



ZKTB Zeynep Kamil Tıp Bülteni

Medical Bulletin of Zeynep Kamil



Obstetrik ve Jinekoloji, Pediatrik Cerrahi Klinikleri
Clinics of Obstetrics and Gynecology, Pediatrics, Pediatric Surgery

Editör

Prof. Dr. Fahri OVALI

Editör Yardımcıları

Uzm. Dr. Erbil ÇAKAR

Uzm. Dr. Sadık ŞAHİN

Uzm. Dr. Özgür Aydın TOSUN

Redaksiyon

Uzm. Dr. Mustafa EROĞLU



TÜBİTAK

TÜRKİYE ATIF DİZİNİ

Tübitak Türk Tıp Dizini'ne Dahildir.

Türk Atıf Dizini'ne Dahildir



T.C. Sağlık Bakanlığı
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Yayın Organıdır.

OBSTETRİK ve JİNEKOLOJİ (Obstetrics and Gynecology)

Derleme / (Review)

Kadın Hastalıkları ve Doğum Alanında Kök Hücre Uygulamaları

Role of Stem Cell in Gynecology

Cem ÇELİK

Ovarian Rezerv Testi ; Anti Mülleryan Hormon

Ovarian Reserve Test; Anti-Mullerian Hormone

Mehmet Fırat Mutlu

Klinik Araştırma (Clinical Research)

Meme Kanseri Nedeniyle Tamoksifen veya Arimidex Kullanan Postmenopozal Asemptomatik Hastaların Endometrial Değişikliklerinin Karşılaştırılması

Evaluation of endometrial changes between asymptomatic postmenopausal women with breast cancer using tamoxifen or aromatase inhibitors

Doğukan Anğın

Uterusun Mezenşimal Tümörlerinde Cd117 Ekspresyonu

CD 117 Expression in Uterin Mesenchymal Tumors

Tümay ÖZGÜR

Olgu Sunumu (Case Report)

Plasenta Perkreta: Histerektomiyle Sonlanan Gebelik

Plasenta percreta: Pregnancy Ended with Hysterectomy

Yaşam Kemal AKPAK

PEDİATRİ / (Pediatrics)

Klinik Araştırma (Clinical Research)

Demir Eksikliği Anemisine Etki Eden Faktörlerin ve Laboratuvar Parametrelerinin İncelenmesi

Investigation of Factors Affecting Iron Deficiency Anemia and Laboratory Parameters

Saide Ertürk,

Olgu Sunumu (Case Report)

Depo penisilin sonrası gelişen Stevens-Johnson sendromu olgusu

A case of Stevens-Johnson syndrome developed after penicillin

Avni Kaya

PEDİATRİK CERRAHİ / (Pediatric Surgery)

Klinik Araştırma (Clinical Research)

Tüp Torakostomi Gerektiren Pnömotorakslı Yenidoğanlarda Morbidite ve Mortaliteyi Etkileyen Faktörler

The risk factors for morbidity and mortality in newborns with pneumothorax requiring tube thoracostomy

Neslihan Gülçin

Karın Ön Duvarı Defektlerinde Sağkalım Oranlarını Etkileyen Faktörler

Factors affecting the survival rates in abdominal wall defects

Oktav Bosnali

Olgu Sunumu (Case Report)

Travmatik Dalak Yaralanması ve Akut Apendisit Birlikteliği: Olgu Sunumu

Coexisting of Acute Appendicitis and Traumatic Spleen Laceration: A Case Report.

Tamer Sekmenli,

Obstetrik ve Jinekoloji, Pediatri, Pediatrik Cerrahi Klinikleri
Clinics of Obstetrics and Gynecology, Pediatrics, Pediatric Surgery

Editör*Editor*

Prof. Dr. Fahri OVALI

Editör Yardımcıları*Assistant Editor and Secretary*

Op. Dr. Erbil ÇAKAR, Op. Dr. Sadık ŞAHİN,

Op. Dr. Özgür Aydın Tosun

Redaksiyon*Redaction*

Uzm. Dr. Mustafa EROĞLU

Doç. Dr. Kemal MEMİŞOĞLU
Prof. Dr. Fahri Ovalı
Prof. Dr. Ateş KARATEKE
Doç. Dr. Murat APİ

Op. Dr. Aylekin KAYMAKÇI
Doç. Dr. Abdulkadir BOZAYKUT
Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR
Doç. Dr. Güner KARATEKİN

Doç. Dr. Ayşe GÜRBÜZ
Uzm. Dr. Şirin GÜVEN
Doç. Dr. Semih TUĞRUL
Doç. Dr. Aysu SAY

Doç. Dr. SelçukAYAZ
Uzm. Dr. Feyza YILDIZ
Uzm. Dr. Feray GÜVEN
Uzm. Dr. Meral İNALHAN

Bilimsel Kurul*Scientific Committee***Maternal & Fetal Tıp**

Op. Dr. Doğan CANTEKİN
Prof. Dr. İskender BAŞER
Prof. Dr. Sinan BEKSAÇ
Prof. Dr. Hayri ERMİŞ
Prof. Dr. Recep HAS
Prof. Dr. Zehra KAVAK
Prof. Dr. Rıza MADAZLI
Prof. Dr. Tamer MUNGAN
Prof. Dr. Baha ORAL
Prof. Dr. Selçuk ÖZDEN
Doç. Dr. Necdet SÜER
Doç. Dr. Zeki ŞAHİNOĞLU
Prof. Dr. Seyfettin ULUDAĞ
Op. Dr. Fehmi YAZICIOĞLU
Doç. Dr. Neşe YÜCEL
Uzm. Dr. PetekARIOĞLU
Prof. Dr. Atıl YÜKSEL
Doç. Dr. Semih TUĞRUL
İnfertilite & Endokrinoloji
Prof. Dr. Cem FIÇICIOĞLU
Doç. Dr. Ranan Gülhan AKTAŞ
Prof. Dr. Tarık ALTINOK
Prof. Dr. Erkut ATTAR
Doç. Dr. Ali BALOĞLU
Doç. Dr. Niyazi TUĞ
Prof. Dr. Faruk BUYRU
Op. Dr. Ahmet ÇETİN
Prof. Dr. Fatih DURMUŞOĞLU
Prof. Dr. Timur GÜRGAN
Prof. Dr. Hikmet HASSA
Doç. Dr. Ahmet Zeki IŞIK
Prof. Dr. Mehmet İDİL
Prof. Dr. Engin ORAL

Prof. Dr. Esat ORHON
Prof. Dr. Ferit SARAÇOĞLU
Doç. Dr. Kadir SAVAN
Prof. Dr. Hasan SERDAROĞLU
Prof. Dr. Hakan SEYİSOĞLU
Op. Dr. Kenan SOFUOĞLU
Prof. Dr. Sezai ŞAHMAY
Prof. Dr. Başar TEKİN
Op. Dr. A. İsmet TEKİRDAĞ
Prof. Dr. Cem TURAN
Doç. Dr. Can TÜFEKÇİ
Doç. Dr. Birol VURAL
Prof. Dr. Y. Ziya YERGÖK
Prof. Dr. Oğuz YÜCEL
Jinekolojik Onkoloji
Prof. Dr. Ateş KARATEKE
Prof. Dr. Ali AYHAN
Prof. Dr. Ergin BENGİSU
Doç. Dr. Ayşe GÜRBÜZ
Prof. Dr. Sinan BERKMAN
Prof. Dr. VedaTATAY
Doç. Dr. Serpil BOZKURT
Prof. Dr. Haldun GÜNER
Op. Dr. Gökhan KILIÇ
Prof. Dr. Derin KÖSEBAY
Prof. Dr. Umur KUYUMCUOĞLU
Prof. Dr. Nil Molinas MANDEL
Prof. Dr. Sinan ÖZALP
Prof. Dr. Demir ÖZBAŞAR
Doç. Dr. Orhan ÜNAL
Prof. Dr. İzzet YÜCESOY
Ürojinekoloji
Prof. Dr. Fuat DEMİRCİ
Prof. Dr. İsmail Mete İTİL

Prof. Dr. Bülent TRAŞ
Prof. Dr. Önay YALÇIN
Doç. Dr. Çetin ÇAM
Çocuk Hastalıkları
Prof. Dr. Betül ACUNAŞ
Prof. Dr. HarikaALPAY
Prof. Dr. Ömer CERAN
Prof. Dr. Feyzullah ÇETİNKAYA
Prof. Dr. Ayşe ÖNER
Prof. Dr. Alp ÖZKAN
Prof. Dr. Özer PALA
Doç. Dr. Ender ÖDEMİŞ
Doç. Dr. Nazan SARPER
Doç. Dr. Nedim SAMANCI
Doç. Dr. Gülnur TOKUÇ
Prof. Dr. Raif ÜÇSEL
Doç. Dr. Emin ÜNÜVAR
Doç. Dr. Ayşegül ÜNÜVAR
Prof. Dr. Ayça VİTİRİNEL
Prof. Dr. Nevin YALMAN
Uzm. Dr. Feyza YILDIZ
Uzm. Dr. Bülent TOPALOĞLU
Uzm. Dr. Şirin GÜVEN
Prof. Dr. Yüksel YILMAZ
Doç. Dr. Tuba GÜRİSOY
Prof. Dr. İsmail İŞLEK
Pediyatrik Cerrahi
Doç. Dr. Latif ABBASOĞLU
Prof. Dr. Ali AVANOĞLU
Prof. Dr. Feza M. AKGÜR
Prof. Dr. Cenk BÜYÜKÜNAL
Doç. Dr. Ayşenur CELAYİR
Prof. Dr. Sinan CELAYİR
Prof. Dr. Alaattin ÇELİK

Prof. Dr. Nur DANIŞMEND
Prof. Dr. Savaş DEMİRBİLEK
Prof. Dr. Haluk EMİR
Doç. Dr. İrfan KARACA
Prof. Dr. Nizamettin KILIÇ
Prof. Dr. Hüseyin ÖZBEY
Op. Dr. Osman PEKTAŞ
Doç. Dr. Serdar SANDER
Prof. Dr. Yunus SÖYLET
Prof. Dr. Gonca TOPUZLU
Uzm. Dr. Aylekin KAYMAKÇI
Prof. Dr. Nurperi GAZIOĞLU
(Beyin Cerrahi)
Patoloji
Doç. Dr. Erol Rüştü BOZKURT
Doç. Dr. Dilaver DEMİREL
Prof. Dr. Ridvan İLHAN
Uzm. Dr. Nimet KARADAYI
Doç. Dr. Gözde KIR
Prof. Dr. Sevgi KÜLLÜ
Prof. Dr. Nafi ORUÇ
Doç. Dr. Önder PEKER
Prof. Dr. Sıtkı TUZLALI
Doç. Dr. Ekrem YAVUZ
Biyoistatistik
Doç. Dr. Nural BEKİROĞLU

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yayın Organıdır. ISSN:1300-7971

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

Sahibi ve Yazı İşleri Müdürü: Uzm. Dr. Mustafa EROĞLU

Adres: Zeynep Kamil Hastanesi, Üsküdar, İstanbul, Tel:0216-3910680, Faks: 0216-3439251, www.zeynepkamil.gov.tr

ZKTB'de yayınlanan yazı, şekil, resim ve tablolar Yazı İşleri Müdürlüğünden izin alınmadan kısmen bir vasıta ile basılamaz, çoğaltılamaz, ancak bilimsel amaçlarla kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir. Yayınlanan yazı şekil ve resimlerden yazarlar, ilan ve reklamlardan firmalar sorumludur.

**TUBİTAK**

TUBİTAK TÜRK TIP DİZİNİ'NE Dahildir
TÜRK ATIF DİZİNİ'NE Dahildir



YAZARLARA BİLGİLER

Zeynep Kamil Tıp Bülteni (ISSN 1300-7971), Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yayın Organıdır. Obstetrik, Jinekoloji, Pediatri ve Pediatrik cerrahi alanlarındaki orijinal klinik araştırmaları, olgu sunumlarını, derlemeleri, kısa iletişimler ve editöre mektupları yayımlar. Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında olmak üzere yılda 4 sayı olarak 3 ayda bir yayınlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.

Zeynep Kamil Tıp Bülteni hakemli bir dergidir ve en yüksek editöryal ve etik standartlara bağlı kalmayı taahhüt eder. Derginin editöryal kurulu 'World Association of Medical Editors (WAME) Board of Directors' tarafından belirtilen editöryal politikayı takip eder. Dergi 'International Committee of Medical Journal Editors' tarafından biyomedikal dergilere gönderilen taslaklar için belirtilen değişmez şartlara uyar. Editörler, 'Committee on Publications Ethics (COPE)' tarafından ortaya konan önerilere bağlıdır.

Makale Taslaklarının Gönderilmesi

Tüm taslaklar zeynepkamiltipbulteni@gmail.com adresine gönderilecektir. Diğer soru ve ek bilgi için aşağıdaki adrese başvurulabilir:

Uzm. Dr. Sadık ŞAHİN dsadiksahin@yahoo.com
Uzm. Dr. Erbil ÇAKAR erbilcakar@yahoo.com
Uzm. Dr. Özgür Aydın TOSUN isaltosun@hotmail.com

Makale taslağı 'Microsoft Office Word' programında A4 büyüklüğündeki sayfaya çift aralıklı ve kenarlarında 25 mm bırakılarak hazırlanmalıdır. Klinik çalışmalar tablo ve figürler dahil olmak üzere 15 sayfayı, olgu sunumları ve kısa iletişimler 5 sayfayı geçmemelidir. Kısa iletişimlerde en fazla bir resim ve 2 tablo kabul edilir.

Editöryal Politika

Dergiye gönderilen tüm taslaklar bilimsel katkı, orijinallik ve içerik açısından bilimsel kurul tarafından incelenir. Yazarlar verilerinin doğruluğu konusunda sorumludurlar. Dergi, taslağın dili ve grameri konusunda değişiklik yapma hakkını saklı tutar. Taslak uygun görülürse ilgili yazara revize edilmesi için geri gönderilir. Yayımlanmış olan makale derginin mülkiyetindedir ve yayım hakları dergiye geçer. Daha önce herhangi bir şekilde makale olarak yayımlanmış hiçbir taslak dergide yayımlanmak için kabul edilmez. Yazarlar göndermiş oldukları taslağı başka bir dergiye aynı anda göndermezler. Taslaktaki tüm değişiklikler yazar ve yayıncının yazılı izni alındıktan sonra yapılır.

Taslakların Hazırlanması

Zeynep Kamil Tıp Bülteni, biyomedikal dergilere gönderilen taslaklar için belirtilen değişmez şartlara uyar (International Committee of Medical Journal Editors: Br Med J 1988; 296: 401-5). Yazarlar, taslaklarını gönderirken aşağıda belirtilen ve taslaklarının ne tür olduğunu belirterek, aşağıda listelenen yönergelerle uyduklarını gösteren standart kontrol listelerini kullanmalı ve istendiğinde sunmak zorundadırlar.

-Randomize kontrollü çalışmalar: CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) beyanatu (<http://www.consort-statement.org/>).

-Sistemik derleme ve meta-analizler PRISMA (Pre-

ferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) beyanatu (<http://www.prisma-statement.org/>).

-Prospektif bir çalışmanın tanıtılma doğruluğu açısından STARD (STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies) beyanatu (<http://www.stard-statement.org/>).

-Gözlemsel çalışmalar: STROBE (STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology) beyanatu (<http://www.strobe-statement.org/>).

-Gözlemsel çalışmaların meta-analizleri: MOOSE (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology) beyanatu (<http://www.mat.or.th/journal/download/MOOSE>).

Makaleleri hazırlarken uluslararası yazım kurallarına ait bilgi için <http://www.atifdizini.com/standarts/tr-index.html>, Türkçe-İngilizce anahtar kelimelerin yazımında <http://www.bilimterimleri.com>, dergi kısa adları ve ulusal dergilere atıf yapmak için <http://www.atifdizini.com/journals/tr-index.html> adresleri takip edilmelidir.

İnsan ve Hayvan Çalışmaları

Yazarların etik kurallara uygunluğu, yazarın sorumluluğundadır. Yayımlanmak amacıyla gönderilen taslaklarda yer alan insan çalışmalarının bir kurumsal etik komite tarafından incelenip, Helsinki Deklarasyonuna ve Tıbbi Deontoloji tüzüğüne uygun olduğu belgelenmelidir.

Çalışmaya katılan tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındığı açık bir şekilde belirtilmelidir. Kişilerin kimliklerini ortaya çıkarabilecek ayrıntılar taslakta yer almamalıdır.

Hayvan deneylerinin laboratuvar hayvanların bakım ve kullanımı ile ilgili olan kurumsal, ulusal ve uluslararası etik prensiplere uygun olarak gerçekleştirildiği belirtilmelidir. Hayvan çalışmalarını yazarı, OLAW (Office of Laboratory Animal Welfare) önerilerini takip ettiklerini belirtmek zorundadır (<http://grants.nih.gov/grants/olaw/olaw.htm>).

Editör yukarıda önerilen şartları içermeyen taslakları reddetme hakkını saklı tutar. Yazarlar bu şartların doğru ve tam olarak yerine getirilmesinden sorumludur. Yazarlar çalışmada kullanılan tüm verileri hazır ve eksiksiz bulundurmaktan ve istendiği takdirde bu verileri dergiye sunmaktan sorumludurlar.

Taslaktaki herhangi bir ögenin her hangi bir yerde yayımlandığını veya yayımlanması planlandığını açıklayan ve iletişimci yazarın iletişim bilgilerinin yer aldığı bir 'kapak mektubu' göndermelidirler.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çalışmalarının sponsorluğunu yapan herhangi bir kurum olup olmadığını ve varsa bu kurumla herhangi bir finansal ilişki olup olmadığını belirtmek zorundadırlar.

Telif Hakları

Yazarlar, taslakları Zeynep Kamil Tıp Bülteni'nde yayımlanmak için kabul edildiği andan itibaren tüm telif haklarını yayıncıya devretmiş sayılırlar. Telif hakları makalenin kısmen veya tümüyle, tüm yöntemlerle sınırsız olarak çoğaltılmasını, dağıtılmasını, tüm ülkelerde

Taslakların Nitelikleri

Tüm taslaklar başlık, özet, giriş, materyal ve metod, bulgular, tartışma ve kaynaklar bölümlerini içermelidir.

Başlık Sayfası

Başlık sayfası, taslağın başlığını, yazarların isimlerini, yazarların bağlı oldukları kurumları ve unvanlarını, eğer varsa çalışmanın kaynaklarını ve 50 karakterden daha fazla olmayacak şekilde başlık altı cümlesini içermelidir. Taslaktaki veriler başka bir yerde yayımlanmış veya yayımlanacak ise bu sayfada belirtilmelidir. İletişim yazarının kimliği, adresi, telefon ve faks numarası ile e-posta adresi bu sayfada yer alır.

Özet

Tüm taslaklarda yapılandırılmış bir özet bulunmalıdır. Talak Türkçe ise İngilizce bir özet, İngilizce ise Türkçe bir özet eklenmelidir. Özet, çalışmanın amaç, metod, bulgular ve karar bölümlerini içermelidir. Klinik çalışmalarda 300 kelimeyi, diğer taslaklarda 150 kelimeyi aşmamalıdır.

Anahtar Kelimeler

Özet bölümünün altında en fazla 5 adet olan anahtar kelimeler olmalıdır. Türkçe anahtar kelimeler için <http://www.bilimterimleri.com> sitesinin, İngilizce anahtar kelimeleri için Medical Subject Headings – MeSH(<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>) sitesinin önerileri dikkate alınmalıdır.

Giriş

Çalışmanın amacı ve nedenleri kesin olarak ortaya konmalı ve en öne çıkan referanslara atıf yapılmalıdır.

Materyal ve Metod

Çalışmanın planlanması, olgular, deney hayvanları, diğer materyaller, kontroller, metodoloji ve kullanılan istatistiksel yöntemler açıklanmalıdır. Normal hakemli incelemenin yanı sıra, randomize kontrollü çalışmalar profesyonel biyoistatistik uzmanlarınca da değerlendirmeye alınabilir. ‘Taslakların hazırlanması’ bölümünde yer alan ve çalışmanın cinsine göre uygun olan ifadeler bu bölümde yer alır.

Bulgular

İstatistiksel metodlarla desteklenmiş bulgular ayrıntılı olarak sunulmalıdır. Tablo ve şekiller metinde tekrarlanmamalı, metini desteklemelidir. Verilerin metinde veya tablo ve şekillerde tek seferde sunulması yeterlidir.

Tartışma

Bulguların önemi ve anlamı, bulgular bölümü tekrar edilmeden açıklanmalıdır. Öne sürülen kanaatler sadece çalışmadaki gerçeklere dayanmalıdır. Bulgular diğer çalışmaların bulguları ile kıyaslanabilir.

Kaynaklar

Taslakta kullanıldığı sıra ile ‘1’ den başlayarak numaralandırılmalı ve metin içerisinde uygun yerlerde köşeli parantez ‘[]’ içinde belirtilmelidir. Uluslararası kurallara uygun olarak kaynak yazım şekilleri için http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html adresinde yer alan kaynak stili ve formatları hakkındaki yönergeler takip edilmelidir.

Tablo ve Şekiller

Tablo ve şekiller metinde kullanıldıkları sıra ile numaralandırılmalı ve şekiller metinde kullanıldıkları sıra ile numaralandırılmalıdırlar. Tablo ve şekillere metinde atıf yapıldığı kontrol edilmelidir. Tüm tablo ve şekiller ayrı ayrı sayfalarda gönderilmelidirler. Her tabloda açıklayıcı bir başlık olmalıdır. Tablonun içinde yatay veya dikey çizgiler yer almamalıdır. Tablodaki tüm kısaltmalar açıklanmalıdır. Tabloya ait açıklayıcı ek notlar, tablonun alt kısmına yazılmalıdır. Her şekilde açıklayıcı bir alt yazı olmalıdır. Şekiller veya resimler en az 300 dpi büyüklüğünde olmalıdır. “*.tiff”, “*.jpg” veya “*.pdf” formatında her biri ayrı sayfaya kaydedilmelidirler. Gönderilen fotoğraflarda kişinin kimliği belli oluyorsa, kimliği tanınmayacak şekilde değişiklik yapılmalı veya kişiden yazılı izin alındığı eklenmelidir. Başka bir yerde yayımlanmış bir resim kullanılıyorsa özgün kaynak belirtilmeli veya yayıncısından yazılı izin alınmış olmalıdır.

Ölçümler ve Kısaltmalar

Système International (SI) ölçü birimleri kullanılır. Taslağın başlığında kısaltmalar kullanılmaz. Sadece standart kısaltmalar kullanılmalıdır. Metinde geçen kısaltmalar, ilk kullanıldıkları yerde açıklanırlar.

