enzim normal olarak oluşur ancak miktarı azdır (2).

CNS Tip 1 doğumdan hemen sonra başlayan persistan sarılık ile gelir. Unkonjuge bilirubin düzeyleri çok yüksektir, 50 mg/dl'e ulaşabilir. Erken dönemde kernikterus gelişir. CNS Tip 2' de ise sarılık infantil ve çocukluk dönemine kadar ortaya çıkmayabilir. Kernikterus nadirdir, ilaç kullanımı, enfeksiyon ve anestezi gibi faktörler tetikleyebilir(2,3).

CNS'de komplikasyonlar nedeni ile hızlı ve doğru tanı koymak gerekir. Tanı koyarken öncelikle unkonjuge hiperbilirubinemi yapan yukarıda bahsedilen diğer nedenler ekarte edilmelidir. Enzim düzeyi bakılabilir. Karaciğer histolojisi normaldir(2-4)

Günümüzde gerek CNS gerekse Gilbert sendromunda mutasyon analizi yaparak tanı koymak mümkündür. Ancak klinik tanıyı doğrulamak ve genetik danışma verebilmek açısından çok değerli olan bu yöntem komplikedir ve rutin kullanım için uygun değildir(5,6).

Tip 1 ve 2 arasında başlıca ayırım sitokrom P450 enzim sistemini indükleyen ilaçlara verilen cevaba göre yapılır. CNS Tip 1'de fenobarbitale cevap yoktur. Tip 2'li olguların çoğunda ise fenobarbitalin 3-5 mg/kg/gün kullanımı ile serum unkonjuge bilirubin düzeylerinde iki hafta içinde % 25 kadar azalma olur(2,4). Ancak Tip 1 ve 2 arasında yalnızca fenobarbitale cevaba bakarak ayırım yapmak bazen yanılgılara yol açabilir(7). Bu nedenle safrada bilirubin pigmentlerinin analizi önerilmiştir. Ancak Lee ve ark.yaptıkları çalışmada(8) hayatın ilk 3 ayında uzamış sarılık nedeni ile incelenen infanlarda safrada bilirubin pigmentlerinin bileşiminin analizinin CNS Tip 1 ve 2 ayırımında değerli olmadığı sonucuna varılmıştır.

CNS Tip 2'de tedavi gerekmez. Tip 1'de ise

morbiditeyi azaltmak ve komplikasyonları önlemek için acil tedavi gerekir. Fototerapi ile birlikte oral kalsiyum fosfat ya da kolestiramin verilmesi ile bilirubin atılımı hızlanır. Akut bilirubin ansefalopatisi durumunda hemen exchange transfüzyon yapılmalıdır. Protoporfirin ve mezoporfirinler bilirubin düzeyini düşürebilir ancak etkileri kısa sürelidir.

CNS Tip 1'de en kesin tedavi yöntemi karaciğer transplantasyonudur (9,10) ve başarı ile uygulanmaz tadır. Karaciğer transplantasyonu için optimum yaşın 3-5 yaş olduğu belirtilmektedir(10). Gen veya karaciğer hücre transferi günümüzde henüz eksperimental düzeydedir ve gelecekte CNS Tip 1 tedavisinde umut vaat etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Roy C, Silverman A, Alagille D. Unconjugated hyperbilirubinemia. *Pediatr Clin Gastr* 4th ed. Missouri: Mosby, Inc, 1995: 20-22
2. Alessio Pigazzi. Crigler-Najjar Syndrome. *EMed. J.* 2001. 2: 7
3. Crigler JF, Najjar VA. Congenital familial nonhemolytic jaundice with kericterus. *Pediatrics* 1952; 10: 169-170
4. Roy C, Silverman A, Alagille D. Crigler-Najjar Syndrome. *Pediatr Clin Gastr* 4th ed. Missouri: Mosby, Inc, 1995: 614-616
5. Jansen PL. Diagnosis and management of Crigler-Najjar syndrome. *Eur J Pediatr* 1999; 158 : 89-94
6. Sampietro M, Iolascon A. Molecular pathology of Crigler-najjar type 1 and 2 and Gilbert syndromes. *Haematologia* 1999; 84:150-57
7. Ciotti M, Werlin SL, Owens IC. Delayed response to phenobarbital treatment of a Crigler-Najjar type 2 patient with partially inactivating missense mutations in the bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:210-13
8. Lee W S, McKiernan P J, Beath S V. Bile bilirubin pigment analysis in disorders of bilirubin metabolism in early infancy. *Arch Dis Child* 2001; 85(1):38-42
9. Kaneko K, Takei Y, Aoki T, Ikeda S, Matsunami H, Lynch S. Bilirubin adsorption therapy and subsequent liver transplantation cured severe bilirubin encephalopathy in a long-term survival patient with Crigler-Najjar disease type I. *Intern Med.* 2000; 39(11): 871-2
10. Nazer H, Al-Mehaidib A, Shabib S, Ali MA. Crigler-Najjar syndrome in Saudi Arabia. *Am J Med Genet* 1998; 79(1): 12-5