Revizyonlar

Taslaklar incelenmek amacıyla en az 2 adet ilgili hakeme gönderilir. Değerlendirilmiş taslağın yazarlarca revize edilme süresi en fazla 30 gündür. 30 günü geçen cevaplarda editör yayını reddetme hakkını saklı tutar. Hakemlerin tüm yorum istekleri karşılanmalıdır. Düzeltilmiş taslak, yapılan düzeltmelerin ayrıca belirtildiği bir kopyası ile birlikte gönderilmelidir. Ayrıca yapılan düzeltmelerin listesi eklenmelidir. Yazarlar sundukları veri ve kaynakların gerçekliğinden sorumludurlar. Bu konuda herhangi bir ispatlanmış gerçek dışılık tespit edilirse, editör makaleyi bilimsel literatürden geri çekme hakkını saklı tutar.

Kabul Edilen Makaleler

Kabul edilen makalelerin telif hakları Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yayın Organıdır. Editöryal kurul makaleyi her türlü ortamda yayınlama hakkına sahip olur.

İletişim

Makaleler sadece internet adresleri ve ilgili site yoluyla Makaleler sadece internet adresleri ve ilgili site yoluyla kabul edilmektedir.

zeynepkaruultipbulteni@gmail.com

cetincam@gmail.com

Adres:

Zeynep Kamil Mahallesi, Dr. Burhanettin Üstünel Sokak No:3-4 ÜSKÜDAR 34668 İSTANBUL

www.zeynepkamil.gov.tr

Telefonlar:

Santral: 0216-391 06 80 (20 Hat)

Faks: 0216-391 06 90

E-mail info@zeynepkamil.gov.tr

● Zeynep Kamil Tıp Bülteninde yayınlanan yazıların tüm hakları Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesine Aittir.

Baskı: SMS Matbaacılık Ambalaj San.

Tel: 0 212 501 72 67

İçindekiler

Contents

Cilt: 44 Sayı: 1 Yıl: 2013

Volume 44 Number 1 Year: 2013

OBSTETRİK ve JİNEKOLOJİ

Obstetrics and Gynecology

Derleme

Review

1- Kadın Hastalıkları ve Doğum Alanında Kök Hücre Uygulamaları

Role of Stem Cells in Obstetrics and Gynecology

Cem ÇELİK, Nicel TAŞDEMİR (1-10)

2- Ovaryan Rezerv Testi ; Anti Mülleryan Hormon

Ovarian Reserve Test; Anti-Mullerian Hormone

Mehmet Fırat Mutlülüknur Mutlu, Tunay Efeturk (11-14)

Klinik Araştırma

Clinical Research

1- Meme Kanseri Nedeniyle Tamoksifen veya Arimidex Kullanan Postmenopozal Asemptomatik Hastaların Endometriyal Değişikliklerinin Karşılaştırılması

Evaluation of endometrial changes between asymptomatic postmenopausal women with breast cancer using tamoxifen or aromatase inhibitors

Doğukan Anğın, Hüsnü Gökaslan, Ferhat Ekinci, Resul Karakuş, Pınar Anğın (15-22)

2- Uterusun Mezenşimal Tümörlerinde Cd117 Ekspresyonu

CD 117 Expression in Uterin Mesenchymal Tumors

Tümay ÖZGÜR, Sema ÖZUYSAL (23-29)

Olgu Sunumu

Case Report

1- Plasenta Perkreta: Histerektomiyle Sonlanan Gebelik

Plasenta percreta: Pregnancy Ended with Hysterectomy

Yaşam Kemal AKPAK, İsmet GÜN (30-32)

PEDİATRİK

Pediatric

Klinik Araştırma

Clinical Research

1- Demir Eksikliği Anemisine Etki Eden Faktörlerin ve Laboratuvar Parametrelerinin İncelenmesi

Investigation of Factors Affecting Iron Deficiency Anemia and Laboratory Parameters

Saide Ertürk, Zehra Esra Önal, Duygu Sömen Bayoğlu, Narin Akıcı, Tamay Gürbüz, Nuray Arda Devecioğlu, Çağatay Nuhoğlu, Ömer Ceran (33-36)

Olgu Sunumu

Case Report

1- Depo penisilin sonrası gelişen Stevens-Johnson sendromu olgusu

A case of Stevens-Johnson syndrome developed after penicillin

Avni Kaya, Muhammed Akıl, Mesut Okur, Fatih Erbey, Mehmet Nuri Acar (37-38)

PEDİATRİK CERRAHİ

Pediatric Surgery

Klinik Araştırma

Clinical Research

1- Tüp Torakostomi Gerektiren Pnömotorakslı Yenidoğanlarda Morbidite ve Mortaliteyi Etkileyen Faktörler

The risk factors for morbidity and mortality in newborns with pneumothorax requiring tube thoracostomy .

Neslihan Gülçin, Ayşenur Cerrah Celayir, İnanç Cici (39-42)

2- Karın Ön Duvarı Defektlerinde Sağkalım Oranlarını Etkileyen Faktörler

Factors affecting the survival rates in abdominal wall defects

Oktav Bosnalı, Neslihan Gülçin, Ayşenur Cerrah Celayir, Serdar Moraloğlu, Gökmen Kurt (43-47)

Olgu Sunumu

Case Report

1- Travmatik Dalak Yaralanması ve Akut Apendisit Birlikteliği: Olgu Sunumu

Coexisting of Acute Appendicitis and Traumatic Spleen Laseration: A Case Report.

Tamer Sekmenli, Metin Gündüz, İlhan Çiftci (48-50)

Kadın Hastalıkları ve Doğum Alanında Kök Hücre Uygulamaları

Cem Çelik, Nicel Taşdemir

Namık Kemal Üniversitesi Kadın Hast. ve Doğum Bölümü, Tekirdağ, Türkiye

GİRİŞ

Son yıllarda kök ve öncül hücrelere olan yoğun ilgi ve araştırmaların inanılmaz boyutlarda artışı, bu hücre grubunun uzun süreçlerde kendilerini yenileme (self-renewal) ve farklı hücre tiplerine farklılaşabilme (differentiation) gibi davranışsal özellikleri nedeniyle gerçekleşmiştir. Onarımsal tıp bağlamında embriyonik ve erişkin kök hücrelerin kadın hastalıklarında tedavi edici potansiyeli olduğu konusunda görüş birliği mevcuttur. Önümüzdeki süreçte, kök hücre uygulamalarının kadın hastalıkları alanında multidisipliner ekipler tarafından sağlanacağı beklenmektedir[1].

Tarihsel perspektifte, 19. yüzyılın unutulmaz bilim adamları arasında yerini alan patoloji biliminin mimarlarından , aynı zamanda klinisyen , antropolojist ve politikacı Rudolf Ludwig Karl Virshow(1821-1902) her hücrenin başka bir hücreden köken aldığını tanımlamıştır. İlk ‘kök hücre’ terimi ise 1868’de Ernst Haeckel(1834-1919) tarafından kullanılmıştır. Kök hücre basitçe düşünüldüğünde yaşamın kaynağıdır. Bu zincirin en başında da döllenmiş ovum bulunur. İki haploid gamet hücresinin çok özgün bir araya gelişle meydana gelen zigot adını alan bu oluşum, canlılardaki en yetkin farklanma kapasitesine sahip olan(totipotent) olan hücredir; kısa süre içinde embriyona ve daha sonra da tüm dokuların oluşmasına öncülük eder. Kök hücre bir yandan kendi yedeğini meydana getirirken, bir yandan da yenilenecek dokunun gereksinimi olan ve farklanma yönünde ilerleyecek hücrelere dönüşür[2].Kök hücre bazı terapiler jinekolog ve obstetrisyenler için umut vaat etmektedir. Yakın zamanda, mezenkimal ve kas-kökenli kök hücreler üriner ve anal inkontinans alanında hematopoitik kök hücreler ise jinekolojik tümörlerin tedavisinde (over kanseri) kullanılmaktadır.

Potansiyel kök hücre tedavileri özellikle fistül tamiri, vajinal doku mühendisliği, prenatal trasplantasyon, in utero gen tedavisi, infertilite ve invitro fertilizasyon araştırmaları ve tedavilerini kapsamaktadır[3-6].

1. Üriner ve Anal İnkontinans Tedavisinde Kök Hücre Uygulamaları

Üriner ve anal inkontinans tedavisinde kök hücre kullanımı temel olarak iskelet kas yenilenmesine dayanmaktadır. Üretral ve eksternal anal sfinkter iskelet kası barındırması nedeniyle etkili kontinans sağlamaktadır. İskelet kasları barındırdıkları uydu hücreler nedeniyle kalıtsal bir yenilenme gücüne sahiptirler. Uyarılmış uydu hücreler myoblastları oluşturur. Myoblastlar birleşerek myotübülleri, sonrasında bu myotübüller bir araya gelerek sarkomer yapısını oluşturarak kas iplikçiklerini oluştururlar. Bu işlem sonuç olarak kas yenilenmesini sağlamaktadır. Ne yazık ki, iskelet kas kitlesi içerisinde uydu hücrelerin oranı çok küçüktür. Bu nedenle büyük kas hasarları veya kronik yaralanmalar tamir edilememektedir. Kas biopsisi, in vitro kültür, ve sonrasında myoblastların bazı dejeneratif hastalıkların tedavisi için transplantasyonu ilk kez 1978 yılında ortaya atılmıştır. İnkontinans modelleri bu konsept üzerinden geliştirilmiş olup daha küçük kas dokusu hasarı içermeleri nedeniyle daha çok umut vaat etmektedir. Kök hücre araştırmaları genişledikçe, etki mekanizmalarıyla ilgili teorilerde genişlemektedir. Başlangıçta teori hücrelerin transplantasyonu, kaynaşması, farklılaşması ve fonksiyonel yenilenmesiydi. Fakat şimdilerde potansiyel açıklamalar: (1) direkt kök hücre kaynaşması ve yenilenmesi; (2) lokal kitle etkisi; (3) kök hücrelerin salgıladığı büyüme faktörlerinin etkisiyle trofik etki; (4) bağışıklık sistemi etkisiyle hücre onarımını kapsamaktadır[7,8].

a. Stres Üriner İnkontinans

Stres üriner inkontinans tedavisinde kök hücre araştırmaları hızla gelişmekle birlikte umut vaat etmektedir. Murin transplantlarında kemik iliği ve yağ hücre kaynaklı mezenkimal kök hücreler daha çok kullanılırken insan çalışmalarında daha çok kas dokusundan elde edilen mezenkimal kök hücreler kullanılmıştır. Fakat halen ideal grup belirlenmemiştir.

İletişim Bilgileri

Cem Çelik, MD

Adres : Namık Kemal Üniversitesi, Tekirdağ

Telefon : + 90282 2633010

Fax : + 90282 2633111

Email : cemcel@yahoo.com

Hücrelerin transplantasyon yolları çeşitlilik göstermektedir. Bunlar intraüretral, periüretral ve intravenöz uygulamalardır. Farklılık gösteren diğer bir nokta da hayvanlarda üriner inkontinans oluşturma mekanizmalarıdır. Bunlar siyatik veya pudental sinir kesisi, üretral kriyo veya kimyasal hasarı ve vajinal distansiyon yöntemidir. Bu nedenle tam bir karşılaştırma yapmak zordur. Benzer metodolojiler baz alınarak çalışmalar incelendiğinde 2010 yılında Xu ve arkadaşları ile 2011 yılında Kim ve arkadaşları sıçanlar üzerinde pudental sinir hasarı yaratarak üriner inkontinans modeli oluşturmuşlardır. Yapılan incelemelerde, sıçanlarda üretral kemik iliği kaynaklı kök hücre enjeksiyonunun ardından kaçak nokta basınçlarında (leak point pressure) iyileşme saptanmıştır[9,10]. Yine benzer bir çalışmada, Kinebuchi ve arkadaşları sıçanlarda bu defa uretral hasar toksik madde enjeksiyonu ile sağlanmış olup ardından kemik iliği kaynaklı kök hücre transferi uygulanmıştır. Araştırmacılar bu çalışmada kaçak nokta basıncında iyileşme olduğunu göstermişlerdir. Fakat kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Bu çalışmada oluşturulan inkontinans modelinin çok daha ciddi ve yaygın olduğu akılda tutulmalıdır. Yine Kinebuchi ve arkadaşları yaptıkları histolojik inceleme sonrasında trasplantasyon grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda çizgili kas dokusuna rastlamışlardır[11].

Kemik iliği kaynaklı kök hücre transplantasyonları dışında, yağ kaynaklı mezenkimal hücreler de bazı çalışmalarda kullanılmış olup farklı yöntemlerle üriner inkontinans modeli yaratılmıştır. Lin ve arkadaşları kemirgenler üzerinde vajinal genişletme yöntemi ile üriner inkontinans modeli oluşturduktan sonra hayvanlara yağ kaynaklı mezenkimal hücre transferi gerçekleştirmişlerdir. Daha sonra yaptıkları incelemelerde kök hücre transeferi yapılan hayvanlarda işeme fonksiyon bozukluğunda düşüş tespit edilmiştir (%33 vs %80 kontrol grubunda)[12,13]. Hayvan çalışmaları neticesinde başarılı sonuçlar alınması üzerine araştırmacılar üriner inkontinansta kök hücre uygulamalarıyla ilgili olarak insan çalışmaları yapmışlardır[14]. Lee ve arkadaşları 39 stres üriner inkontinanslı hastaya transüretral yoldan, kord kanında elde edilmiş kök hücreleri transfer ettikten sonra sonuçları değerlendirmişlerdir. Yapılan incelemelerde 39 hastanın 29'unda, %50 oranında subjektif iyileşme olduğu saptanmıştır. Daha güncel bir çalışmada stres üriner inkontinans

şikayeti olan ve fix üretrası olan 12 bayan hasta çalışmaya dahil edilmiş olup, hastalara deltoid kas biopsisi ile elde edilmiş olan kök hücreler transfer edilmiştir. Hücreler endoskopi eşliğinde tek enjeksiyon ile transfer edildikten sonra hastalar incelenmiştir. 12 ay süresince yapılan takiplerde 3 hastada ped testi negatif olarak saptanmış olup, 7 hastanın ped testlerinde olumlu gelişme var iken işeme fonksiyonlarında iyileşme gözlemlenmemiştir. 2 hastada inkontinans daha kötü yönde ilerlemiştir. Yapılan insan çalışmalarında herhangi bir yan etki gözlemlenmemiş olup en önemli kısıtlayıcı faktör hasta sayısının az olması ve kontrol grubunun olmayışıdır[15]. Daha öncede bahsedildiği gibi kök hücrelerin stres üriner inkontinans tedavisinde nasıl etki gösterdikleriyle ilgili çok fazla görüş ve teori bulunmaktadır. Olasılıklar direkt hücre entegrasyonu, kitle etkisi, trofik etki veya bağışıklık sisteminin etkilenmesi neticesinde olmasıdır. Lin ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri çalışmalarda kök hücreler GFP ile etiketlenmiştir. Yağ kökenli hücrelerin transplantasyonun 4 hafta arkasından yapılan histolojik incelemelerde hücre farklılaşması ve tespit edilen hücrelerin başarılı bir şekilde kaynaşması izlenmemiştir. Fakat sonuçları değerlendirirken rastlanılan olumlu değişiklikler çok yüksek olasılıkla direkt kök hücre kas yenilenmesinden değilde trofik etkilerden olduğu düşündürmektedir. Diğer çalışmalarda etkinin daha çok kitle etkisi nedeniyle olduğunu desteklenmektedir[13]. Kim ve Xu yaptıkları çalışmalarda sıçan üretrasında trasplantasyon sonrasında kas kitlesinde artış olduğunu tespit etmişlerdir. Kontinans gerilemesi fonksiyondan ziyade obstruktif etki ile elde edilmiştir[9,10,16,17]. Sonuç olarak kök hücre transplantasyonu üriner inkontinans modellerinde faydalı bir tedavi yöntemi olmakla birlikte etki mekanizmalarıyla ilgili hala soru işaretleri bulunmaktadır.

b. Anal İnkontinans

Anal inkontinansa, genel kadın popülasyonunun yaklaşık %2-15'inde rastlanılmaktadır[18]. Anal inkontinans sıklıkla doğum eylemi sırasında sfinkter yaralanması neticesinde ortaya çıkmaktadır. Tüm doğum eylemlerinin yaklaşık olarak %0.7-19.3'ü anal sfinkter yaralanmalarına neden olabilmektedir[19]. Doğum sonrasında sfinkter yaralanmalarını tespit edilip onarılmasına rağmen %50'sinde sfinkter hasarı devam edebilmektedir. Anal sfinkter yaralanmaları kas yırtılması, yanlış sfinkter onarımı, uzun süreli sfinkter hipoksisi neticesinde oluşmaktadır. Maalesef

primer veya sekonder sfinkter onarımı sonrasında hastaların cerrahi tedavi ardından 5 yıllık takiplerinde sadece % 30'luk bir kısmında kontinans sağlanmaktadır[20,21]. Myoblastlar, kas kökenli kök hücreler ve mezenkimal kök hücreler anal inkontinans tedavisinde iyi sonuçlar alınabileceğini göstermektedir. Lane ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda GFP ile etiketlenmiş kas kökenli kök hücrelerin trasplantasyon sonrasında anal sfinkter kas hücreleriyle kaynaştığı ve yaşamını devam ettirdiği gözlemlenmiştir. Günümüzde anal inkontinans tedavisinde kök hücre uygulamaları daha çok hayvan çalışmaları[22,23] dayanmakta olup şimdiye kadar sadece bir insan çalışması bildirilmiştir. Bu çalışmada kas kökenli kök hücreler doğum travması neticesinde anal sfinkter yaralanması olan bayanlarda kullanılmıştır. Çalışmaya alınan bayanlar 1 yıl boyunca takip edilmiş olup ilk sonuçlar kök hücre kullanımının olumlu ve güvenilir olduğunu ortaya çıkarmıştır. Hastalar tedaviden 1 yıl sonra değerlendirilirken Wexner İnkontinans Ölçeği, anal sıkma basıncı ve yaşam kalite ölçekleri kullanılmıştır. Bu çalışmada otolog pektoral kas biopsisi neticesinde elde edilen myoblastlar kullanılmıştır. Sonuç olarak, 12. ayın sonunda Wexner İnkontinans Ölçeği skorlamasında ortalama 13.7'lik bir düşüş izlenirken, anal sıkma basınçlarında değişiklik görülmemiş olup, hastaların yaşam kalitelerinde ortalama 30 puanlık bir artış tespit edilmiştir. Bu çalışmada kontrol grubunun olmaması ve küçük hasta grubu üzerinde gerçekleşmesine rağmen, otolog myoblast transferinin güvenilir, iyi tolere edilebilen bir seçenek olduğu ve anal inkontinans semptomlarını iyileştirebileceği sonucuna varılabilmektedir[24]. Tabiki sonuçların daha anlamlı olabilmesi için daha büyük hasta gruplarıyla daha uzun takip süreleri gerekmektedir. Fakat tüm hayvan deneyleri ve insan çalışmaları neticesinde elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, anal inkontinans tedavisinde kök hücre kullanımı umut vaad etmektedir[24-28].

2. In utero hematopoietik kök hücre transplantasyonu ve gen terapisi

Bazı hastalıklar örneğin; hemoglobopatiler, metabolik hastalıklar ve immun sistem eksiklikleri kök hücre transplantasyonu ile tedavi edilebilmektedir. Transplantasyon doğumdan sonra gerçekleştirildiğinde graft versus host hastalığını riskini minimize etmek için kemik iliği supresyonu amaçlı yoğun myeloablasyon yapılmaktadır. Bu sebeple transplantasyonun hastalık oluşumundan önce yapılması belki gelecekte hastalığın

ortaya çıkmasını engel olabileceği gibi organ fonksiyonlarında korunmasını sağlayabilmektedir. Bu amaçla planlanan in utero kök hücre nakli doğum sonrası nakillere bir alternatif olabilir[29]. Bu tedavi alternatifinin doğum sonrası nakillere göre en önemli avantajı in utero fetusün bağışıklık sisteminin tam olarak gelişmemiş olması ve olası antijenleri daha çok kabul edebilmesidir. Özellikle ikinci trimesterde kemik iliği niş olarak görev alır, bu da nakil yapılan kök hücrelerin dolaşımdaki diğer kök hücrelerle eşit şansa sahip olmasına olanak verir. Bu avantaj kullanılarak hastalıkları doğum öncesi tanısı yapılmalı ve kemik iliği olgunlaşması tam olarak gerçekleşmeden kök hücre nakli yapılmalıdır[30,31]. Sonuç olarak gelecekte hastalıkların önlenmesinde kullanılacak in utero gen terapisi özellikle klinik çalışmalarla desteklenmeli ve geliştirilmelidir.

3. İnfertilite tedavisinde kök hücre

Özelleşmiş hücrelerin dejeneratif hastalıkları modern tıbbın çaresiz kaldığı hastalık grupları arasındadır. Üreme hücreleri de ileri derecede özelleşmiş hücre gruplarından. Gerek erkek gerekse kadın üreme organlarının dejeneratif hastalıkları sonrası (prematür ovaryan yetmezlik, varikosel sonrası veya çeşitli çevresel nedenlerle gelişen azoospermiler gibi) veya çeşitli konjenital hastalıklar nedeniyle eşey hücreleri geri dönüşümsüz olarak kaybedilmektedir. Söz konusu durumlarda güncel olarak kullandığımız yardımcı üreme teknolojileri faydasız kalmaktadır. Bu noktada kök hücre tedavileri ile üreme hücrelerinin elde edilmesi alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır[29]. In vitro fertilizasyon kısırlık tedavisinde son yıllardaki en önemli tedavi şeklidir. Özellikle gamet veya gonadı bulunmayan hastalarda yumurta bağıışı tek opsiyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle çoğu araştırmacı alternatif tedavi yöntemleri arayışı içine girmiştir. Bunların başında da suni olarak gamet oluşturulması gelmektedir. Son yıllarda çekirdek nakli (NT) embriyonik veya erişkin kök hücre teknolojisi yeni alternatifler doğmasına sebep olmuştur. Bu amaçla yapılan somatik hücrelerden veya embriyonik hücrelerde gamet oluşturulması işlemi olan, somatik hücre haploidizasyonu tanımlanmıştır[32]. Bu işlem somatik hücrelerin mayoz bölünmeye zorlanması ve sonuç olarak haploid sayıda kromozom içeren hücreler oluşturulmasıdır. Fakat teorik olarak başarılı bir tanım olsa da pratikte somatik hücrelerden gamet oluşturulması hala bildirilmemiştir. Kadınlarda germ hücrelerinin,

kişinin doğumunda, gonadlarında belirli bir sayıda olduğu ve hayatı boyunca atreziye uğrayarak azaldığı ve reproduktif dönemin sonunda tükendiği genel olarak kabul gören bir teoridir[33]. Allen ve arkadaşları bu teoriyi sorgulamış ratların over korteksinde yeni oluşan oositleri göstermişlerdir[34]. Daha sonra diğerleri de benzer veriler sunmuşlardır fakat bu çalışmaların örneklem büyüklükleri çok küçüktür ve sonuçları sorgulanabilir[35,36]. Bukovsky ve arkadaşları insan overinde korteksin dış kısmındaki bipotansiyel progenitor hücrelerden oositlerin oluştuğunu öne sürmüşlerdir[37,38]. Hayvan deneylerinden, belirgin oosit kaybına rağmen overlerdeki oosit sayılarının stabil kalabildiği görülmüştür. Bu durumda normal fertil periyodun korunması için neo-oogenezin meydana gelmesi gerekir. Yine kemik iliği transplantı sonrası bazı hastalarda donör kaynaklı ovüle olan oositler gösterilmiştir. Blastokistin iç hücre kitlesinden köken alan embriyonel kök hücrelerin(EKH) üç germ yaprağına, germ hücrelerine ve trofoektodermal tabaka hücrelerine dönüşebildiği in vivo olarak gösterilmiştir[39,40]. Fakat bu tarz totipotent bir potansiyel sadece bu hücreler blastokistler veya erken embriyolara verildiğinde gözlenebilmiştir. In vitro olarak bu hücreler üç germ yaprağından çeşitli hücre tiplerine farklılaşabilse de trofoektodermal ve germ hücrelerine dönüştükleri gösterilememiştir. Son dönemdeki çalışmalar fare EKH'nin in vitro gametleri oluşturan germ hücrelerine dönüştüklerini göstermiştir. Bu hücrelerin bir kısmı mayoza girerek fertilizasyonu desteklerken bir kısmı partonogeneze girmiş ve blastokist benzeri trofoektoderm belirteçlerini eksprese eden yapıları oluşturmuştur[41-43]. In vitro kültüre edilen insan EKH'leri de germ hücrelerine spesifik belirteçleri eksprese etmiştir[44]. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda in vitro olarak hayvan modellerinde elde edilen oositlerin yüksek dejenerasyon oranları ve hızlı şekilde partonogeneze girmesi temel problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Sadece EKH'ler değil erişkin kök hücrelerinin de oosit benzeri hücrelere dönüşebildiği Dyce ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir[45]. Farelerde kemik iliği ve periferik kandaki kök hücrelerden oosit oluştuğu gösterilmiştir[46]. Stabil oositlerin eldesi sonrasında, bu oositlerin fertilize edilebilmesi ve elde edilen konseptusun sağlıklı bir gelişim gösterebilmesi gerekmektedir. EKH'den elde edilen spermle ilgili de çeşitli soru işaretleri mevcuttur. Toyooka ve arkadaşları EKH'den in vitro sperm oluşumunu ortaya koymuş[42], Geijsen ve arka-

daşları da intrastoplazmik sperm enjeksiyonu yöntemiyle blastokist oluşturabildiğini göstermiştir[41]. Fakat bu blastokistin normal olup olmadığı ve normal bir şekilde gelişip gelişmeyeceği ortaya konulamamıştır. Ayrıca in vitro olarak elde edilen bu gametlerin epigenetik statüsü belli değildir. Normal olarak mayoza girip girmedikleri ve doğru maternal ve paternal genetik yapıyı taşıyıp taşımadıkları belli değildir. Halen kök hücrelerden elde edilen germ hücrelerinin mayoza girdiği gösterilememiştir. Germ hücrelerinin eldesi ile ilgili diğer bir problem de EKH'den elde edilen germ hücrelerinin saf olarak elde edilememesi ve diğer hücre tiplerinin de kültür ortamında bulunmasıdır. Sonuç olarak in vitro koşullarda germ hücrelerini oluşturmak mümkün gibi görünmektedir ama konuyla ilgili birçok problem de çözüm beklemektedir. Bu bilgiler ışığında yeni deneyler tasarlanmalı ve elde edilen veriler somatik hücrelerden çekirdek transferi, in vitro embriyo kültürü gibi tekniklerle birleştirilmelidir.

4. Jinekolojik Onkolojide Kök Hücre

Kanserle mücadele günümüz tıbbının en önemli sorunlarından biri olarak önemini korumaktadır. Jinekolojik kanserlerde kadın sağlığını tehdit eden, sık karşılaşılan hastalıklar arasındadır. Günümüzde geliştirilen tarama programları ve sağlık hizmetlerine ulaşımın kolaylaşması ile erken tanı ve dolayısı ile tedavi imkanlarının artmasına rağmen özellikle over kanserlerinde hastalığın ileri evrede tanısı problem teşkil etmektedir. Epitelyal over kanserleri, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kansere bağlı ölümlerde 4. sıradadır, jinekolojik kaynaklı kansere bağlı ölümlerde ise 1. sıradadır[47]. Over kanserlerinin tedavisinde karşılaşılan en önemli problem rekürens ve kemorezistansdır. Hastaların %80'ni cerrahi ve kemoterapi kombinasyonuna cevap verirken malesef hastaların %60-80'inde 6 ay ile 2 sene arasında nüks ile karşılaşılmaktadır. Rekürens hastalıkta ise tedaviye cevap %15'e düşmektedir[48].

a. “Kanser Kök Hücreleri”;

Tümör içerisindeki tüm neoplastik hücrelerin tümorojenik büyüme kapasitesi olduğu düşünülürken, son yıllarda bu yeteneğe sahip hücrelerin “kanser kök hücreleri” olarak adlandırılan bir hücre alt grubu olduğu teorisi ortaya atılmıştır[49,50]. Kanser kök hücreleri ile ilgili üzerinde konsensus sağlanan son tanım; kendini yenileme özelliğine sahip, heterojen-farklı hücre jenerasyonları oluşturabilen ve tümörü oluşturan hücreler-

dir[51]. Bu hücreler birçok kanser tipi için çeşitli belirteçler ile tanımlanmıştır. “Kanser kök hücreleri” ilk olarak lösemide tanımlanmıştır. Daha sonra diğer solid tümörlerde de gösterilmiştir[50,52,53]. Kanser köken aldığı temel hücreler olarak tanımlanmışlardır. Kanıtlar, bu hücrelerin tümör progresyonunun ve kemoterapi rezistansının temel nedenleri olduğunu gösterir yöndedir[54]. “Kanser kök hücreleri”nin tanımlanması ve karakterlerinin ortaya konulması yeni ve daha başarılı tedavi modaliteleri geliştirilebilmesi için gereklidir. Over kanserinde ilk kez Bapat ve arkadaşları kök hücre benzeri hücreleri tanımladılar[55]. Daha sonra Deng ve arkadaşları, Zhang ve arkadaşları da over kanserinde kanser kök hücrelerini değişik yüzey antijenleri ve belirteçler ile tanımladılar[56,57]. Farklı belirteçlerin tanımlanma sebebinin çeşitli derecelerde diferansiye olan hücrelerin değerlendirilmesine bağlı olduğu düşünüldü[58]. Literatürdeki jinekolojik malignansilerle ilgili çoğu çalışma over kanseri ile ilgili olmakla beraber endometrium kanserinde de kanser kök hücreleri gösterilmiştir. Hubbard ve arkadaşları çeşitli evrelerdeki endometrium kanseri hastalarından aldıkları doku örneklerinde endometrium kanseri kök hücrelerini elde etmiş bu hücrelerin kendilerini yenileme ve tekrar tümör oluşturabilme özelliklerini transplante ettikleri yabancı konaklarda da in vivo ve in vitro olarak göstermişlerdir[59].

b. Kök Hücrelerin Kanser Tedavisindeki Yeri;

Mezankimal kök hücrelerin doku hasarı, inflamasyonun olduğu bölgelere yerleştiği in vivo olarak gösterilmiştir[60]. Bu özellikleri mezankimal kök hücrelerin; sitokinler, apoptozis indükleyicileri, interferonlar ve pro-ilaçlar gibi antikanser ajanların tümör bölgelerine gönderilmesinde taşıyıcı araçlar olarak kullanılmasına imkan vermiştir[61,62]. Ayrıca kemik iliği veya umblikal korddan elde edilen kök hücrelerin direkt olarak tümörler üzerine inhibitör etkileri de gösterilmiştir[63-65]. Ovaryan adenokanser hücreleri üzerinde umblikal kord wathon jelinden elde edilen mezankimal kök hücrelerin inhibitör etkileri gösterilmiştir[66]. Bir çalışmada ise meme ve over kanser hücrelerinin metastazını kolaylaştırıcı yönde etki eden “tümörle ilişkili fibroblastlar”ın gelişiminin kemik iliği kökenli mezankimal kök hücrelerden oluşurken, umblikal kord kökenli mezankimal kök hücrelerden olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışma ile kanser çalışmalarında kord kaynaklı mezankimal kök hücrelerin daha güvenli

olduğu ortaya konulmuştur[67]. Yine başka bir çalışmada endotelial progenitor hücreler kullanılarak metastatik over kanseri modelindeki lezyonlarda CD 8 pozitif T hücre infiltrasyonu modüle edilerek, immün mekanizma üzerinden anti-tümör etki elde edilmiştir[68]. Yine IL 12 eksprese eden adenovirus vektörü taşıyan mezankimal kök hücrelerin over kanseri üzerinde in vivo ve in vitro inhibitör etkileri oluşturmuştur[69]. Allojenik kök hücre nakilleri daha çok hematolojik malignensi tedavilerinde myeloablatif terapiler ile kullanılan bir tedavi şeklidir. İndüksiyon tedavisi sonrası bu hücreler tümöre karşı geliştirilen immün bir cevaba neden olarak graft versus lösemi/tümör (GVL) etkisini oluşturular[4]. Bu etkiden allograftdaki T hücreler sorumludurlar[70]. Fakat bu etkinin oluşumundaki hedef antijenler ve T hücrelerin hangi mekanizma ile bunu gerçekleştirdiği halen net olarak ortaya konamamıştır. Solid tümörler için allojenik hematopoetik hücrelerle yapılmış immünoterapi çalışmaları literatürde mevcuttur. Bu tümörlerden renal karsinom, melanom ve over kanserinin tedaviye cevabı gösterilmiştir[71]. 1990’ların sonunda yüksek doz kemoterapi ile periferik kök hücre infüzyonu ile ilgili faz 1 çalışma yayınlanmıştır[72]. Bu başlangıçtan sonra hematopoetik kök hücrelerin over kanseri tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar yoğunlaştı[73]. 2000 yılında graft versus host hastalığı ile ilgili tümöral cevap alındı[74]. Bay ve arkadaşları graft versus lösemi/tümör etkisinden faydalanma düşüncesi ile over kanseri hastalarında allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonunu myeloblatif ve non-myeloblatif rejimlerin ikisi ile de denediler. Cevap oranları değişken olmakla beraber tüm hastalarda tedaviye cevap aldılar[71]. Sonrasındaki başka çalışmalarda da graft versus tümör etkisi over kanserinde gösterildi[75-77].

5. Umblikal kord kanı

Umblikal kord kanı, erişkin ve pediatrik hasta grubunda kullanılmak için kök hücrelerin elde edilebileceği önemli bir kaynaktır. Bu özelliği nedeniyle umblikal kord kanı son birkaç dekada giderek artan bir oranda kullanılmaktadır. Konuyla ilişkili gelişmelere binaen kord kanına talep artmaktadır. Son 20 yılda oluşan talebe yönelik, gelişmekte olan ülkelerde de dahil olmak üzere, çok sayıda umblikal kord kanını saklamaya yönelik bankalar kurulmuştur. Bu bankalarda 400.000 ünitenin üzerinde kan bağışlanmış ve saklanmıştır. Bunların 20.000 ünitesi transplante edilmiştir[78]. Kord kanı bankaları, finansmanı ban-

kalar tarafından yapılan “gönüllülük” veya finansmanı donör tarafından yapılan “özel (kişisel) donasyon” yöntemiyle kordon kanı toplamaktadır. Her ne kadar bir bebeğin kendi saklanan kanına ihtiyaç duyma olasılığı net olarak ortaya konulamamış olsa da, bilim dünyasında da bu yönde bir konsensus olmasına rağmen; özellikle gelişmiş ülkelerde “biyolojik sigorta” olarak pazarlanması sonrası kordon kanı bankacılığında özel donasyon sayısı belirgin olarak gönüllü donasyonun önüne geçmiştir. Kord kanından elde edilen kök hücreler immünolojik özellikleri ile kemik iliği ve periferik kandan elde edilen kök hücrelere göre avantaj sağlamaktadır[79]. Kord kanından elde edilen hücrelerin immün olarak daha immatür olmaları transplantasyon sonrası daha düşük doku reddi insidansı ve düşük şiddette red reaksiyonları ile sonuçlanmaktadır[80-82]. Kord kanından elde edilen kök hücreler hematolojik malignansilerin, kemik iliği yetmezliği sendromlarının, seçilmiş herediter immün yetmezlik sendromlarının ve metabolik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır[83]. Kök hücrelerin klinik kullanımının artışı ile kord kanının ve kord kanı bankacılığının öneminin artması kaçınılmazdır. Kordon kanı doğum sonrasında elde edilen plasentandan 150 ml’lik bir torbaya yerçeki mi kullanılarak kadın hastalıkları ve doğum ekibi tarafından alınır. Sonrasında soğuk tutularak hacmi ölçülür. Bankadan bankaya değişmekle birlikte saklanabilir hacim 60-80 ml arasında değişmektedir. Bunun altındaki hacimler saklanmamaktadır. Ayrıca alınan örneklerdeki total nükleuslu hücre sayısı da 8×10^8 ’in üzerinde olmalıdır. İdeal olarak transplante edilecek kord kanlarındaki CD34 pozitif hücre sayısı da 2×10^6 ’nın üzerinde olmalıdır[84].

BEKLENTİLER

Kök hücre uygulamalarının gelişmesi ile obstetri ve jinekoloji pratiği devrimsel nitelikte değişecektir. Bu bölümde değindiğimiz sınırlı konularda yapılan ve çoğu deneyselini ötesine geçmeyen uygulamalar, kök hücre tedavilerinde kliniğe ilk adımlar olarak değerlendirilebilir. Kök hücrelerin hedef hücrelere doğru daha spesifik yönlendirilebilmesi ve farklılaşma aşamalarının her adımının daha yakından kontrol edilebilmesiyle in vivo uygulamalarda daha net ve tutarlı sonuçlar elde edilmesi mümkün olacaktır. Gerek mezankimal, gerek nöronal, gerekse germinal hücre gruplarının eldesi ve bunların kliniğe uygulanabilmesi ile kadın hastalıkları ve doğum pratiğinde çözülmesi imkansız olarak görülen

birçok patoloji tedavi edilebilir hale gelecektir. Kök hücrelerden gamet eldesi başlı başına bir devrim olup üreme tıbbında çeşitli etik tartışmalarla birlikte yeni bir dönem açacaktır. Kanser kök hücrelerinin eldesi, sadece jinekolojik kanserlerde değil tüm malignitelere hastalığa yaklaşımda ve yeni tedavi protokolleri oluşturulmasında önemli bir adımdır. Özellikle ileri evre, cerrahi ve kemoterapi kombinasyonlarına dirençli olgularda kanser kök hücrelerine yönelik geliştirilmeye çalışılan tedaviler yeni bir umut ışığı yakmıştır. Gerek hematopoetik gerek mezankimal kök hücrelerin over tümörleri üzerinde inhibitör etkilerini ortaya koyan çalışmalarda jinekolojik kanserlerin tedavisinin geleceğinde kök hücre kökenli rejimlerin yer almasının kuvvetle muhtemel olduğunun işaretleridir.

KAYNAKLAR:

- [1] Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998;282(5391):1145-7.
- [2] Kök hücre biyolojisi ve klinik uygulamalar/ TÜBA kök hücre çalışma grubu, Türkiye bilimler akademisi raporları 2009(20).
- [3] Lane FL, Jacobs S. Stem cells in gynecology. *Am J Obstet Gynecol* 2012.
- [4] Attar R, Attar E. Use of hematopoietic stem cells in obstetrics and gynecology. *Transfus Apher Sci* 2008;38(3):245-51.
- [5] Deuse T, Seifert M, Phillips N, Fire A, Tyan D, Kay M, Tsao PS, Hua X, Velden J, Eiermann T and others. Human leukocyte antigen I knock-down human embryonic stem cells induce host ignorance and achieve prolonged xenogeneic survival. *Circulation* 2011;124(11 Suppl):S3-9.
- [6] PK L. Myoblast transfer: gene therapy for muscular dystrophy. . 1994.
- [7] Imamura T, Ishizuka O, Kinebuchi Y, Kurizaki Y, Nakayama T, Ishikawa M, Nishizawa O. Implantation of autologous bone-marrow-derived cells reconstructs functional urethral sphincters in rabbits. *Tissue Eng Part A* 2011;17(7-8):1069-81.
- [8] Feki A, Faltin DL, Lei T, Dubuisson JB, Jacob S, Irion O. Sphincter incontinence: is regenerative medicine the best alternative to restore urinary or anal sphincter function? *Int J Biochem*

Cell Biol 2007;39(4):678-84.

[9] Kim SO, Na HS, Kwon D, Joo SY, Kim HS, Ahn Y. Bone-marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation enhances closing pressure and leak point pressure in a female urinary incontinence rat model. *Urol Int* 2011;86(1):110-6.

[10] Xu Y, Song YF, Lin ZX. Transplantation of muscle-derived stem cells plus biodegradable fibrin glue restores the urethral sphincter in a pudendal nerve-transected rat model. *Braz J Med Biol Res* 2010;43(11):1076-83.

[11] Kinebuchi Y, Aizawa N, Imamura T, Ishizuka O, Igawa Y, Nishizawa O. Autologous bone-marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation into injured rat urethral sphincter. *Int J Urol* 2010;17(4):359-68.

[12] Lim JJ, Jang JB, Kim JY, Moon SH, Lee CN, Lee KJ. Human umbilical cord blood mononuclear cell transplantation in rats with intrinsic sphincter deficiency. *J Korean Med Sci* 2010;25(5):663-70.

[13] Lin G, Wang G, Banie L, Ning H, Shindel AW, Fandel TM, Lue TF, Lin CS. Treatment of stress urinary incontinence with adipose tissue-derived stem cells. *Cytotherapy* 2010;12(1):88-95.

[14] Carr LK, Steele D, Steele S, Wagner D, Pruchnic R, Jankowski R, Erickson J, Huard J, Chancellor MB. 1-year follow-up of autologous muscle-derived stem cell injection pilot study to treat stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19(6):881-3.

[15] Lee CN, Jang JB, Kim JY, Koh C, Baek JY, Lee KJ. Human cord blood stem cell therapy for treatment of stress urinary incontinence. *J Korean Med Sci* 2010;25(6):813-6.

[16] Sebe P, Doucet C, Cornu JN, Ciofù C, Costa P, de Medina SG, Pinset C, Haab F. Intrasphincteric injections of autologous muscular cells in women with refractory stress urinary incontinence: a prospective study. *Int Urogynecol J* 2011;22(2):183-9.

[17] Fu Q, Song XF, Liao GL, Deng CL, Cui L. Myoblasts differentiated from adipose-derived stem cells to treat stress urinary incontinence. *Urology* 2010;75(3):718-23.

[18] Dudding TC, Vaizey CJ, Kamm MA. Obstetric anal sphincter injury: incidence, risk factors, and management. *Ann Surg* 2008;247(2):224-37.

[19] Kepenekci I, Keskinilic B, Akinsu F, Cakir P, Elhan AH, Erkek AB, Kuzu MA. Prevalence of pelvic floor disorders in the female population and the impact of age, mode of delivery, and parity. *Dis Colon Rectum* 2011;54(1):85-94.

[20] Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, Kenton K, Meikle S, Schaffer J, Spino C, Whitehead WE, Wu J, Brody DJ. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *JAMA* 2008;300(11):1311-6.

[21] Richter HE, Fielding JR, Bradley CS, Handa VL, Fine P, Fitzgerald MP, Visco A, Wald A, Hakim C, Wei JT and others. Endoanal ultrasound findings and fecal incontinence symptoms in women with and without recognized anal sphincter tears. *Obstet Gynecol* 2006;108(6):1394-401.

[22] Craig JB, Lane FL, Nistor G, Motakef S, Pham QA, Keirstead H. Allogenic myoblast transplantation in the rat anal sphincter. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2010;16(4):205-8.

[23] White AB, Keller PW, Acevedo JF, Word RA, Wai CY. Effect of myogenic stem cells on contractile properties of the repaired and unrepaired transected external anal sphincter in an animal model. *Obstet Gynecol* 2010;115(4):815-23.

[24] Frudinger A, Kollé D, Schwaiger W, Pfeifer J, Paede J, Halligan S. Muscle-derived cell injection to treat anal incontinence due to obstetric trauma: pilot study with 1 year follow-up. *Gut* 2010;59(1):55-61.

[25] Kajbafzadeh AM, Elmi A, Talab SS, Esfahani SA, Tourchi A. Functional external anal sphincter reconstruction for treatment of anal incontinence using muscle progenitor cell auto grafting. *Dis Colon Rectum* 2010;53(10):1415-21.

[26] Aghaee-Afshar M, Rezaadehkermani M, Asadi A, Malekpour-Afshar R, Shahesmaeili A, Nematollahi-mahani SN. Potential of human umbilical cord matrix and rabbit bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of surgically incised rabbit external anal sphincter. *Dis Colon Rectum* 2009;52(10):1753-61.

[27] Kang SB, Lee HN, Lee JY, Park JS, Lee HS. Sphincter contractility after muscle-derived stem cells autograft into the cryoinjured anal sphincters of rats. *Dis Colon Rectum* 2008;51(9):1367-73.

[28] Lorenzi B, Pessina F, Lorenzoni P, Urbani S, Vernillo R, Sgaragli G, Gerli R, Mazzanti B,

- Bosi A, Saccardi R and others. Treatment of experimental injury of anal sphincters with primary surgical repair and injection of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Dis Colon Rectum* 2008;51(4):411-20.
- [29] Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, Richards KC, Allison J, Wood S, Wenger DA, Pietryga D, Wall D, Champagne M and others. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *N Engl J Med* 2005;352(20):2069-81.
- [30] Troeger C, Surbek D, Schoberlein A, Schatt S, Duller L, Hahn S, Holzgreve W. In utero haematopoietic stem cell transplantation. Experiences in mice, sheep and humans. *Swiss Med Wkly* 2006;136(31-32):498-503.
- [31] Surbek DV, Holzgreve W, Nicolaidis KH. Haematopoietic stem cell transplantation and gene therapy in the fetus: ready for clinical use? *Hum Reprod Update* 2001;7(1):85-91.
- [32] Chen SU, Chang CY, Lu CC, Hsieh FJ, Ho HN, Yang YS. Microtubular spindle dynamics and chromosome complements from somatic cell nuclei haploidization in mature mouse oocytes and developmental potential of the derived embryos. *Hum Reprod* 2004;19(5):1181-8.
- [33] Zuckerman SZ, Weir BJ, Baker TG. The ovary. Academic Press; 1977.
- [34] Allen E. Ovogenesis during sexual maturity. *Am J Anat* 1923(31):439.
- [35] O. S. The ovarian chromosome cycle in a mixed rat strain. *J Morphol* 1929(48):445.
- [36] O. S. Ovogenesis and the normal follicular cycle in adult mammalia. *Mem Univ Calif* 1931(9):119-224.
- [37] Bukovsky A, Caudle MR, Svetlikova M, Upadhyaya NB. Origin of germ cells and formation of new primary follicles in adult human ovaries. *Reprod Biol Endocrinol* 2004;2:20.
- [38] Bukovsky A, Svetlikova M, Caudle MR. Oogenesis in cultures derived from adult human ovaries. *Reprod Biol Endocrinol* 2005;3:17.
- [39] Nagy A, Gocza E, Diaz EM, Prideaux VR, Ivanyi E, Markkula M, Rossant J. Embryonic stem cells alone are able to support fetal development in the mouse. *Development* 1990;110(3):815-21.
- [40] Tam PP, Rossant J. Mouse embryonic chimeras: tools for studying mammalian development. *Development* 2003;130(25):6155-63.
- [41] Geijsen N, Horoschak M, Kim K, Gribnau J, Eggan K, Daley GQ. Derivation of embryonic germ cells and male gametes from embryonic stem cells. *Nature* 2004;427(6970):148-54.
- [42] Toyooka Y, Tsunekawa N, Akasu R, Noce T. Embryonic stem cells can form germ cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(20):11457-62.
- [43] Hubner K, Fuhrmann G, Christenson LK, Kehler J, Reinbold R, De La Fuente R, Wood J, Strauss JF, 3rd, Boiani M, Scholer HR. Derivation of oocytes from mouse embryonic stem cells. *Science* 2003;300(5623):1251-6.
- [44] Clark AT, Bodnar MS, Fox M, Rodriguez RT, Abeyta MJ, Firpo MT, Pera RA. Spontaneous differentiation of germ cells from human embryonic stem cells in vitro. *Hum Mol Genet* 2004;13(7):727-39.
- [45] Dyce PW, Wen L, Li J. In vitro germline potential of stem cells derived from fetal porcine skin. *Nat Cell Biol* 2006;8(4):384-90.
- [46] Johnson J, Bagley J, Skaznik-Wikiel M, Lee HJ, Adams GB, Niikura Y, Tschudy KS, Tilley JC, Cortes ML, Forkert R and others. Oocyte generation in adult mammalian ovaries by putative germ cells in bone marrow and peripheral blood. *Cell* 2005;122(2):303-15.
- [47] Jemal A, Center MM, Ward E, Thun MJ. Cancer occurrence. *Methods Mol Biol* 2009;471:3-29.
- [48] Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005;294(10):1255-9.
- [49] Presnell SC, Petersen B, Heidearan M. Stem cells in adult tissues. *Semin Cell Dev Biol* 2002;13(5):369-76.
- [50] Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001;414(6859):105-11.
- [51] Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, Eaves CJ, Jamieson CH, Jones DL, Visvader J, Weissman IL, Wahl GM. Cancer stem cells--perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. *Cancer Res* 2006;66(19):9339-44.

- [52] Alvero AB, Chen R, Fu HH, Montagna M, Schwartz PE, Rutherford T, Silasi DA, Steffensen KD, Waldstrom M, Visintin I and others. Molecular phenotyping of human ovarian cancer stem cells unravels the mechanisms for repair and chemoresistance. *Cell Cycle* 2009;8(1):158-66.
- [53] Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer* 2008;8(10):755-68.
- [54] Huang EH, Heidt DG, Li CW, Simeone DM. Cancer stem cells: a new paradigm for understanding tumor progression and therapeutic resistance. *Surgery* 2007;141(4):415-9.
- [55] Bapat SA, Mali AM, Koppikar CB, Kurrey NK. Stem and progenitor-like cells contribute to the aggressive behavior of human epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 2005;65(8):3025-9.
- [56] Zhang S, Balch C, Chan MW, Lai HC, Mattei D, Schilder JM, Yan PS, Huang TH, Nephew KP. Identification and characterization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors. *Cancer Res* 2008;68(11):4311-20.
- [57] Deng S, Yang X, Lassus H, Liang S, Kaur S, Ye Q, Li C, Wang LP, Roby KF, Orsulic S and others. Distinct expression levels and patterns of stem cell marker, aldehyde dehydrogenase isoform 1 (ALDH1), in human epithelial cancers. *PLoS One* 2010;5(4):e10277.
- [58] Mor G, Yin G, Chefetz I, Yang Y, Alvero A. Ovarian cancer stem cells and inflammation. *Cancer Biol Ther* 2011;11(8):708-13.
- [59] Hubbard SA, Friel AM, Kumar B, Zhang L, Rueda BR, Gargett CE. Evidence for cancer stem cells in human endometrial carcinoma. *Cancer Res* 2009;69(21):8241-8.
- [60] Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells* 2007;25(11):2739-49.
- [61] Fritz V, Jørgensen C. Mesenchymal stem cells: an emerging tool for cancer targeting and therapy. *Curr Stem Cell Res Ther* 2008;3(1):32-42.
- [62] Prockop DJ. Repair of tissues by adult stem/progenitor cells (MSCs): controversies, myths, and changing paradigms. *Mol Ther* 2009;17(6):939-46.
- [63] Ayuzawa R, Doi C, Rachakatla RS, Pyle MM, Maurya DK, Troyer D, Tamura M. Naive human umbilical cord matrix derived stem cells significantly attenuate growth of human breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Lett* 2009;280(1):31-7.
- [64] Ganta C, Chiyō D, Ayuzawa R, Rachakatla R, Pyle M, Andrews G, Weiss M, Tamura M, Troyer D. Rat umbilical cord stem cells completely abolish rat mammary carcinomas with no evidence of metastasis or recurrence 100 days post-tumor cell inoculation. *Cancer Res* 2009;69(5):1815-20.
- [65] Khakoo AY, Pati S, Anderson SA, Reid W, Elshal MF, Rovira, II, Nguyen AT, Malide D, Combs CA, Hall G and others. Human mesenchymal stem cells exert potent antitumorigenic effects in a model of Kaposi's sarcoma. *J Exp Med* 2006;203(5):1235-47.
- [66] Gauthaman K, Yee FC, Cheyyatraivendran S, Biswas A, Choolani M, Bongso A. Human umbilical cord Wharton's jelly stem cell (hWJSC) extracts inhibit cancer cell growth in vitro. *J Cell Biochem* 2012.
- [67] Subramanian A, Shu-Uin G, Kae-Siang N, Gauthaman K, Biswas A, Choolani M, Bongso A, Chui-Yee F. Human umbilical cord Wharton's jelly mesenchymal stem cells do not transform to tumor-associated fibroblasts in the presence of breast and ovarian cancer cells unlike bone marrow mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem* 2012.
- [68] Mandai M, Hamanishi J, Abiko K, Matsu-mura N, Baba T, Yoshioka Y, Konishi I. Suppression of metastatic murine ovarian cancer cells by transduced embryonic progenitor cells. *Horm Cancer* 2010;1(6):291-6.
- [69] Zhao WH, Cheng JX, Shi PF, Huang JY. [Human umbilical cord mesenchymal stem cells with adenovirus-mediated interleukin 12 gene transduction inhibits the growth of ovarian carcinoma cells both in vitro and in vivo]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2011;31(5):903-7.
- [70] Gorin NC, Labopin M, Fouillard L, Meloni G, Frassonni F, Iriando A, Brunet Mauri S, Goldstone AH, Harousseau JL, Reiffers J and others. Retrospective evaluation of autologous bone marrow transplantation vs allogeneic bone marrow transplantation from an HLA identical related donor in acute myelocytic leukemia. A study of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1996;18(1):111-7.

- [71] Bay JO, Fleury J, Choufi B, Tournilhac O, Vincent C, Bailly C, Dauplat J, Viens P, Faucher C, Blaise D. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in ovarian carcinoma: results of five patients. *Bone Marrow Transplant* 2002;30(2):95-102.
- [72] Schilder RJ, Johnson S, Gallo J, Kindsfather S, Rogers B, Bookman MA, Millenson MM, Boente M, Rosenblum N, Litwin S and others. Phase I trial of multiple cycles of high-dose chemotherapy supported by autologous peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2198-207.
- [73] Perillo A, Pierelli L, Scambia G, Leone G, Mancuso S. The role of hematopoietic stem cells in the treatment of ovarian cancer. *Panminerva Med* 2002;44(3):197-204.
- [74] Bay JO, Choufi B, Pomel C, Dauplat J, Durando X, Tournilhac O, Travade P, Plagne R, Blaise D. Potential allogeneic graft-versus-tumor effect in a patient with ovarian cancer. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(6):681-2.
- [75] Eibl B, Schwaighofer H, Nachbaur D, Marth C, Gachter A, Knapp R, Bock G, Gassner C, Schiller L, Petersen F and others. Evidence for a graft-versus-tumor effect in a patient treated with marrow ablative chemotherapy and allogeneic bone marrow transplantation for breast cancer. *Blood* 1996;88(4):1501-8.
- [76] Ueno NT, Rondon G, Mirza NQ, Geisler DK, Anderlini P, Giralt SA, Andersson BS, Claxton DF, Gajewski JL, Khouri IF and others. Allogeneic peripheral-blood progenitor-cell transplantation for poor-risk patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(3):986-93.
- [77] Childs R, Chernoff A, Contentin N, Bahceci E, Schrupp D, Leitman S, Read EJ, Tisdale J, Dunbar C, Linehan WM and others. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2000;343(11):750-8.
- [78] Gluckman E, Rocha V. Cord blood transplantation: state of the art. *Haematologica* 2009;94(4):451-4.
- [79] Askari S, Miller J, Chrysler G, McCullough J. Impact of donor- and collection-related variables on product quality in ex utero cord blood banking. *Transfusion* 2005;45(2):189-94.
- [80] Herr AL, Kabbara N, Bonfim CM, Teira P, Locatelli F, Tiedemann K, Lankester A, Jouet JP, Messina C, Bertrand Y and others. Long-term follow-up and factors influencing outcomes after related HLA-identical cord blood transplantation for patients with malignancies: an analysis on behalf of Eurocord-EBMT. *Blood* 2010;116(11):1849-56.
- [81] Wagner JE, Rosenthal J, Sweetman R, Shu XO, Davies SM, Ramsay NK, McGlave PB, Sender L, Cairo MS. Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors: analysis of engraftment and acute graft-versus-host disease. *Blood* 1996;88(3):795-802.
- [82] Barker JN, Davies SM, DeFor T, Ramsay NK, Weisdorf DJ, Wagner JE. Survival after transplantation of unrelated donor umbilical cord blood is comparable to that of human leukocyte antigen-matched unrelated donor bone marrow: results of a matched-pair analysis. *Blood* 2001;97(10):2957-61.
- [83] Navarrete C, Contreras M. Cord blood banking: a historical perspective. *Br J Haematol* 2009;147(2):236-45.
- [84] Jaime-Perez JC, Monreal-Robles R, Colunga-Pedraza J, Mancias-Guerra C, Rodriguez-Romo L, Gomez-Almaguer D. Cord blood banking activities at a university hospital in northeast Mexico: an 8-year experience. *Transfusion* 2012.

Ovaryan Rezerv Testi ; Anti Mülleryan Hormon

¹Mehmet Fırat Mutlu ²İlknur Mutlu ³Tunay Efeturk

¹HRS Ankara Kadın Hastanesi

²Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi

³Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi

AMH; müllerian inhibing substance (MİS) olarak da bilinmektedir. Transforming growth faktör-β ailesinden 140 kDa büyüklüğünde dimerik glikoprotein yapıdadır (691). Erkeklerde testiküler gelişimin başlangıcından puberteye kadar sertoli hücrelerinden, dişilerde ise daha az miktarlarda granuloza hücrelerinden doğumdan menapoza kadar sentezlenmektedir (2,3).AMH'nin etkisini sadece reprodüktif organlarda gösterdiği düşünülmektedir. En önemli ve belirgin etkisi mülleryan kanalın regresyonunu sağlamaktır. Yokluğunda müllerian kanaldan fallop tüpleri, uterus ve vajen'in üst 1/3'ü gelişmektedir (4,5). AMH preantral ve küçük antral foliküllerin granuloza hücrelerinden, pitüiter FSH'nin etkisiyle, dominant folikül olarak seçilebilecek büyüklüğe ve farklılaşmaya ulaşılncaya kadar sentezlenmektedir. İnsanlarda bu olay folikül 4-6 mm büyüklüğe ulaşılncaya kadar gerçekleşmektedir. AMH, teka ve atretikfoliküllerden sentezlenmemektedir (6,7).

Son çalışmalarda preantral, geç pre-antral ve preovulatar foliküllerde AMH mRNA seviyelerinin oositin gelişim evreleriyle paralel olarak düzenlendiğini ve AMH'nin intra ve inter-foliküler koordinasyonda önemli görevleri olduğu gösterilmiştir (8).AMH sentezini düzenleyen mekanizmalar tam olarak bilinmemekle beraber granuloza hücreleri üzerinde AMH receptörleri tespit edilmesi, ovaryen fizyolojide etkin rolü olduğunu düşündürmektedir (9).AMH'nin serine tironine kinaz reseptörlerini kullanan iki farklı reseptörü bulunmaktadır (AMHR Tip1,AMHR Tip 2). AMHR 2 mülleryan kanal mezenkiminde bulunmaktadır. Bu reseptörün fonksiyon bozukluğu, tıpkı AMH yokluğu gibi, kalıcı mülleryan kanal sendromuna yol açabilmektedir. Ratlarda AMHR 2 granuloza ve teka hücrelerinde de izlenmektedir (10,11). AMHR 1 özellikleri ve işlevi günümüze kadar tam olarak tespit edilememiştir.

Primordial foliküllerin gelişmesi negatif ve pozitif faktörlerin etkisi altındadır. AMH erken foliküler gelişim üzerine negatif etkileri olan bir faktördür. Homozigot AMH knock-out dişi ratlarda daha fazla sayıda büyüyen

preantral ve küçük antral folikül saptansa da bu ratlarda primordial folikül stoklarının da daha erken yaşta tükendiği gözlenmiştir.

AMH etkilerinin direkt primordial hücreler üzerinden olup olmadığını göstermek için yapılan bir çalışmada, AMH bulunmayan rat overini AMH bulunan yapay ortama bırakılmış ve iki gün sonra yapılan incelemede büyüyen folikül sayısının %50 azaldığı gözlenmiştir. Dolayısıyla AMH'nin primordial oositleri direk olarak etkilediği ve AMH'nin primordial folikül gelişiminin aktivasyonunu ve preantral foliküllerin büyümesini azalttığı sonucu çıkarılmıştır (12). İn vivo ve in vitro çalışmalar AMH eksikliğinde foliküllerin FSH'ya daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Düşük ve yüksek FSH konsantrasyonları ile yapılan çalışmalarda AMH'dan yoksun fareler AMH mevcut farelerle karşılaştırıldığında hem sayısal hem de gelişimsel olarak daha iyi yanıt alındığı gözlenmiştir (13).

Clemente ve ark. eksojen AMH'un kültür ortamında granuloza hücrelerinde aromataz aktivitesini ve LH reseptör sayısını azalttığını göstermişlerdir (14).Bu çalışmalar ışığında AMH'nin ovaryen foliküllerin FSH'ya verdiği yanıtı belirleyen faktörlerden birisi olduğu sonucu çıkmaktadır. Başka bir çalışmada ise AMH'nin farelerde 1.mayoz bölünmeyi inhibe ettiği gösterilmiştir (15). AMH insan granuloza-luteal hücrelerin proliferasyonunu bloke ettiği ve foliküler sıvı konsantrasyonlarının granuloza hücrelerindeki mitoz indeksi ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (16,17). AMH düzeyi hayatları boyunca kadınlarda erkelerden daha düşük düzeydedir. Yenidoğanda AMH seviyeleri tesbit edilemeyecek kadar düşüktür; 2-4 yaşlarında hafif yükselme olur, sonrasında puberteye kadar stabil seyreder. Yaş ilerledikçe foliküler rezerve azalmasına bağlı olarak serum AMH düzeyleri düşmekte, menapozda çok düşük veya tespit edilemeyecek düzeylere gerilemektedir (18). Serum AMH seviyeleri menstrual siklusun farklı fazları sırasında değişiklik göstermemektedir. Bu özelliği diğer over rezerve testlerinden farklı olarak siklusun herhangi bir gününde değerlendirilme yapma avantajı sağlamaktadır (19,20). Seviyelerindeki mini-

mal fluktuasyonlar siklik olmayan küçük folikül büyümesinden dolayı oluşabilmektedir. Ovaryen folikül havuzunun azalması ve oosit kalitesinin düşmesi nedeniyle üreme fonksiyonları yaşla beraber azalmaktadır. AMH over rezervini ölçen bir test olarak son yıllarda kullanılmaya başlamıştır. Spontan menapoz ve oofektomi sonrasında AMH düzeylerinin tespit edilemeyecek düzeylere düşmesi AMH'nun tamamen over kaynaklı olduğunu göstermektedir (18,21,22). Siklus 3.gününde saptanan bazal AMH seviyeleri yaşla beraber düşmektedir. De Vet ve ark yaptıkları bir çalışmada 1.1 - 7 yıl boyunca takip edilen olgularda AMH seviyelerinin ortalama %38 düşüğünü; buna karşın aynı süre içerisinde antral folikül sayısı, bazal FSH düzeyi ve inhibin B düzeylerinde değişiklik olmadığını saptamışlardır (23). AMH'nun over rezervini gösteren diğer belirteçlere oranla yaşa bağlı oosit rezervini daha iyi gösterdiği düşünülmektedir. İlerleyen yaşla beraber diğer over rezervi parametrelerinde değişiklik olmadan ilk olarak AMH düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (24). AMH düzeyleri kontrollü ovaryen stimülasyon sırasında verilen FSH'nin etkisiyle azalmaktadır (20,25). Baarends ve ark ratlarda FSH'nin AMH ve AMHR 2 ekspresyonunu azalttığını göstermişlerdir (7). Alternatif olarak aynı araştırmacılar suprafizyolojik estradiol seviyelerinin overde AMH ve AMHR2 mRNA sentezini azaltarak AMH seviyelerinin azalmasına katkıda bulunduğu bildirmişlerdir (7). Yine başka bir çalışmada kontrollü ovaryen hiperstimülasyon sırasında AMH seviyeleri küçük antral folikül sayısı ile korelasyon gösterdiği; AMH'nun multiple foliküler maturasyon sonrası küçük antral folikül sayısında azalmaya bağlı olarak ve daha büyük foliküllerden çok az salgılanması nedeniyle sekresyonunun KOH sırasında azalabileceği sonucuna ulaşılmıştır (26). Foliküller antral folikül oluşuncaya kadar gonadotropinlerden bağımsız olarak gelişmekte, hipofizektomize ve hipopituiterize olan olgularda gonadotropinlerin mutlak eksikliğine rağmen antral folikül gelişimi olabilmektedir (27). Bu bilgi, AMH'nın sekonder amenore ayırıcı tanısında hipogonadotropik hipogonadizm ile hipergonadotropik hipogonadizm ayırımında yardımcı olabilmesine olanak vermektedir. Gebelikte gonadotropin düzeyleri oldukça düşük olmasına rağmen gebelik öncesine göre AMH düzeylerinde değişiklik olmadığı gözlenmesi AMH'nın plasentadan sentezlenmemekte olduğunu göstermektedir. Gebelikte ve puerperiumda AMH düzeyleri değişmemektedir (28). AMH düzeyleri polikistik over sendromunda (PKOS) hormonal olarak normal kontroller ile karşılaştırıldığında artmıştır. AMH

yüksekliğinin PKOS'un tanımlanmasında sensitivitesi % 92, spesifitesi % 67 olarak bulunmuştur (29,30,31). Literatürde PKOS tanılma kriterlerinden ultrasonografik olarak gözlenen folikül sayısının yerine kullanılabilceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (32). Amenoreik ve oligomenoreik PKOS hastaları karşılaştırıldığında; amenoreik grupta AMH seviyelerinin oligomenoreik gruptan anlamlı şekilde yüksek olduğu ve AMH'nın anovulasyon etyopatogenezinde rolü olabileceği düşünülmüştür (33). AMH sadece granulosa hücrelerinden sentezlenmektedir, bu nedenle granuloza hücreli tümörlerde (GHT) belirteç olarak kullanılabilir. GHT saptanan olguların %76-93'ünde AMH yüksek bulunmuştur (34,35). Tümör rezeksiyonunu takiben yapılan seri ölçümlerde AMH'un rekürensiz klinik olarak tespitinden ortalama 16 ay önce yükselmeye başladığı gösterilmiştir (21). AMH, GHT rekürensizlerin erken tesbitinde kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Cate, R.L., Mattaliano, R.J., Hession, C., Tizard, R., Farber, N.M., Cheung, A, et al. Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. *Cell* 1986;45:685-98.
2. Rey, R., Lukas-Croisier, C., Lasala, C. & Bedecarras, P. AMH/ MIS: what we know already about the gene, the protein and its regulation. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2003;15:21-31.
3. Teixeira, J., Maheswaran, S. & Donahoe, P.K. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocrine Reviews* 2001;22:657-74.
4. Knebelmann, B., Boussin, L., Guerrier, D., Legeai, L., Kahn, A., Jossé, N., et al Anti-Müllerian hormone Bruxelles: a nonsense mutation associated with the persistent Müllerian duct syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1991;88:3767-71.
5. Behringer, R.R., Finegold, M.J. & Cate, R.L. Müllerian inhibiting substance function during mammalian sexual development. *Cell* 1994;79:415-25.
6. Rajpert-De Meyts, E., Jørgensen, N., Graem, N., Müller, J., Cate, R.L., Skakkebaek, N.E. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa

cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1999; 84:3836–44.

7. Baarends, W.M., Uilenbroek, J.T., Kramer, P., Hoogerbrugge, J.W., vanLeeuwen, E.C., Themmen, A.P., et al. Anti-Müllerian hormone and anti-Müllerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinology*, 1995;136:4951–62.

8. Salmon, N.A., Handyside, A.H., Joyce, I.M. Oocyte regulation of anti-Müllerian hormone expression in granulosa cells during ovarian follicle development in mice. *Developmental Biology* 2004;266:201–8.

9. Josso, N., di Clemente, N., Gouedard, L. Anti-Müllerian hormone and its receptors. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2001;179:25–32.

10. Imbeaud, S., Carre-Eusebe, D., Rey, R., Belleville, C., Josso, N., Picard, J.Y. Molecular genetics of the persistent müllerian duct syndrome: a study of 19 families. *Human Molecular Genetics* 1994;3:125–31.

11. Ingraham, H.A., Hirokawa, Y., Roberts, L.M., Mellon, S.H., McGee, E., Nachtigal, M.W. et al. Autocrine and paracrine Müllerian inhibiting substance hormone signaling in reproduction. *Recent Progress in Hormone Research* 2000;55:53–67.

12. Durlinger, A.L., Gruijters, M.J., Kramer, P., Karels, B., Ingraham, H.A., Nachtigal, M.W. et al. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology* 2002;143:1076–84.

13. Durlinger, A.L., Gruijters, M.J., Kramer, P., Karels, B., Kumar, T.R., Matzuk, M.M., et al. Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology* 2001;142:4891–99. *ial follicle growth in the mouse ovary. Endocrinology* 2002;143:1076–84.

14. di Clemente, N., Goxe, B., Rémy, J.J., Cate, R.L., Josso, N., Vigier, B., et al. Inhibitory effect of AMH upon aromatase activity and LH receptors of granulosa cells of rat and porcine immature ovaries. *Endocrine* 1994;2:553–8.

15. Tsafiri, A., Picard, J.Y., Josso, N. Immunopurified anti-Müllerian hormone does not inhibit spontaneous resumption of meiosis in vitro of rat oocytes. *Biological Reproduction* 1988;38:481–5.

16. Kim, J.H., Seibel, M.M., MacLaughlin, D.T., Donahoe, P.K., Ransil, B.J., Hametz, P.A., et al. The inhibitory effects of Müllerian-inhibiting substance on epidermal growth factor induced proliferation and progesterone production of human granulosa-luteal cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992;75:911–7.

17. Seifer, D.B., MacLaughlin, D.T., Penzias, A.S., Behrman, H.R., Asmundson, L., Donahoe, P.K., et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist-induced differences in granulosa cell cycle kinetics are associated with alterations in follicular fluid müllerian-inhibiting substance and androgen content. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993;76:711–4.

18. Lee, M.M., Donahoe, P.K., Hasegawa, T., Silverman, B., Crist, G.B., Best, S., et al. Müllerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996;81:571–6.

19. Cook, C.L., Siow, Y., Taylor, S., Fallat, M.E. Serum müllerian inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertility and Sterility* 2000;73:859–61.

20. La Marca, A., Malmusi, S., Giulini, S., Tamaro, L.F., Orvieto, R., Levratti, P., et al. Anti-Müllerian hormone plasma levels in spontaneous menstrual cycle and during treatment with FSH to induce ovulation. *Human Reproduction* 2004;19:2738–41.

21. Long, W., Ranchin, V., Pautier, P., Belleville, C., Denizot, P., Cailla, H., et al. Detection of minimal levels of serum anti-Müllerian hormone during follow-up of patients with ovarian granulosa cell tumor by means of a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000;85:540–44

22. La Marca, A., De Leo, V., Giulini, S., Orvieto, R., Malmusi, S., Giannella, L., et al. Anti-Müllerian hormone in premenopausal women and after spontaneous or surgically induced menopause. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 2005;12:545–8.

23. de Vet, A., Loven, J.S., de Jong, F.H., Themmen, A.P., Fauser, B.C. Anti-Müllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertility and Sterility* 2002;77: 357–62.

24. Van Rooij, I.A., Tonkelaar, I., Broekmans, F.J., Looman, C.W., Schefferde, G.J., Jong, F.H.. Anti-Müllerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause* 2004;11:601–6.

25. Fanchin, R., Schonauer, L.M., Righini, C., Frydman, N., Frydman, R., Taieb, J. Serum anti-Müllerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. *Human Reproduction* 2003;18:328–32
26. Fanchin R., Schonauer, L.M., Righini, C Guibourdenche, J., Frydman,R., Taieb, J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Human Reproduction* 2003;18:323–7.
27. Richardson, S.J. & Nelson, J.F. Follicular depletion during the menopausal transition. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1990;592,13–20.
28. La Marca, A., Giulini, S., Orvieto, R., De Leo, V., Volpe, A. Anti-Müllerian hormone concentrations in maternal serum during pregnancy. *Human Reproduction* 2005;20,1569–72.
29. Fallat, M.E., Siow, Y., Marra, M., Cook, C., Carrillo, A. Müllerian-inhibiting substance in follicular fluid and serum: a comparison of patients with tubal factor infertility, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. *Fertility and Sterility* 1997;67:962–5.
30. Mulders, A.G., Laven, J.S., Eijkemansde, M.J., Jong, F.H., Themmen,A.P., Fauser, B.C. Changes in anti-Müllerian hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Human Reprod* 2004;19:2036–42
31. Cook, C.L., Siow, Y., Brenner, A.G., Fallat, M.E. Relationship between serum müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertility and Sterility* 2002;77:141–6.
32. Pigny, P., Jonard, S., Robert, Y. & Dewailly, D. Serum anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91: 941–5
33. La Marca, A., Orvieto, R., Giulini, S., Jasonni, V.M., Volpe, A., De Leo, V. Müllerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics. *Fertility and Sterility* 2004;82:970–2.
34. Rey, R.A., Belville, C., Nihoul-Fekete, C., Michel-Calemard, L., Forest, M.G., Lahlou, N., et al. Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum antimüllerian hormone measurement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999;84:627–31.
35. Lane, A.H., Lee, M.M., Fuller, A.F. Jr, Kehas, D.J., Donahoe, P.K., MacLaughlin, D.T. Diagnostic utility of Müllerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors. *Gynecologic Oncology* 1999;73:51–5.

Meme Kanseri Nedeniyle Tamoksifen veya Arimidex Kullanan Postmenopozal Asemptomatik Hastaların Endometriyal Değişikliklerinin Karşılaştırılması

Doğukan Anğın¹, Hüsnü Gökaslan², Ferhat Ekinci³, Resul Karakuş¹, Pınar Anğın²

¹Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İST., Türkiye

²Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi İstanbul, Türkiye

³Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Postmenopozal dönemde meme kanserli olan ve jinekolojik açıdan asemptomatik olup tamoksifen veya aromataz inhibitörü kullanan hastalardaki endometriyal değişikliklerin değerlendirilmesidir.

Materyal metod: Postmenopozal asemptomatik meme kanserli hastalar arasından en az altı aydır tamoksifen kullanan 22 hasta ve arimidex kullanan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara rutin jinekolojik muayene sonrası bilateral uterin arter doppler sonografisi, transvajinal ultrasonografi ve salin infüzyon sonografisi uygulandı. Bu görüntüleme yöntemi sonrasında da hastalara pipelle kanülü ile endometriyal örnekleme uygulandı.

Bulgular: Gruplar arasında endometriyal değişiklikler ve ultrasonografik bulgular karşılaştırıldı. Tamoksifen kullanan hastaların 3'ünde (%13,5), arimidex kullanan hastaların 6'sında (%15) endometrial polip saptandı. Eşik değeri 8,5 mm alındığında transvajinal ultrasonografinin patoloji saptama duyarlılığı %33, özgüllüğü %90; eşik değeri 7,7 mm alındığında salin infüzyon sonografisinin duyarlılığı %33, özgüllüğü %92 olarak bulundu.

Sonuç: Bütün hasta grubumuzda tamoksifen kullanımı aromataz inhibitörüne kıyasla endometrial kalınlıkta daha fazla artışa yol açmıştır. Dopplerin endometrial patoloji açısından prediktif değeri saptanmamıştır. Transvajinal ultrasonografi mutlaka uygulanmalı, invazif bir işlem seçilecekse öncesinde salin infüzyon sonografisi uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tamoksifen; aromataz; endometriyum; meme; postmenopoz

İletişim Bilgileri:

İlgili Doktor : Doğukan Anğın

Yazışma Adresi : Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Tel:0216 391 0680-1314
ala_2001@hotmail.com

ABSTRACT

Objective: To evaluate the endometrial changes between asymptomatic postmenopausal women with breast cancer using tamoxifen or aromatase inhibitors.

Design: Asymptomatic postmenopausal patients with breast cancer who were on tamoxifen or arimidex therapy for more than six months were enrolled for the study. Twenty two women had been on tamoxifen and forty women had been on arimidex. Routine gynecologic exam was performed for all patients. Transvaginal ultrasonography, saline infusion sonography and bilateral uterine artery doppler sonography were performed for all patients. Later endometrial biopsy was applied to all patients with pipelle canula.

Results: The percentage of endometrial formations, sonography findings were compared between the two groups. Endometrial polip was detected in 3 patients who were on tamoxifen (13,5%) and 6 patients who were on arimidex (15%). The sensitivity of transvaginal ultrasonography was found to be 33% with a specificity of 90% when the cut-off level for endometrial thickness was set as 8,5 mm. When the cut-off level during saline infusion sonography was set as 7,7 mm the sensitivity was 33% and the specificity was 92%.

Conclusion: For our group of patients endometrial thickening was found to be higher in tamoxifen group when compared with the aromatase inhibitors group. Doppler sonography showed no predictive value for any endometrial pathology. Ultrasonography should be performed for screening, saline infusion sonography should be applied for any detected sonographic pathology before invasive diagnostic tests.

GİRİŞ

Meme ve endometriyum kanserlerinde östrojen ve progesteron reseptörlerinin prognostik önemi belirlenmiştir. Hormon reseptör pozitifliği saptanan hastalarda anti-östrojen ajanlarla ya da östrojen sentezinin

engellenmesi ile %60–70 yanıt elde edilebilmektedir. Tamoksifen(tamoksifen) ve AI(aromataz inhibitörleri) en sık kullanılan ajanlardır. Selektif östrojen reseptör modülatörü olan Tamoksifen her evredeki meme kanserinin hormonal tedavisinde kullanılır, meme dokusu üzerine antiöstrojenik endometriyum üzerine östrojenik etki göstermektedir [1,2,3]. En güçlü etkisi PM(postmenopozal) uterusu görürken premenopozal uterusu pek etkisi yoktur. Meme kanseri tedavisi için Tamoksifen kullanımı endometriyum kanseri gelişim riskini arttırsa da bu bulgu Tamoksifen tedavisi alınmasın meme kanserli kadınlarda belirgin olan artmış endometriyum kanser riski ile karışmaktadır [4]. Aromataz enzimi östrojen üretiminden sorumludur, östrojen üretimindeki hız kısıtlayıcı basamağı katalize eder [5].

Aromataz kanserli endometriyal dokularda saptanmıştır [6]. Bu bulgular intratümoral aromataz aktivitesinin kanser patolojisinde rol oynayabileceğini göstermektedir [7]. AI ile endometriyal kanser tedavisi, in vivo olarak tümör dokularında östrojen üretimini bloke etmektedir [8]. Adjuvan meme kanseri için uygulanan AI tedavisi, PM hastalarda endometriyal kanser riskini azaltarak koruma görevi yapmaktadır [9]. Ancak AI'nin teropatik etkinliği ileri endometriyal kanser olgularında net değildir. Amerika Jinekolojik Onkoloji Grubu anastrozol ile ileri evre, tekrarlayan, persiste endometriyal kanserlerde tedaviye teşvik edici sonuçlar elde etmesine rağmen AI'nin rahatça endometriyal kanser olgularında tedavi amaçlı kullanıp kullanılmayacağını net olmadığını belirtmiştir. [10,11,12].

Ne yazık ki endometriyal kalınlık 5mm altındayken de kanser görülmüştür. Yapılan birçok çalışmada 4 mm, 5 mm, 8 mm, 10 mm gibi eşik değerleri kullanılmış, ancak endometriyal örneklemenin gerekmediği bir eşik değeri konusunda genel bir anlaşmaya varılamamıştır [13]. Mortaliteyi azaltan, kabul edilebilir, uygun ve iyi maliyet-etkinlik oranı bulunan bir testin mevcut olmaması nedeniyle rutin endometriyal kanser taraması yapılmamalıdır [14]. TV-USG(transvaginal ultrason) ve endometriyal örneklemeye için pahalıdır. Taramanın etkinliğini değerlendiren düzenli bir çalışma da yoktur. Poliklinik ortamında yapılan aspirasyon biyopsisi semptomatik, şüpheli vakalarda ilk basamaktır [15]. Polip ve submüköz myomların tanısında TV-USG ve sonohisterografinin tanıya katkısı çoktur [16].

MAERYAL VE METOD

Çalışma, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Medikal Onkoloji Polikliniklerinde takipli hastalar arasından, kriterlere uygun olan ve çalışmayı kabul eden 62 hasta ile Aralık 2011-Mart 2012 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya meme kanseri nedeniyle altı ay ya da daha uzun süredir Tamoksifen ya da arimideks kullanan, asemptomatik, PM dönemde olan hastalar dahil edildi. Hastalar Tamoksifen kullanan 22 hasta ve arimideks kullanan 40 hasta olarak 2 gruba ayrıldı. Hastalara çalışma ile ilgili genel bilgiler sözel ve yazılı olarak verildi. Tüm hastalardan 'hasta bilgilendirme formu', 'aydınlatılmış çalışmaya katılma onam formu' ve 'rahim içi girişimsel onam formu' alındı.

Tüm hastalara jinekolojik muayene yapıldı. Ardından Voluson 730 Expert USG cihazı (GE Healthcare, Buckinghamshire, İngiltere) 3,5 Mhz abdominal prob kullanılarak bilateral internal os seviyesinde uterin arterler görüntülenerek B-mode taramada pulsatilite ve rezistans indeksleri ölçüldü. Sonrasında 5 Mhz vaginal prob kullanılarak sagittal planda çift tabaka endometriyal kalınlık ölçüldü. Endometriyal homojenite ve varsa intrakaviter sıvı koleksiyonu, endometriyal kistik alan not edildi. Pediatik 6 nolu foley sonda kullanılarak intrakaviteye 50-100 ml steril serum fizyolojik uygulandı ve eş zamanlı 5 Mhz transvaginal prob kullanılarak yapılan USG(ultrasonografi)'de sagittal ve transvers planda anterior ve posterior endometriyum ölçüldü, yer kaplayan lezyon varlığı, fokal asimetrik kalınlaşma varlığı not edildi. Son olarak bütün hastalara endometriyal pipelle kanülü (Coopersurgical, Trumbull, ABD) ile endometrial örneklemeye yapıldı ve materyaller patolojik inceleme için gönderildi. Bütün jinekolojik uygulamalar aynı kişi tarafından gerçekleştirildi. İstatistiksel incelemeler için 'SPSS 16.0 for windows' (Microsoft Corp) programı kullanıldı. Tek gruptan elde edilen numerik verilerin toplam ortalamasıyla karşılaştırılmasında tek örnekleme t-testi (one-sample t-test), iki bağımsız gruptan elde edilen numerik verilerin ortalamalarının karşılaştırılmasında bağımsız örneklemlerde t-testi (independent samples t-test veya Student t testi) ve bunun nonparametrik alternatifleri olan Wilcoxon sıra toplamı testi (Wilcoxon rank sum test) ve Mann-Whitney U testi, ikiden fazla bağımsız gruptan elde edilen numerik

verilerin ortalamalarının karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve bunun nonparametrik alternatifi olan Kruskal Wallis testi, iki gruptan elde edilen kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki Kare (χ^2) ve McNemar testi kullanılırken tıbbi karar verme sürecinde testin ayırt ediciliğini belirlemek amacıyla ROC (Alıcı İşlem Karakteristikleri, Receiver Operating Characteristic) eğrisi kullanılmıştır. p değeri için 0.05 altındaki değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 62 hastanın yaş ortalaması 55,9 (41-71; $\pm 7,8$), parite ortalaması 2,8 (0-7; $\pm 1,5$), menapoz sonrası geçen süre ortalaması 8,8 yıl (1-28; $\pm 6,5$), ilaç kullanım süresi ortalaması 24,7 ay (6-60; $\pm 18,3$), TV-USG'de endometrium kalınlığı ortalaması 5,3 mm (2-14,5; $\pm 2,8$), SIS(salin infüzyon sonografisi)'te toplam endometrium kalınlığı ortalaması 4,16 mm (0,9-10; $\pm 2,3$) olarak tespit edildi. TV-USG ile görüntüleme hastaların %75,8(n:47)'inde homojen endometriyum görüntüsü, %14,5(n:9)'inde endometrial kistik alan, %16,1(n:10)'inde intrakaviter sıvı varlığı gözlenirken SIS ile yapılan görüntüleme hastaların %8,1(n:5)'inde yer kaplayan lezyon, %16,1(n:10)'inde fokal asimetrik kalınlaşma tespit edildi. Tamoksifen kullanan 22 hastadan 3 'ünde (%13,6); arimideks kullanan 40 hastanın 6'sında (%15) olmak üzere toplam 62 hastanın 9'unda (%14) patolojik incelemede endometriyal polip saptandı; iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (p:0,661). Hiperplaziye rastlanmadı. Tamoksifen kullanan ve arimideks kullanan hastalar arasında yaş; $49,2 \pm 5,3$ ve $59,6 \pm 6,4$ (sırasıyla; $p < 0,001$), menopozal sınırası geçen süre ortalaması; $4,5 \pm 4,7$ ve $11,2 \pm 6,2$ yıl (sırasıyla; $p < 0,001$), TV-USG'de endometrium kalınlığı; $6,4 \pm 3,4$ ve $4,7 \pm 2,2$ mm (sırasıyla; $p = 0,029$), SIS'te toplam endometrium kalınlığı $5,1 \pm 3,6$ ve $3,6 \pm 2,1$ mm (sırasıyla; $p = 0,009$) ve intra-

kaviter sıvı varlığında %0-%25 (sırasıyla; $p:0,01$) istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. Toplamda endometriyal patoloji saptanan (n:9) ve patoloji saptanmayan (n:53) hastalar karşılaştırıldığında tek anlamlı fark yer kaplayan lezyon da izlendi (p:0,019) (Tablo 1). SIS'te yer kaplayan lezyonun endometriyal patoloji saptanmasındaki duyarlılığı %33, özgüllüğü %96, PPD'si %37, NPD'si %89 olarak tespit edildi (tablo 2). Doppler sonuçları incelendiğinde tmx grubunda PI ortalaması $2,1 \pm 0,7$ ve RI ortalaması $0,6 \pm 0,1$; AI grubunda ise PI $2,2 \pm 0,6$ ve RI $0,6 \pm 0,09$ (sırasıyla; $p:0,64$ ve $p:0,12$) olarak bulundu. Patoloji olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında PI $1,9 \pm 0,8$ ve RI $0,6 \pm 0,08$; PI $2,3 \pm 0,6$ ve RI $0,6 \pm 0,1$ (sırasıyla; $p:0,15$ ve $p:0,58$) şeklinde tespit edildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

ROC curve verilerine göre eşik değeri TV-USG için 8,5 mm; SIS için 7,7 mm hesaplandı. TV-USG eşik değeri 8,5 mm baz alındığında bütün hastalar için patoloji saptama duyarlılığı %33, özgüllüğü %90, PPD'si %37, NPD'si %88 olarak bulundu. SIS'te eşik değeri 7,7 mm baz alındığında bütün hastalar için patoloji saptama duyarlılığı %33, özgüllüğü %92, PPD'si %42, NPD'si %89 olarak bulundu. Tamoksifen ve arimideks grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise TV-USG'nin eşik değeri 8,5mm baz alındığında Tamoksifen kullanan hastalarda patoloji saptama duyarlılığı %33, özgüllüğü %78, PPD'si %20, NPD'si %88 iken arimideks kullanan hastalarda patoloji saptama duyarlılığı %33, özgüllüğü %97, PPD'si %66, NPD'si %89 olarak tespit edildi. Tamoksifen kullanan hastalarda SIS'in eşik değeri 7,7 mm baz alındığında patoloji saptama özgüllüğü %33, duyarlılığı %78, PPD'si %20, NPD'si %88, arimideks kullanan hastalarda ise patoloji saptama duyarlılığı %33, özgüllüğü %100, PPD'si %100, NPD'si %89 olarak tespit edildi (tablo 3, tablo 4).

PARAMETRELER	PATOLOJİ+(n:9)	PATOLOJİ-(n:53)	p
Yaş	57,4	55,6	0,406
Gravide	2,6	2,8	0,943
Parite	2,6	2,7	0,975
Menopoz sonrası geçen süre ortalaması (yıl)	11,5	8,3	0,186
Kullanım süresi (ay)	16,5	26,1	0,303
Endometrium kalınlığı (TV-USG/mm)	6,3	5,1	0,312
Toplam endometrium kalınlığı (SIS/mm)	5,4	3,9	0,171
Endometrial kistik alan (TV-USG/%)	22,2	13,2	0,607
Intrakaviter sıvı (TV-USG/%)	22,2	15,1	0,629
Homojen endometrium (TV-USG/%)	66,7	77,4	0,674
Heterojen endometrium (TV-USG/%)	33,3	22,6	0,674
Fokal asimetrik kalınlaşma (SIS/%)	33,3	13,2	0,151
Yer kaplayan lezyon (SIS/%)	33,3	3,8	0,019

Tablo 1. Endometrial patoloji saptanan ve saptanmayan gruplar arasında bulguların karşılaştırılması ve p değeri

	SIS(mm)	PATOLOJİ +	PATOLOJİ-	TOPLAM
Yer kaplayan	≥7,7	3	0	3
Lezyon var	<7,7	0	2	2
Toplam		3	2	5
Yer kaplayan	≥7,7	0	4	4
Lezyon yok	<7,7	6	47	53
Toplam		6	51	57
TOPLAM		9	53	62

Tablo 2. SIS te yer kaplayan lezyon varlığında patoloji saptanan ve saptanmayan hasta sayılarının karşılaştırılması, endometrial kalınlık için eşik değeri:7,7 mm (SIS:salin infüzyon sonografisi)

AJAN	TV-USG(mm)	PATOLOJİ +	PATOLOJİ-	TOPLAM
TAMOK-	≥8,5	1	4	5
SİFEN	<8,5	2	15	17
Toplam		3	19	22
ARİMİDEKS	≥8,5	2	1	3
	<8,5	4	33	37
Toplam		6	34	40
TOPLAM		9	53	62

Tablo 3. TV-USG'de endometrial kalınlık için eşik değeri 8,5 mm alındığında Tamoksifen ve arimideks grubunda patoloji saptanan ve saptanmayan hasta sayıları (TV-USG:transvajinal ultrasonografi)

AJAN	SIS(mm)	PATOLOJİ +	PATOLOJİ-	TOPLAM
TAMOK-	≥7,7	1	4	5
SİFEN	<7,7	2	15	17
Toplam		3	19	22
ARİMİDEKS	≥7,7	2	0	2
	<7,7	4	34	38
Toplam		6	34	40
TOPLAM		9	53	62

Tablo 4. SIS'te endometrial kalınlık için eşik değeri 7,7 mm alındığında Tamoksifen ve arimideks grubunda patoloji saptanan ve saptanmayan hasta sayıları (SIS:salin infüzyon sonografisi)

TARTIŞMA

Primer olarak PM hastalarda kullanılan arimidex'in aromataz etkisiyle endometriyumunu incelttiği, Tamoksifen'nin da östrojenik etkiyle endometriyumunu kalınlaştırdığı bilinmektedir. AI ile tedavi öncesi ve sonrası endometriyal kalınlıktaki azalma AI kullanılan hastaların daha ileri yaşta olması sebebiyle yaş ile ilişkili olabilir, ancak tedavi sonrası endometriyal kalınlıktaki azalma yağlı dokudaki aromataz aktivitesinin fazla olmasından ötürü yaş ile negatif ilişkili de olabilir [17,18]. Çalışmamızda Tamoksifen kullanan hastalarda arimideks kullanan hastalara göre TV-USG'deki endometriyum kalınlığı ve SIS'teki toplam endometriyum kalınlığı anlamlı olarak fazla bulunurken genel olarak endometrial polip olan ve olmayan hastalar arasında yaş ve endometriyal kalınlıkta anlamlı fark izlemedik. Arimideks grubunun genel yaş ve menapoz sonrası geçen süre ortalamasının daha ileri olmasına bağlı yaş itibariyle doğal gelişen atrofinin de arimideks grubunda endometriyal kalınlığın tamoksifene nazaran ince olmasında payı olabileceğini düşündük. PM meme kanseri olan ve Tamoksifen tedavisi

alan 247 hasta ile 98 kontrol hastasının karşılaştırıldığı bir çalışmada TV-USG'deki ortalama endometriyal kalınlığın 3 yıllık tedavi sonrası 3,5 mm'den 9,2 mm'ye çıktığı izlenmiştir (p<0,001) [17]. Tamoksifen kullanan, TV-USG'de endometriyal kalınlığı >10mm olan, meme kanseri PM 171 hastaya histeroskopi ve küretaj uygulanmış, 88 hastada Tamoksifen tedavisine devam edilmiş, 83 hastada da anastrozol tedavisine geçilmiş, altı aylık tedavi sonrasında anastrozol alan grupta endometriyal kalınlıkta azalmada anlamlı fark izlenmiş ve ortalama 3-4 mm incelmeye olmuştur (p<0,0001). Ancak bu azalmanın, tedavi öncesi kalınlığın fazla olması ve yapılan histeroskopi ve küretaj sonrası polip, hiperplazi gibi patolojik dokunun ortadan kaldırılması sonucu olabileceği düşünülmüştür [18]. Berliere ve ark. Tamoksifen kullanan 31 meme kanserli hastaya arimideks uyguladıklarında arimideks'in endometriyal kalınlığı azaltmadığı yönünde karar vermişlerdir [19]. Duffy ve ark. Tamoksifen ve anastrozol uyguladıkları PM hastalarda anastrozol grubunda 2 yıl içerisinde endometriyal kalınlık 5 mm'den 3 mm'ye düşerken Tamoksifen grubunda 3,2'den 7 mm'ye çıkmıştır [20]. Genel

olarak AI ile tedavinin endometriyal polip, kanama, akıntı gibi yan etkilere tamoksifene oranla daha az neden olacağı düşünülmektedir [21,22]. Çalışmamızda patolojik incelemede endometriyal polip saptama yüzdeleri birbirine yakın (Tamoksifen %13,6; arimideks %15; p=0,661) tespit edildi. Gerber ve ark. PM Tamoksifen tedavisi alan, kanama tarifleyen veya asemptomatik olan hastalarda anastrozol tedavisine geçmenin kanama ve endometriyal kalınlıkta azalma nedeniyle biyopsiyi azalttığı ve endometriyal patolojilerin tamoksifene bağlı artabileceği belirtmiştir [18]. Duffy ve ark. 285 PM meme kanserli hastaya Tamoksifen ve anastrazol tedavisi uygulanan 2 yıl içerisinde çoğunlukla polip olan endometriyal anormallikler izlemiş, anastrozol grubunda daha az olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı fark izlememiştir (p:0,14) [20]. Tamoksifen endometriyal kanser için risk teşkil ederken AI koruyucu da olabilir (OD:2,68) [23].

PM hastalarda endometriyal morfolojik görünüm ve intrakaviter sıvı varlığı endometriyal patoloji tanısında yardımcıdır [24], ancak intrakaviter sıvı patolojik bir belirteçten ziyade endometriyal malignitelerin takibinde prognostik olarak daha önemlidir [25]. Tamoksifen kullanan hastalarda TV-USG'de endometriyum görüntülenmesinde isviçre peyniri görünümü izlenebilir [26]. Tamoksifen kullanan hastalarda TV-USG endometriyum kalınlığını gerçeğinden kalın gösterebilir, ancak bu artış dilate kistik glandlara, ödematöz stroma ya da proximal myometriumdaki adenomyomatöz değişikliklere bağlı olabilir [27]. Endometriyuma uygulanacak SIS'in endometriyumla altta yatan myometriyumu ayırınada etkili olacağını düşünülmüştür [28]. SIS fokal intrakaviter lezyonların tanınmasına yardımcıdır ve ofis histeroskopiyle karşılaştırılabilecek derecede etkindir [29,30]. SIS ayrıca TV-USG ve körlemesine biopsi ile kaçabilen polipoid kitlelerin yakalanmasında etkilidir ve taramadaki duyarlılığı artırır [31,32]. Çalışmamızda TV-USG'nin patoloji saptama duyarlılığı %33, özgüllüğü %90, PPD'si %37, NPD'si %88 iken, SIS uygulandığında özgüllüğün %92'ye, PPD'nin %42'ye, NPD'nin %89'a çıktığını tespit ettik. Tamoksifen ve arimideks kullanan iki grup arasında intrakaviter sıvı varlığında (p:0,01), patoloji saptanan ve saptanmayan hastalar arasında ise yer kaplayan lezyon varlığında anlamlı fark izledik (p:0,019). Develioğlu ve ark. çalışmasında SIS yanlış pozitifliği azaltmış ve özgüllüğü arttırmıştır [33]. Fong TV-USG'nin özgüllüğünün SIS

ile birlikte kullanıldığında daha yüksek olduğunu göstermiştir [33,34]. PM endometriyal patolojisi olanlarda uterin arter doppler PI ve RI değerleri düşük olarak izlenmiştir, tahmini ön değeri olmakla birlikte evrensel kabul görmemiştir [35,36]. Benzer çalışmalarda tmx uterin arter RI ve PI değerlerinde düşüşe neden olduğu belirtilmişse de bu konuyla ilgili çalışmalar incelendiğinde sonuç olarak uterin arter doppler akımının tmx alan hastalarda endometriyal patoloji için prediktif bir değeri olmadığıdır [33]. Çalışmamızda da Tamoksifen/ arimideks kullanan grup arasında ve patoloji olan/olmayan grup arasında uterin arter RI ve PI değerlerinde anlamlı fark izlemedik.

Bir çok çalışmada TV-USG ile görüntülemeye endometriyal patolojileri öngörmek için eşik değeri genel olarak 5-10 mm arasında kullanılmıştır [13,32]. Düşük eşik değeri yüksek yanlış pozitifliğe, gereksiz ileri tetkiklere, daha yüksek eşik değerleri de önemli lezyonların gözden kaçmasına neden olmaktadır [37,38]. Çalışmamızda Tamoksifen kullanan hastalarda TV-USG'nin eşik değeri 8,5mm baz alındığında endometriyal polip saptanma da duyarlılığı %33, özgüllüğü %78, PPD'si %20, NPD'si %88, arimideks kullanan hastalarda ise duyarlılığı %33, özgüllüğü %97, PPD'si %66, NPD'si %89 olarak tespit edildi. İtonun asemptomatik hastalarda, Franchi'nin postmenopozal hastalarda yaptığı çalışmalarda eşik değeri olarak 9mm kullanılmış ve anlamlı spesifite, sensitivite değerleri elde edilmiştir [39,40]. Yine 9,5 mm eşik değerinin kullanıldığı postmenopozal-premenopozal meme kanserli tamoksifen tedavisi alan 60 asemptomatik hastayla yapılan bir çalışmada anlamlı %80 spesifite, %84 sensitivite elde edilmiş ve menopozal durumdan ve semptomlardan bağımsız olarak tamoksifen kullanan her kadın eşik değerinin 9-9,5 mm kullanılabileceği önerilmiştir [33]. Çalışmamızda hastalara medikal tedavi tarafımızca başlanmamıştır, 6 ay veya daha uzun süredir tedavi alan hastalar seçilmiştir, bu yüzden hastaların tedavi öncesindeki endometriyal değişiklikler bilinmediğinden tespit edilen endometriyal bulgu ve patolojilerin tedavi öncesinde mi yoksa tedavi süresince mi oluştuğu net değildir. Medikal tedavi almayan hastalar girişimsel işlem uygulanmasını istememiştir, bu yüzden kontrol grubu kurulamamıştır ve yine birçok hasta girişimsel işlemi reddetmiştir, hasta sayısı kısıtlı kalmıştır; bunlar çalışmamızın eksiklikleri arasında sayılabilir. TV-USG yanlış pozitifliğe, iatrojenik yaralanmalara neden

olabileceğinden taramada en iyi metot olmasa da tedavi öncesinde değerlendirmede uygun olabilir [17,41]. Çalışmamızda hastalar asemptomatik olmasına rağmen hem arimideks grubunda hem de Tamoksifen grubunda hiperplazi ya da malignite olmaksızın polipler saptandı. Endometriyal polip ile birlikte endometriyum kanseri görülme riski 4 kat artmış olduğundan semptomatik olsun ya da olmasın Tamoksifen ya da arimideks kullanan hastalara belirli aralıklarla tarama yapılmasının uygun olduğunu düşünüyoruz. Genel olarak Tamoksifen kullanıyor olsun ya da olmasın tüm kadınların yıllık muayene olması, hasta semptomatik ise endometriyum incelenmesi, sadece Tamoksifen alıyor diye endometriyal örnekleme ya da USG uygulanmaması önerilmektedir [13,42,43]. Amerikan Jinekoloji ve Pbstetri Derneği, Tamoksifen kullanan hastaların en az yılda bir yakın takip edilmesini, tarama testlerinin erken tanıyı sağlamadığını, pahalı ve invazif olduğu için rutin uygulanmamasını, daha iyi veriler elde edilinceye kadar Tamoksifen kullanımının 5 yıl ile sınırlandırılmasını; anormal kanama, lekelenme, lökore olursa araştırılmasını önermektedir [44].

SONUÇ

Tamoksifen kullanımı arimideks'e kıyasla endometriyal kalınlıkta artışa yol açmaktadır. Arimideks endometriyum kalınlığını azaltarak atrofiye neden oluyor gibi görünmektedir, ancak arimideks kullanan hastalarda da endometriyal polip saptanabildiğinden endometriyal hiperplazi ya da kanser tedavisinde kullanımı açısından daha ileri düzey çalışmalara ihtiyaç vardır. Tamoksifen ve arimideks kullanan hastalarda ilaç kullanımı ile ilişkili ya da ilişkisiz endometriyal patoloji gelişebilmektedir, bu yüzden hastalara asemptomatik olsa dahi en az yılda bir kez tarama önerilmelidir, TV-USG mutlaka uygulanmalı, şüpheli bulgularda ileri tetkikler planlanmalıdır. Eğer invazif bir işlem seçilecekse öncesinde SIS uygulanması faydalıdır. Taramalarda kullanılacak eşik değeri için 5-9 mm arasındaki değerler uygun gibi görünse de net bir değer belirlemek güçtür, ileri tetkikler için sadece eşik değeri değil, TV-USG ve SIS bulguları birarada değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Jordan V. The development of tamoxifen for breast cancer therapy: A tribute to the late Arthur Walpole. *Breast Cancer Res Treat* 1988;11:197-209.

2. Ward H. Antiestrogen therapy for breast cancer-A trial of tamoxifen at two dose levels. *Br Med J* 1973;1:13-14.

3. Jordan VC, Dix CJ, Ailen KE. The effectiveness of long term treatment in laboratory model for adjuvant hormone therapy of breast cancer. In: *Salman SE, Jones SE (ed). Adjuvant therapy of cancer. New York: Grune and Stratton; 1979. pp.19-24.*

4. Assikis V, Jordan V. Gynecologic effects of tamoxifen and the association with endometrial carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 1995;49:241-257.

5. Karaer ●, ●ruc S, Koyuncu F. Aromatase inhibitors: possible future applications. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:699-706.

6. Bulun S, Economos K, Miller D, Simpson E. CYP19 (aromatase cytochrome P450) gene expression in human malignant endometrial tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994; 79:1831-1834.

7. Lu ●, Nakamura J, Savinov A, et al. Expression of arara tase protein an d messen ger ribon ucleic acid in im epithelial cells and evidence of functional significance; locally produced estrogen in human breast cancers, *Enrj crinology* 137:3061-8, 1996.

8. Yamamoto T, Fukuoka M, Fujimoto Y, Kitawaki J, Nakakoshi M, Yoshihama M et al. Inhibitory effect of a new androstenedione derivative, 14 alpha-hydroxy-4-androstene-3,6,17-trione (14 alpha-●HAT) on aromatase activity of human uterine tumors. *Journal of Steroid Biochemistr.* 1990;36:517-521.

9. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, Philips K, Wells M, Pollard S et al. The ATAC adjuvant breast cancer trial in postmenopausal women: baseline endometrial subprotocol data. *Bjog.* 2003;110:1099-1106

10. Rose B, VanLe L, Bell J, Walker J, Lee R. A phase II trial of anastrozole in advanced recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2000;78:212-216

11. Burnett B, Amezcua C. Anastrozole, an aromatase inhibitor, and medroxyprogesterone acetate therapy in premenopausal obese women with endometrial cancer: a report of two cases successfully treated without hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2004;94:832-834.

12. Bulun S, Chen D, Lu M, Zhao H, Cheng Y, Demura M, et al. Aromatase excess in cancers of

breast, endometrium and ovary. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 Aug-Sep;106(1-5):81-9.

13. Creasman D. Uterus Adenokarsinomu. Ayhan A. *Klinik Jinekolojik Onkoloji*, 6. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2003;142-143.

14. Koss L, Schreiber K, Oberlander SG, et al. Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women. *Obstet Gynecol* 1984;64:1-11.

15. Chambers J, Chambers S. Endometrial sampling: When? Where? Why? With what? *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:28-39.

16. Bourne T, Campbell S, Steer C, et al. Detection of endometrial cancer by transvaginal sonography with color flow imaging and blood flow analysis: a preliminary report. *Gynecol Oncol* 1991;40:253-259.

17. Gerber B, Krause A, Heiner M, et al. Effects of adjuvant tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvag. ultrasound. *J Clin Oncol* 2000;18:3464-3470.

18. Gerber B, Krause A, Reimer T, Mylonas I, Makovitzky J, Kundt G et al. Anastrozole versus Tamoxifen Treatment in postmenopausal Women with Endocrine-Responsive Breast Cancer and Tamoxifen-Induced Endometrial Pathology; *Clin Cancer Res* 2006;February15;12(4)

19. Berliere M, Galant C, Charles A, Brichard V, Pilette P, Donnez J. Endometrial evaluation is a very important tool in the management of breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2002;38:S67-8.

20. Duffy S, Jackson T, Lansdown M, Philips K, Wells M, Pollard S et al. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: first results of the endometrial sub-protocol following 2 years of treatment; *Hum Reprod.* 2006 feb; 21(2):545-53

21. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365:60-2.

22. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003;98:1802-10.

23. Duffy S, Greenwood M. The endometrial cancer data from the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone

or in Combination) trial indicates a protective effect of anastrozole (Arimidex) upon the endometrium. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82:29.

24. Weber G, Merz E, Bahlmann F, Rosch B. Evaluation of different transvaginal sonographic diagnostic parameters in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:265-70.

25. Dijkhuizen F, Brodmann HAM, Oddens B, Roumen R, Coebergh J, Heintz A. Transvaginal ultrasonography and endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Maturitas* 1996;25:45-50.

26. Goldstein SR. Postmenopausal endometrial fluid collections revisited: look at the doughnut rather than the hole. *Obstet Gynecol* 1994;83:738-40.

27. Goldstein SR. Unusual ultrasonographic appearance of the uterus in patients receiving tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:447-51.

28. Mourits M, Van der Zee A, Willemse P, Ten Hoor K, Hollema H, De Vries EGE. Discrepancy between ultrasonography and hysteroscopy and histology of endometrium in postmenopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1999; 73:21-6.

29. Ballard P, Tetlow R, Richmond I, Killick S, Purdie DW. Errors in the measurement of endometrial depth using transvaginal sonography in postmenopausal women on tamoxifen: random error is reduced using saline instillation sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:321-6

30. Brown S, Coddington CC, Schnorr J, Toner JP, Gibbons W, Lehninger S. valuation of outpatient hysteroscopy, saline infusion hysterosonography, and hysterosalpingography in infertile women: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 2000;74:1029-34.

31. Schwartz L, Snyder J, Horan C, Porges R, Nachtigall L, Goldstein S. The use of transvaginal ultrasound and saline infusion sonohysterography for the evaluation of asymptomatic postmenopausal breast cancer patients on tamoxifen. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:48-53.

32. Timmerman D, Deprest J, Bourne T, Van den Berghe I, Collins WP, Vergote I. A randomized trial on the use of ultrasonography or office hysteroscopy for endometrial assessment in postmenopausal patients with breast cancer who were treated with tamoxifen. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:62-70

33. Develioglu O, Omak M, Bilgin T, Esmer A, Tüfekçi M. The endometrium in asymptomatic breast cancer

patients on tamoxifen: value of transvaginal ultrasonography with saline infusion and doppler flow. *Gynecologic Oncology* 2004; 93:328-335.

34. Fong K, Kung R, Lytwyn A, Trudeau M, Chapman W, Nugent P, et al. Endometrial evaluation with transvaginal US and hysterosonography in asymptomatic postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen. *Radiology* 2001; 220:765-73.

35. Bourne T, Campbell S, Whitehead M, Royston P, Steer C, Collins W. Detection of endometrial cancer in postmenopausal women by transvaginal ultrasonography and colour flow imaging. *Br Med J* 1990;301:369

36. Sladkevicius P, Valentin L, Marsa 'l K. Endometrial thickness and Doppler velocimetry of the uterine arteries as discriminators of endometrial status in women with postmenopausal bleeding: a comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:722-8

37. Pepper J, Oyesanya O, Dewart P, Howell A, Seif M. Indices of differential endometrial: myometrial growth may be used to improve the reliability of detecting endometrial neoplasia in women on tamoxifen. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:408-11.

38. Strauss H, Wolters M, Methfessel G, Buchmann J, Koelbl H. Significance of endovaginal ultrasonography in assessing tamoxifen-associated changes of the endometrium. A prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:697-701.

39. Franchi M, Ghezzi F, Donadello N, Zanaboni F, Beretta P, Bolis P. Endometrial thickness in tmx-treated patients: an independent predictor of endometrial disease. *Obstet Gynecol* 1999;93:1004-8.

40. Ito T, Katagiri C, Murata Y, Hamazoe R, Morita K. Indication for histological examination of endometrium in breast carcinoma patients receiving tamoxifen therapy. *J Obstet Gynaecol Res* 2001;27(3):141-5.

41. Duffy S, Jackson T, Lansdown M et al. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial: baseline endometrial sub-protocol data on the effectiveness of transvaginal ultrasonography and diagnostic hysteroscopy. *Hum Reprod* 2005; 20:294-301.

42. Creasman D. Uterus Adenokarsinomu. Ayhan A. *Klinik Jinekolojik Onkoloji*, 6. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2003;139-140

43. Berek S. Uterus Kanseri. Erk A, Berek & Novak *Jinekoloji*, 13. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002; 1145-1146.

44. Gomel V. Uterus Kanseri. Attar E. Gomel'in *Jinekolojisi*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2007; 155-156

Not: Bu çalışma 2012 Mayıs ayında onaylanmış olan uzmanlık tezinden uyarlanmıştır, etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmada herhangi bir sponsor kullanılmamıştır. Çalışmamız prospektif bir çalışmanın tanısai doğruluğu açısından STARD (standards for the reporting of diagnostic accuracy studies) beyanatına uygundur.

Uterusun Mezenşimal Tümörlerinde Cd 117 Ekspresyonu

Tümay ÖZGÜR*, Sema ÖZUYSAL**

Tümay Özgür, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji ABD

Sema Özuysal, Prof. Dr. Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji ABD

Özet

Amaç: Çalışmamızda uterusun çeşitli benign ve malign mezenşimal tümör gruplarında CD 117'nin immunohistokimyasal ekspresyonu, ile bu ekspresyonun tümör tipleri ve morfolojik özellikleri ile ilişkisini ve mezenşimal tümörlerin ayırıcı tanısındaki rolünü araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Uterus kaynaklı 12 leiomyosarkoma (LMS); 8 düşük gradeli endometrial stromal sarkoma (DGESS), 4 atipik leiomyoma (ALM), 31 sellüler leiomyoma (SLM) ile 9 klasik leiomyoma (KLM) olgusunun parafin bloklarından yapılan kesitlere, immunohistokimyasal (İHK) yöntemle CD 117 boyanması uygulandı. Sonrasında %10 ve daha fazla orandaki tümöral hücrede immün reaktivite saptanması, pozitif olarak değerlendirildi. Boyanma yoğunluğu +1 - +3 arasında; boyanma yaygınlığı ise fokal (%10-30), orta derecede (%30-60) ve diffüz (>%60) olarak derecelendirildi. İstatistiksel olarak Fisher'in kesin ki-kare testi ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanıldı.

Bulgular: 12 LMS olgusunun 11 i (%91.7), 8 ESS olgusunun 7 si (%87.5), 31 SLM'nin 27 si (%87); 4 ALM ve 9 KLM'nin tamamında (%100) pozitif boyanma izlendi. Kalan 6 olguda ekspresyon gözlenmedi. Boyanma dağılımı 19 olguda %30 un altında, 20 olguda %30-60, 19 olguda %60 in üzerinde idi.

Sonuç: Uterusun mezenşimal tümörlerinde farklı boyanma yoğunluğu ve dağılımı gösteren, yüksek oranda CD 117 ekspresyonu saptadık. İncelenen tümör tipleri ve morfolojik özellikleri arasında CD 117 ekspresyonu açısından anlamlı farklılık gözlemedik. İHK boyama yöntemleri ile CD 117 ekspresyonunun saptanması, bu proteinle ilişkili gen mutasyonunun varlığını tam olarak ifade etmemektedir. Bu çalışmaların moleküler patoloji yöntemiyle desteklenmesi ve CD 117 ekspresyonuna yol açan genetik mekanizmaların ortaya çıkarılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: CD 117, immunohistokimya, uterus, mezenşimal tümör

İletişim Bilgileri:

İlgili Doktor: Tümay ÖZGÜR, Yrd. Doç. Dr.

Yazışma Adresi: Mustafa Kemal University, Tıp Fakültesi, Patoloji Bölümü,

31100, Serinyol, Antakya, Hatay, Türkiye

E-mail: ozgurtumay@yahoo.com

Tlf: +90 326 2291000 Cep Tlf: +90 505 2293261

Fax: +90 326 2455654

Abstract

Cd 117 Expression in Uterin Mesenchymal Tumors

Aim: The aim of this study was to search the expression of CD 117 in different groups of benign and malignant uterin mesenchymal tumors and its relation with tumor types, morphologic properties and its role in differential diagnosis.

Materials and Method: Histologic sections of paraffin blocks of 12 uterin leiomyosarcomas (LMS), 8 low grade endometrial stromal sarcomas (LGESS), 4 atypical leiomyomas (ALM), 31 cellular leiomyomas (CLM) and 9 classic leiomyomas were immunostained with CD117 antibody. Individual tumors were considered positive if more than 10% of the cells comprising the neoplasm displayed immunoreactive staining. Staining intensity was graded +1 to +3 and distribution as focal (10-30%), intermediate (30-60%) and diffuse (>60%).

Results: Positive immunostaining was obtained in 11(91.7%) of the 12 LMS, 7 (87.5%) of the ESS, 27 (87%) of 31 CLM and all of the 4 ALM and 9 (100%) classic leiomyoma. C-KIT expression was not detected in 6 cases. The distribution of immunohistochemical staining was focal (30%) in 19 cases, intermediate (30-60%) in 20 cases and diffuse (>60%) in 19 cases.

Conclusion: We determined high CD 117 expression with different staining distribution and density in uterin mesenchymal tumors. We did not observe meaningful differences between tumor types and morphologic properties. Obtaining the immunohistochemical CD 117 expression does not prove the genetic mutation related with this protein. These studies should be supported by molecular pathologic techniques and the genetic mechanisms that result with CD 117 expression should be discovered.

Keywords: CD 117, immunohistochemistry, uterus, mesenchymal tumor

Giriş

Uterusun mezenşimal tümörleri düz kas, çizgili kas, damar dokusu periferik sinir ve diğer mezenşimal dokulardan kaynaklanabilir. Düz kas tümörleri bu grup içerisinde en

sık görülenleridir. Pür mezenşimal tümörlerin yanı sıra, epitelyal ve mezenşimal elemanların kombinasyonundan oluşan mikst tümörlere de rastlanır (1,2). Sarkomalar (malign mezenşimal tümörler), uterus tümörlerinin % 2-3 kadarını oluşturur (1,3,4,5). CD 117, insan genomunda 4q11-12 kromozomunda yer alan c-kit protoonkogeni tarafından kodlanan bir proteindir (6-8). CD 117, c-kit protoonkogeninde mutasyonlara yol açan spesifik transmembran tirozinkinaz reseptörü, insanda CD 117 reseptörünün (KİT) epitopudur (7,8). CD117 proteininin ekspresyonu, megakaryositler, meme epitel hücreleri, hiperplastik ve proliferatif endometrial hücreler ve interstisyel Cajal hücreleri gibi farklı hücre tiplerinde tespit edilmiştir (7,9-12). KİT, seminomalar, akut myeloblastik lösemiler, malign fibröz histiositomalar, nöroendokrin akciğer tümörleri, mast hücre lösemileri ve yumuşak doku sarkomalarının büyük bir kısmında mutasyonlarına rastlanmaktadır(7,12,13).

Uterus sarkomalarının hemen tamamı kötü prognozlidir, kemoterapiye ve radyoterapiye dirençlidirler (4). Uterusun malign mezenkimal tümörlerinde cerrahi tedavi primer metottur, ancak metastatik tümörlerde ve rezeksiyon sağlanamayan olgularda alternatif tedavi seçenekleri aranmaktadır (14). Gastrointestinal stromal tümörlerde (GİST) olduğu gibi, uterin sarkomalarda da pek çok kemoterapötik ajan denenmiştir (4). Bu yüzden uterus sarkomalarının tedavi yönetiminde yeni moleküllerin tespiti hedeflenmiştir. Normal uterus dokusunda KİT varlığı ve GİST'lerle benzer histolojik özelliklere sahip olmaları nedeniyle, uterus kaynaklı sarkomalarda da benzer bir c-kit ekspresyon paterninin olabileceği düşünülmüş ve bu tümörlerin tedavisinde de, tirozinkinaz inhibitörlerinin kullanılabilme olasılığı gündeme gelmiştir (7) ve 'imatinib mesylat' ın GİST'lere benzer şekilde, uterin sarkomalarda da potansiyel bir tedavi ajanı olabileceği düşünülmüştür (7,12,15)

İmmünohistokimyasal (İHK) çalışmalar bu tümörlerde CD 117 ekspresyonunun varlığını belirlemede, malign özellikteki mezenkimal tümörleri benign olanlardan ayırmada yararlı olabilir.Uterusun mezenkimal tümörlerinde CD 117 ekspresyonu ile ilgili olarak kaynaklarda yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, uterusun çeşitli benign ve malign mezenşimal tümör gruplarında CD 117'nin immünohistokimyasal ekspresyonu; bu ekspresyonun tümör tipleri ve morfolojik özellikleri ile ilişkisi ve mezenşimal tümörlerin ayırıcı tanısındaki rolü araştırılacaktır.

Gereç Ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilimdalı Laboratuvarının, 1996-2007 yılları arasındaki arşivi tarandı ve total abdominal histerektomi materyallerinde, uterus kaynaklı malign mezenkimal tümör tanısı almış 21 olgu belirlendi. Bu olgular; 12 leiomyosarkoma (LMS), 1 Yüksek Gradeli Endometrial Stromal Sarkom (YGESS) ve 8 Düşük Gradeli Endometrial Stromal Sarkom (DGESS) dan oluşmaktaydı. Ayrıca yine bu yıllar arasında tanı alan 4 Atipik Leiomyoma (ALM), 31 Sellüler Leiomyoma (SLM) olgusu ile, rastgele seçilen 9 Klasik Leiomyoma (KLM) olgusu çalışma kapsamına alındı. YGESS olgusu istatistiksel anlam ifade etmeyeceği için çalışma dışı bırakıldı. Tüm olguların Hematoksilen-Eozin (H.E.) boyalı kesitleri ile, histokimyasal ve immünohistokimyasal boyama yapılmış kesitleri tanı, histolojik grade ve tümör tipi açısından yeniden değerlendirildi. H.E ile boyalı kesitlerin incelenmesinde, tümörü temsil eden en iyi preparat seçildi ve bu preparatın patoloji arşivindeki parafin bloğundan yapılan 3-4 mikrometrelik kesitler deparafinize edildikten sonra değişik derecelerdeki alkollerde rehidrate edildi, mikrodalgada antijen tutulma metodu uygulandı. Ardından Streptoavidin-Biotin yöntemi ile monoklonal CD 117 (predilüe 7 ml.'lik Novocastra, Leica Biosystems, Newcastle, UK) immünohistokimyasal boyaması uygulandı. Pozitif kontrol preparatı olarak daha önce GİST tanısı almış olgulardan birine ait bir preparat seçildi ve çalışma olgularına ait preparatlarla eş zamanlı olarak boyandı. İmmünreaktivitenin belirlenmesinde, hücre sitoplazmalarında altın sarısı boyanma temel alındı. Tümöral dokuda immün reaktivite gösteren %10 ve daha fazla oranda hücrenin bulunması, pozitif boyanma olarak kabul edildi (12,15).

İmmünohistokimyasal boyanmanın yoğunluğu ve yaygınlığı semi-kantitatif metod ile değerlendirildi (12, 15). Boyanma yoğunluğuna göre olgular +1 - +3 arasında üç grupta toplandı (12,15). Boyanma yaygınlığı ise fokal (10-30%), orta derecede (30-60%) ve diffüz (60% üzeri) olarak sınıflandırıldı (12, 15).

İstatistiksel Analiz

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi SPSS for Windows Ver. 11.0 istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik veriler, sıklık ve yüzde olarak (n, %) sunuldu. İstatistiksel karşılaştırmada Fisher'in Kesin ki-kare testi, Pearson ki-kare testi ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışma kapsamına 64 olgu alındı. Olguların 9'u (%14.1) KLM, 31'i (%48.4) SLM, 4'ü (%6.3) ALM, 12'si (%18.7) LMS, 8'i (%12.5) de DGESS olgularından oluşmaktaydı. Olguların %90,6'sında (n=58) pozitif boyanma, %9,4'ünde (n=6) negatif boyanma saptandı. Pozitif boyanan olguların %32,8'i (n=19) %30'dan az; %34,4'i (n=20) %30-60 arasında, %32,8'i (n=19) %60 üzeri yaygınlıkta boyandı. Boyanma yoğunluğu %44,8 (n=26) olguda +1; %48,3 (n=28) olguda +2; %6,9 (n=4) olguda +3 idi (Tablo 1).

Tümör Tipi	n	%
Leiomyoma	9	14,1
Sellüler Leiomyoma	31	48,4
Atipik Leiomyoma	4	6,3
Leiomyosarkoma	12	18,7
Endometrial stromal sarkoma	8	12,5
Boyanma Dağılımı	n	%
%30<	19	32,8
%30-60	20	34,4
%60>	19	32,8
Boyanma Yoğunluğu	n	%
+ 1	26	44,8
+ 2	28	48,3
+ 3	4	6,9
Pozitiflik	n	%
Pozitif	58	0,6
Negatif	6	9,4

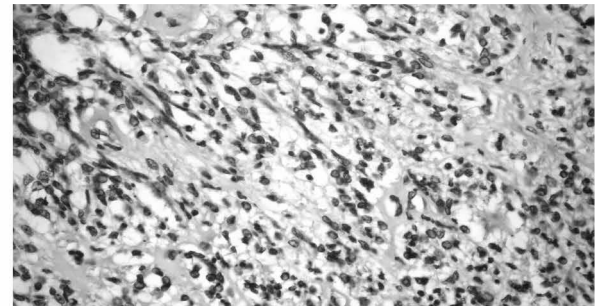
TABLO 1. Çalışma kapsamına alınan olgu grupları, boyanma dağılımları, yoğunlukları ile pozitiflik sayı ve oranları

Uterusta mezenşimal tümörü olan 64 olgunun 20'si (%31.2) malign, 44'ü (%68,8) benign idi. Malign olan olguların %90'ı (n=18) pozitif boyanırken, benign olan olguların %90,9'u (n=40) pozitif boyanmıştı. Benign ve malign olgular arasında pozitif boyanma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=1.000) (Tablo 2).

		MALIGN (n)	BENIGN (n)	p- değeri
Pozitiflik	(+)	18	40	1,000
	(-)	2	4	
Boyanma yaygınlığı	<%30	4	15	0,166
	%30-60	5	15	
	>%60	9	10	
Boyanma yoğunluğu	+1	5	21	0,434
	+2	10	18	
	+3	3	1	

TABLO 2. Malign ve benign olguların pozitif boyanma, boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması

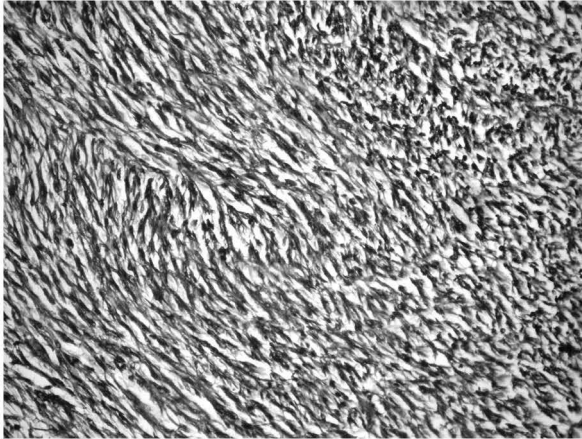
Boyanma yaygınlığı açısından değerlendirildiğinde malign olguların %22,2'sinin (n=4), benign olguların %37,5'inin (n=15) boyanma yaygınlığı %30'un altında iken, malign olguların %50'sinde (n=9), benign olguların %25'inde (n=10) boyanma yaygınlığının %60'ın üzerinde olduğu gözlemlendi. Benign ve malign olguların pozitif boyanma yaygınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,166). Boyanma yoğunluğu açısından değerlendirildiğinde malign olan olguların %27,8'inin +1, %55,5'inin +2, %16,7'sinin +3 olduğu; benign olguların %52,1'in +1, %45'in +2, %2,2'sinin +3 boyanma yoğunluğuna sahip olduğu görüldü. Boyanma yoğunluklarına göre benign ve malign olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,434). Çalışmamızda 44 benign olgunun 9'u KLM, 35'i SLM ve ALM'dan oluşmaktaydı. KLM olgularının %22,5'i (n=9) pozitif boyanırken, SLM ve ALM olgularının %77,5'i (n=31) pozitif boyanma gösterdi. KLM'lar ile SLM ve ALM'lar arasında pozitif boyanma dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p= 0,566). KLM'ların %33,6'sı (n=3), SLM ve ALM'ların %38,7'si (n=12) %30'un altında boyanırken, %60 üzerinde boyanma yaygınlığı KLM'ların %11'i (n=1), SLM ve ALM'ların %29'unda (n=9) tespit edilmiştir. Boyanma yaygınlığına göre KLM'lar ile SLM ve ALM'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. (p=0,979). KLM'ların %77,8'i (n=7) +1, %22,2'si (n=2) +2 yoğunlukta boyanırken; +3 yoğunlukta boyanma hiçbir olguda gözlenmemiştir. SLM ve ALM'ların %45,2'si (n=14) +1; %51,6'sı (n=16) +2; %3,2'si (n=1) +3 yoğunlukta boyanmıştır. İstatistiksel olarak KLM'lar ile SLM ve ALM'lar arasında boyanma yoğunluğu açısından anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,448). Toplam 9 KLM olgusu %100 (n=9) pozitif boyanırken, 31 SLM olgusunun %87,1'si (n=27) pozitif boyanmıştır. SLM'lar ile KLM'lar arasında pozitif boyanma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,557) (Resim 1).



Resim 1. CD 117 ile negatif boyanan sellüler leiomyoma olgularından birinin mikroskopik görüntüsü (X200).

KLM'ların %33.3'ü (n=3), SLM'ların %40.7'si (n=11) %30'dan az yaygınlıkta boyanmıştır. %30-60 yaygınlıkta boyanma, KLM'larda %55.6 (n=5), SLM'larda %29.6 (n=8) idi. %60 üzeri yaygınlıkta boyanma, KLM'larda %11.1 (n=1), SLM'larda %29.6(n=8) olguda saptanmıştır. KLM'lar ile SLM'lar arasında boyanma yaygınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p=0.975). SLM'ların %44.4'ü (n=12) +1 yoğunlukta, %51.9'u (n=14) +2 yoğunlukta, %3.7 (n=1)'si +3 yoğunlukta boyanmıştır. KLM'ların %77.8'i (n=7) +1, %22.2'si (n=2) +2 yoğunlukta boyanmıştır. + 3 yoğunlukta boyanma hiçbir olguda saptanmamıştır. Boyanma yoğunluğuna göre KLM'lar ile SLM olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.441).

Çalışmamızdaki 12 LMS olgusunun 11'i (%91.7), 8 ESS olgusunun 7'si (%87.5) pozitif boyanmıştır. LMS'lar ile ESS olguları arasında, istatistiksel olarak pozitif boyanma oranı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=1.000). LMS olgularında %9.1 (n=1) olguda %30, %27.3 (n=3) olguda %30-60, %63.6 (n=7) olguda %60 üzeri yaygınlıkta boyanma izlenirken; ESS olgularının %42.9'unda (n=4) %30, %28.6'ında (n=2) %30-60, %28.6'sında (n=2) %60 üzeri yaygınlıkta boyanma tespit edilmiştir. LMS'lar ile ESS'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.669)(Resim 2).



Resim 2. +3 yoğunlukta boyanan leiomyosarkomalı bir olgunun mikroskopik görünümü (X200).

LMS'larda +1 yoğunlukta boyanan %9,1 (n=1), +2 yoğunlukta boyanan %72.7 (n=8), +3 yoğunlukta boyanan %18.2 (n=2) olgu bulunurken, ESS'larda +1 boyanan %57.1 (n=4), +2 boyanan %28.6 (n=2), +3 boyanan %14.3 (n=1) olgu saptanmıştır. LMS'lar ile ESS'lar arasında, boyanma yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,277).

Toplam 31 SLM olgusunun 27'si (%87.7), 4 ALM olgusunun tümü (%100) pozitif boyanmıştır. İstatistiksel olarak SLM'lar ile ALM'lar arasında, pozitif boyanma oranı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=1.000).

SLM'ların %40.7'si (n=11) %30; %29.6'sı (n=8) %30-60; %29.6'sı (n=8) %60 üzeri yaygınlıkta boyanmıştır. ALM olgularının %25'i (n=1) %30; %50.5' i (n=2) %30-60; %25.0'i (n=1) %60 üzeri yaygınlıkta boyanmıştır. İstatistiksel olarak SLM ve ALM'lar arasında, boyanma yaygınlığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=1.00).

SLM olgularında +1 yoğunlukta boyanma %44.4 (n=12); + 2 yoğunlukta boyanma %51.9 (n=14); +3 yoğunlukta boyanma %3.7 (n=1) dir. ALM'larda +1 boyanma %50 (n=2); +2 boyanma %50 (n=2) dir. +3 yoğunlukta boyanma saptanmamıştır. SLM'lar ile ALM'lar arasında, boyanma yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=1.000).

Çalışmamızda 9 KLM olgusunun tamamı (%100) ve 4 ALM olgusunun tamamı (%100) pozitif boyanmıştır. KLM'lar ile ALM'lar arasında, pozitif boyanma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.530). KLM'ların %33.3'ü (n=3) %30; %55.6'sı (n=5) %30-60; %11.1'i (n=1) %60 üzeri yaygınlıkta boyanırken, ALM'ların %25'i (n=1) %30; %50,0' ı (n=2) %30-60; %25'i (n=1) %60 üzeri yaygınlıkta boyanmıştır. İstatistiksel olarak KLM'lar ile ALM'lar arasında, boyanma yaygınlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=1.000). KLM'larda +1 yoğunlukta boyanma %77.8 (n=7) iken; ALM'larda %22.2 (n=2) dir. KLM'larda 2 olgu (%50), ALM'larda 2 olgu (%50) +2 yoğunlukta boyanma göstermiştir. Her iki grupta da +3 yoğunlukta boyanma saptanmamıştır.

Tartışma ve Sonuç:

Uterusun mezenşimal tümörleri düz kas, çizgili kas, damar dokusu, periferik sinir ve diğer mezenşimal dokulardan kaynaklanabilir. Düz kas tümörleri bu grup içerisinde en sık görülenleridir (1,2). Malign mezenşimal tümörler uterus tümörlerinin %2-3 kadaranı oluşturur (1,3,4,5). Ancak uterus kökenli malignitelere bağlı ölümlerin %25 'inden sorumlu tutulmaktadır. Uterus sarkomalarında prognozun kötü olması ve etkili tedavi modalitelerinin eksikliği, araştırmacıları yeni tedavi yöntemleri bulmaya itmiştir. Normal uterus dokusunda KİT reseptörünün varlığı ve uterustan kaynaklanan mezenşimal tümörlerin GİST'lerle morfolojik benzerliklerinin

bulunması nedeniyle, CD 117 ekspresyon paterninin uterin sarkomalarda da gözlenebileceği düşünülmüş ve tirozinkinaz inhibitörlerinin bu tümörlerin tedavisinde de kullanılabilme olasılığı gündeme gelmiştir. İmatinib mesylat selektif olarak PDGFRB (Platelet derived growth factor receptor beta), ABL ve KİT kinazları inhibe eden adenozin trifosfat analogu olan küçük bir moleküldür. Bu yeni grup ilaç, konvansiyel kemoterapiye göre daha etkindir ve toksisitesi daha azdır (16).

Şimdiye kadar uterus mezenşimal tümörlerinde c-kit ekspresyonunu araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda 12 LMS olgusunun 11'i (%91.7), 8 ESS olgusunun 7'si (%87.5) CD 117 ile pozitif; 4 ALM ile 9 KLM'nin tamamı (%100) CD 117 ile pozitif boyanma gösterdi. 31 (SLM) sellüler leiomyomanın 27'sinde (%87.1) CD 117 ekspresyonu izlendi. Uterus sarkomalarında c-kit ekspresyon insidansını değerlendirmek amacıyla Leath ve ark.ları tarafından 11 hastalık bir seride çalışma yapıldı. Histolojik subtipler; 5 karsinosarkoma, 3 LMS ve 3 ESS'dan oluşmaktaydı. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak olguların tamamında pozitif immün boyanma tespit edildi. 5 olguda orta dereceli yoğunlukta, 5 olguda kuvvetli, 2 olguda zayıf yoğunlukta boyanma saptandı. Bu çalışmada histolojik alt grup fark etmeksizin uterin sarkomalarda c-kit varlığı gösterilmiştir. (5).

Çalışmamıza benzer şekilde, Wang ve ark.ları 16 LMS ve 14 ESS sarkoma olgusu ile 8 KLM olgusunda CD 117 ekspresyonunu araştırmış; 16 LMS'nin 12'sinde (%75) c-kit pozitifliği saptamıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak 8 KLM'nin hiçbirinde c-kit ekspresyonu mevcut değildir ve 11 DGESS'nin 3'ünde c-kit ekspresyonu izlenmiştir (7). Benign uterus düz kas tümörlerinin bazı tipleri sellüler atipi yada mitotik aktivite gösterebilir ve bu özellikler benign neoplazmaları malignlerden ayırmada güçlük yaratabilir. Wang ve ark.ları (7) çalışmalarında c-kit'in aynı zamanda LMS'ları benign düz kas tümörlerinden ayırmada potensiyel bir ajan olabileceğini göstermişlerdir. Ancak bizim çalışmamızda böyle bir ayırım yapmak mümkün olmadı, hem benign hem de malign gruplarımızda pozitif boyanma elde edildi ve istatistiksel olarak anlam teşkil etmedi. Erdoğan ve ark.'larının çalışmalarında; 12 malign mikst müllerian tümör (MMMT), 14 LMS, 8 ESS, 2 adenosarkoma, 12 leiomyomadan oluşan toplam 48 olguda c-kit ekspresyonu araştırılmıştır. CD 117; 12 MMMT'nin 10 (%83), 14 LMS'nin 10 (%71), 8 ESS'nin 6 (%75), 10 leiomyomanın 1'inde (%10) pozitif saptan-

mıştır. Sonuçta; bizim çalışmamızla uyumlu olarak uterin sarkomaların kayda değer bir kısmında c-kit immün reaktivitesi gözlenirken benign olgularda boyanma izlenmemiştir (12). Serrano ve ark. ları, 18 olguluk serilerinde yaptıkları çalışmada uterin LMS olgularının tamamında negatif boyanma saptamışlardır. Bu da LMS lerdeki CD 117 reseptör ekspresyonunun varlığının kesin olmadığını düşündürmüştür. Ayrıca çalışmalarında Western blot ve immün presipitasyon yöntemiyle c-kit ve PDGFRB mutasyonu olmadan KİT de fosforilasyon olmadığını göstermişlerdir ve yeni tedavi yöntemleri için daha kombine yaklaşımlar gerektiğini savunmuşlardır (17).

Başka bir çalışmada Özçelik ve ark.ları uterus LMS larındaki c-kit pozitifliğini araştırmışlar ve bu durumun bcl-2 ile olan ilişkisini tespit etmeyi amaçlamışlardır (18). 10 LMS ve 10 KLM olgusunda, c-kit ve bcl-2 antikorları incelenmiş; c-kit'in boyanma yoğunluğu ve yaygınlığı yöntem olarak bizim çalışmamızdaki gibi değerlendirilmiştir. LMS ve KLM'larda c-kit pozitifliği sırasıyla 6(%60) ve 1(%10) olarak tespit edilmiştir. Sonuçta LMS lerde anlamlı bir c-kit pozitifliği tespit edilmiş olmasına rağmen bu durumun bcl-2 ile anlamlı ilişkisi bulunmamıştır. Ancak bu çalışmadaki olgu sayısı yetersizdir.

Bizim çalışmamızdan farklı olarak Zafra-kas ve ark.ları primer uterin sarkomda CD117 ekspresyonunu araştırmışlar ve tümörlerin çoğunda KIT ekspresyonunun zayıf olduğunu tespit etmişlerdir.(19) Caudell ve ark.ları tarafından değişik uterin sarkoma gruplarında imatinib mesylatın inhibe ettiği değişik tirozin kinazları araştırmak amacıyla bir çalışma planlanmıştır. Bu çalışmada 8 ESS, 5 LMS, 4 YGESS ve 21 MMMT'de c-kit, abl ve PDGFRB antikorları araştırılmıştır. CD 117 ekspresyonunu değerlendirme yöntemi bizim çalışmamızda olduğu gibidir. ESS ve YGESS olgularında birer adet pozitif boyanma gözlenirken, LMS ve MMMT olgularının hiçbirinde boyanma izlenmemiştir (20). Oliva ve ark. ları ESS'lar ile uterusun düz kas tümörlerinde ayırıcı tanı zorlukları nedeniyle uterus mezenşimal tümörlerinde yol gösterecek immünohistokimyasal belirleyicileri araştırmışlardır. Toplam 10 KLM, 9 SLM, 9 epiteloid düz kas tümörü, 9 LMS, 10 endometrial stromal nodül, 8 ESS ve 7 seks kord tümörlerine benzer uterus tümörü çalışma kapsamına alınmıştır ve CD 117, tüm sarkoma olgularında negatif boyanmıştır. Sonuçta CD 117'nin, uterus düz kas tümörleri ve stromal tümörleri arasındaki ayırıcı tanı rolü olmadığı saptanmıştır. Biz de çalışmamızda ESS ve LMS'lar arasındaki boyanma patern farklılığını araştırdık ve

benzer şekilde anlamlı bir sonuca varamadık (21). Kaynaklarda yapılan değişik çalışmalarda, CD 117 ekspresyon paternleri ile ilgili sonuçların çelişkili olduğu görülmektedir. Bazı çalışmalarda malign tümörlerde benign tümörlere göre daha yüksek bir boyanma oranı saptanmış olmakla birlikte (7,12,18); bazılarında malign tümörlerdeki ekspresyon tamamen negatif olarak bildirilmiştir (21-23). Biz de çalışmamızda, uterusun mezenşimal tümörlerinde farklı boyanma yoğunluğu ve dağılımı gösteren, yüksek oranda CD 117 ekspresyonunun varlığını saptadık. Ancak ekspresyon paternleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde benign ve malign olgular arasında ya da endometrial stromal tümörler ile düz adele tümörleri arasında, anlamlı bir farklılık saptamadık. Bu veriler, CD 117 ekspresyonunun, uterusun mezenşimal tümörlerinin ayırıcı tanısında yararlı olmadığını düşündürmektedir. Ancak tümörün barsak ya da uterus kökenli olduğunu belirlemenin güç olduğu ileri evre olgularda, CD 117'nin GIST'ler için spesifik olmadığı ve uterus kaynaklı mezenşimal tümörlerde de CD 117 ekspresyonunun gözlemlenebileceği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklarda, CD 117 ekspresyonu ile ilgili sonuçların çelişkili olma sebeplerinden biri, İHK boyama metodlarının farklılığı olabilir. Lucas ve ark.ları (24) c-KİT boyamasının sadece antikora değil, dilüsyona da bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Anti-KİT antikor türünün farklılığı, metod, primer antikor, inkübasyon süresi, antijen geri alım yolunun farklılığı; CD 117 boyamasının sonuçları arasındaki uyumsuzluğun sebepleri olabilir. Ayrıca CD117 ekspresyonunun pozitif kabul edildiği değerler çeşitli makalelerde farklılık göstermektedir. Standart bir boyama ve değerlendirme yönteminin kabul edilmesi, elde edilen sonuçların yorumlanmasını kolaylaştırır. Tespit edilen sonuçlarda etnik köken bir başka faktör olabilir. C-kit gen anormalliklerinin sıklığı farklı populasyonlarda değişiklik gösterebilir. Bazı çalışmalarda İspanyol, bazılarında Askenazi kökenli kadınlara ait uterus mezenşimal tümörlerinde, c-kit gen ürünlerinin ekspresyonu araştırılmıştır (7,25). Bu açıdan bakıldığında, çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar kısmen de olsa kendi bölgemize ait uterin mezenşimal tümörlerindeki c-KİT gen ekspresyonu yönünden bir örneklem oluşturmaktadır. Kaynaklarda, uterus kaynaklı malign mezenşimal tümörlerin nadir görülmesi nedeniyle, çalışmaya alınan seriler, genellikle bizim serimizde de olduğu gibi, yeterli sayıdaki olguları içermemektedir. Örneğin bizim serimizde, 11 yıl gibi geniş bir zaman süreci içerisinde sadece 1 adet YGESS

olgusuna rastlanmıştır. Bu durum, bu tümörlerin çok nadir olmasına bağlı olabileceği gibi genellikle andiferansiye karakter taşıyan bu tip tümörlerin, farklı bir tümör grubu içerisinde sınıflandırılmış olmalarına da bağlı olabilir. Sonuç olarak; CD 117 ekspresyonunun varlığı, uterusun malign mezenşimal tümörlerinde tedavi olasılıkları açısından ümit oluşturmuştur ve literatürde nadir de olsa, imatinib mesylat tedavisinden yarar sağlamış uterus kaynaklı malign mezenşimal olgu sunularına rastlanmaktadır (6, 26,27). İHK boyama yöntemleri ile ekspresyonun saptanması, tirozinkinaz aktivasyonu ve gen mutasyonunun varlığını tam olarak ifade etmemektedir ve bu çalışmaların moleküler patolojik yöntemlerle desteklenmesi ve CD 117 ekspresyonuna yol açan genetik mekanizmaların ortaya çıkarılması gerekmektedir. Uterusun malign mezenşimal tümörlerinin nadir görülmesi dikkate alındığında, büyük ve referans merkezi olan kurumlarda dahi, sarkomaların tüm spektrumunu içeren neoplazmlar yeterli sayıda görülmeyebilir. Bu olumsuz faktör, koordine ve çok merkezli olarak yapılacak, geniş serilerden oluşan ve tümör gruplarını daha spesifik olarak inceleyen ve relatif olarak uniform analiz sağlayan, prospektif çalışmaların planlanması ile aşılabılır.

KAYNAKLAR

1. Kurman RJ. Blaustein' s Pathology of the Female Genital Tract. In : Zaloudek C, Hendrickson MR (eds). Mesenchymal Tumors of the Uterus. 5th edition. New York : Springer-Verlag; 2002. 561-92.
2. Tavasoli FA , Devilee P , (eds). World Organization Classification of Tumors Pathology and Genetics, Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon : IARC Press ; 2003. 233-42.
3. Ryan KJ, Berkowitz RS, Barbieri RL. Kistner' s Gynecology Principles and Practice. In: Muto MG, Friedman AJ (eds). The Uterine Corpus. 6th edition. St. Louis, Missouri: Mosby; 1995. 159-61.
4. Nordal RR, Thoresen SO. Uterin Sarcomas in Norway. 1956-1992: Incidence, Survival and Mortality. Eur J Cancer 1997;33:907-11.
5. Leath CA, Straughn Jr. JM, et al. Immunohistochemical Evaluation of the c-kit Proto-oncogene in Sarcomas of the Uterus. J Reprod Med 2004; 49:71-5.
6. Salvatierra A, Tarrats A, Gomez C, Sastre MJ, Balana C. A case of c-kit positive high-grade stromal endometrial sarcoma responding to Imatinib Mesylate. Gynecol Oncol 2006;10F:545-7.

7. Wang L, Felix JC, Lee JL, et al. The proto-oncogene c-kit is expressed in leiomyosarcomas of the uterus. *Gynecol Oncol* 2003;90:402-6.
8. Elmore LW, Domson K, Moore JR, Kornstein M, Burks R. Expression of c-kit (CD 117) in Benign and Malignant Human Endometrial epithelium. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125:146-51.
9. Dorfman DM, Bui MM, Tubbs RR, Raymond R, et al. CD17 Immunohistochemistry Tissue Microarray Survey for Quality Assurance and Interlaboratory Comparison. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:779-82.
10. Mireskandari M, Shafaii AF, Kayser G, Kayser K. Lack of CD 117 and rare bcl-2 expression in stomach cancer by immunohistochemistry. An immunohistochemical study with review of the literature. *Diagn Pathol* 2006; 16;1(1):7.
11. Inoue M, Kyo S, Fujita M, Enomoto T, Kondoh G. Coexpression of the c-kit Receptor and Stem Cell Factor in Gynecological Tumors. *Clin Cancer Res* 1994;54:3049-53.
12. Erdogan G, Bassorgun I, Pesterelli HE, Simsek T, Karaveli Seyda. C-kit protein expression in uterine and ovarian mesenchymal tumors. *APMIS* 2007; 115:204-9.
13. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors: Review on Morphology, Molecular Pathology Prognosis and Differential Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1466-78.
14. Raspollini MR, Amunni G, Villanucci A, et al. c-Kit Expression in Patients with Uterine Leiomyosarcomas: A Potential Alternative Therapeutic Treatment. *Clin Cancer Res* 2004;10:3500-3.
15. Geller AM, Argenta P, Bradley W, et al. Treatment and recurrence patterns in endometrial stromal sarcomas and the relation to c-kit expression. *Gynecol Oncol* 2004;95:632-6.
16. Nakayama M, Mitsuhashi T, Yoshihiko S, et al. Immunohistochemical Evaluation of Expression in Sarcomas of the Gynecologic Region. *Int J Gynecol Pathol* 2005;25:70-6.
17. Serrano C, Mackintosh C, Herrero D, et al. Imatinib Is Not a Potential Alternative Treatment for Uterine Leiomyosarcoma. *Clin Cancer Res* 2005;11 (13):4970
18. Özçelik B, Akgün H, Serin Sİ, Başbuğ M, Tayyar M. Uterin Leiomyosarkomalarda C-kit Pozitifliği İle Bcl-2 Artışı Arasındaki İlişki. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 2004;2:59-65.
19. Zafrakas M, Theodoridis TD, Zepiridis L, et al. KIT protein expression in uterine sarcomas: an immunohistochemical study and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;28:264-66.
20. Caudell JJ, Deavers MT, Stomtovitz MB, et al. Imatinib Mesylate (Gleevec)-Targeted Kinases Are Expressed in Uterine Sarcomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005;31:167-70.
21. Oliva E, Young RH, Amin BM, Clement PB. An Immunohistochemical Analysis of Endometrial Stromal and Smooth Muscle Tumors of the Uterus. *Am J Surg Pathol* 2002;26 (4):403-12.
22. Klein WM, Kurman RJ. Lack of c-kit Protein (CD117) in Mesenchymal Tumors of the Uterus and Ovary. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22:181-4.
23. Hornick JL, Fletcher CDM. Immunohistochemical Staining for KIT (CD117) in Soft Tissue Sarcomas Is Very Limited in Distribution. *Anat Pathol* 2002;117:188-93.
24. Lucas DR, al-Abbadi M, Tabaczka P, Hamre MR, Weaver DW, Mott MJ. c-Kit expression in desmoid fibromatosis. Comparative immunohistochemical evaluation of two commercial antibodies. *Am J Clin Pathol.* 2003 Mar;119(3):339-45.
25. Menczer J, Kravtsov V, Levy T, et al. Expression of c-kit in uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 2005;96:210-15.
26. Kalender ME, Sevinc A, Yilmaz M, et al. Detection of complete response to imatinib mesylate (Glivec/Gleevec) with 18F-FDG PET/CT for low grade endometrial stromal sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;63:555-9.
27. Mitsuhashi T, Nakayama M, Sakurai S, et al. KIT-negative undifferentiated endometrial sarcoma with the amplified epidermal growth factor receptor gene showing a temporary response to imatinib mesylate. *Ann Diagn Pathol.* 2007; 11: 49-54.

Plasenta Perkreta: Histerektomiyle Sonlanan Gebelik

Yaşam Kemal AKPAK¹, İsmet GÜN²

¹Sarıkamış Asker Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kars

²Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

Özet:

Desidua bazalisin hasarı veya olmaması sonucu plasentanın uterus duvarına patolojik yapışması olarak tanımlanan anormal plasantasyonun görülme sıklığı son zamanlarda artmaktadır. Plasenta perkreta, serozaya ve/veya diğer pelvik yapılara plasental invazyon ile oluşur. Bu klinik tablo yüksek maternal mortalite ve morbiditeye yol açan en ciddi plasental implantasyon anomalisidir. Bu hastalığın yönetiminde antenatal tanı ve cerrahi yaklaşım çok önem arz eder. Plasenta perkretası mevcut olan bir gebenin, tanı ve yönetimini literatüre katkıda bulunmak için vaka olarak sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: anormal plasantasyon, plasenta previa, plasenta perkreta, sezaryen doğum, postpartum histerektomi

Abstract:

Abnormal placentation is increasingly common which is defined as an pathological adherence of the placenta to the uterine wall which has a faulty or an absent decidua basalis. Placenta percreta represents placental invasion to the serosa and/or other pelvic structures. This clinical is the most serious placental implantation anomaly and causes high maternal morbidity and mortality rates. Antenatal diagnosis and surgical approach are very important for the management of this disease. We present the case of diagnosis and management pregnant patient with placenta percreta for making some contribution to the literature.

Keywords: abnormal placentation, placenta previa, placenta percreta, cesarean section, postpartum hysterectomy

GİRİŞ:

Plasental adezyon anomalileri, uterusun desidua tabakasındaki defekt sebebiyle trofoblastların patolojik penetrasyonu ile karakterizedir (1). Bu penetrasyon uterus serozasına kadar ulaşır hatta komşu organ yayılımı gösterirse, plasenta perkreta (PP) olarak adlandırılır (1). En önemli risk faktörlerinden biri uterin skarın bulunduğu plasenta previa vakalarıdır (2). Bu durumda sezaryen doğum ve geçirilmiş intrauterin işlem öyküsü risk açısından önem arz etmektedir (2). Sezaryen doğum ve intrauterin invaziv işlemlerin arttığı son yıllarda, anormal plasantasyon vakalarının görülme oranı binde 0.8'den, binde 3'e çıkmıştır (3). Ayrıca anne yaşı ve sigara içimide görülme sıklığını arttırmaktadır (2). Anormal plasental invazyonların kendi içlerindeki görülme yüzdeleri, plasenta akreta %81.6, plasenta inkreta %11.8, PP ise %6.6 oranındadır (4). PP tablosu nadir izlenmesine rağmen gebeliğin son dönemlerinde masif kanamayla ciddi morbiditelere yol açabilir. Böyle önemli bir klinik tablonun tanısını ve yönetimini bir vakayla vurgulamak istedik.

OLGU:

Hastamız 35 yaşında olup ikinci çocuğuna gebe kaldığı tarihten itibaren kliniğimizde takip olmaktadır. Bir önceki gebeliğinde de plasenta previa marjinalis tanısıyla takip edilme ve 35. gebelik haftasında vajina kanama sebebiyle acil sezaryen doğum öyküsü mevcuttu. Erken gebelik haftalarından itibaren

plasenta previa totalis hali izlendi. İlerleyen gebelik haftalarında bilhassa doppler ultrasonda plasentadan myometriuma uzanan damar görüntüleri ile geniş ve düzensiz plasental lükünler izlenmesi anormal plasental invazyonu düşündürdü. Hasta zaman zaman vajinal kanama şikayetleriyle hospitalize edilerek takip edildi. 32. gebelik haftasında aktif vajinal kanama şikayetiyle acil sezaryen doğuma alındı. Preoperatif yapılan ultrasonda anormal plasantasyonun serozal yüzeye ulaştığı ancak mesane gibi çevre dokulara invazyon göstermediği izlendi. Operasyona eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma bloke edilerek girildi.

Genel anestezi altında ve göbekaltı median kesi ile batına girildi (Resim 1).



Resim 1: Göbek altı median kesinin operasyon sonrası sütüre edilmesi

Uterus gözlendiğinde özellikle eski insizyon skarına uyan bölgede serozaya ulaşan plasantasyon izlendi (Resim 2,3). Plasentanın sadece serozaya ulaştığı, çevre dokulara invazyon

göstermediği izlendi. Uterusa özellikle eski insizyon skarından uzak fundal alandan trans-vers insizyonla girildi (Resim 4).



Resim 2: Eski insizyon skarına uyan bölgede plasentasyon



Resim 3: Serozaya ulaşan plasenta dokusu



Resim 4: Skardan uzak alandan uterusa giriş (fundal insizyon), göbek kordonunun 2cm'den kısa bağlanarak plasentanın çıkarılmadan bırakılması.

Plasentaya hiç dokunulmadan bebek uterus dışına alındı. Göbek kordonu plasentaya yakın olacak şekilde 2 cm mesafeden bağlandı. Bebek 2100 g ağırlığında ve sağlıklıydı. Ardından histerektomiye geçildi. Öncelikle çevredeki variköz damarlar sırasıyla bağlanarak koterize edildi. Mesane disseksiyonuna özen gösterilerek vajene kadar indirildi. Uterin arter sütürleri uterus duvarı ve uterin venleri de içine alacak şekilde ayarlandı. Sütürler üretere zarar vermeyecek şekilde geniş ve proksimalden atıldı. Total histerektomi uygulanan hastanın batını kapatılırken peritonu kapatılmadı. Hastaya uygulanan teknik sayesinde beklenenden daha fazla bir kanama olmadı. Operasyon sırasında eritrosit transfüzyonu yapılmayan hastaya postoperatif birinci gün 2 ünite eritrosit transfüzyonu yapıl-

dı. Hasta postoperatif 3. gün şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA:

PP vakalarında, ultrasonun tanı ve takipteki yeri çok önemlidir. Retroplasental normal hipoekojenik alanın azalması ve myometriyumun 1 mm'den az izlenmesi; plasentanın içerisinde birden çok, düzensiz vasküler lakünler izlenmesi ve bu lakünlerde türbülans akım tespit edilmesi; doppler ultrasonda damar yapılarının myometriyum içerisinde, mesane ve seroza komşuluğunda izlenmesi tanı koydurucudur (4). Bu parametrelerin tümünün görülmesinin %97 sensitivite, %92 spesifite ve %76 pozitif prediktif değeri mevcuttur (5). Manyetik rezonans görüntülemenin (MRI) etkinliği tartışmalıdır. Yayınlarda genel görüşün, tanı koyduruculuk açısından ultrasonun daha etkin, MRI'nin ise parametrial ve çevre dokuların incelenmesinde ultrasona yardımcı bir görüntüleme aracı olduğu yönündedir (6). Vakamızın tanı ve takip aşamalarında doppler ultrasondan yararlanılmıştır. Yukarıda sayılan kriterlerin hepsi tanı aşamasında izlenmiş ve takipte de çevre doku invazyonu yönünden doppler ultrason kullanılmıştır.

PP tanı hastalar tersiyer merkezlerde takip edilmelidirler. Yapılan bir çalışmada 103 plasentasyon anomalili hastada, derin plasental invazyon grubunda erken doğum oranı %64.7 olup ortalama doğum haftası 33+5 hafta, yüzeysel invazyon grubundaysa %52.3 oranında erken doğum, 35+2 hafta ortalama doğum haftası izlenmiştir (7). Her ne kadar term doğumu gören vakaları gösteren çalışmalar olsa da erken doğum açısından dikkatli olunmalıdır (8). Acil haller dışında doğumun planlanması PP vakalarında 35. gebelik haftasının bitimine yapılmalıdır (9). Operasyon öncesi gerekli klinikler ile iletişim içerisinde olunmalı, intraoperatif ortalama 2000-5000 ml kan kaybı olacağı akılda tutularak, eritrosit süpsansiyonu ve taze donmuş plazma hazır edilmelidir (8). Rejyonel anestezi uygulanabilir bir prosedür olsa da intraoperatif sıvı ile kan transfüzyonu gerekebileceği ve operasyon süresinin uzayabileceği göz önüne alınmalı; bu sebeplerden dolayı genel anestezi tercih edilmelidir (10). Aşağı yerleşimli plasentalarda eğer mesane ve parametrial invazyon düşünülüyorsa preoperatif üreteral kateterizasyon uygulanmalıdır (11). PP'nin kesin ve geleneksel tedavisi total histerektomidir. Konservatif tedavileri inceleyen ve öneren çalışmalar (12,13) olsa da annenin fertilité arzusu, vakanın aciliyeti, patolojinin derecesi, komplikasyonların ciddiyeti ve ekibin donanımı gibi faktörlerden dolayı histerektomi kaçınılmaz olmaktadır. Bizim vakamızda da yukarıda sayılan sebeplerden dolayı, histerektomi seçeneği uygulandı. Her ne kadar subtotal histerektomiyi daha uygun bulan çalışmalar (14) olsa da 981 acil postpartum histerektomi vakasının incelendiği derlemede,

her iki histerektomi şeklinin komplikasyonlar ve cerrahi etkinlik yönünden birbirine üstünlüğü bulunamamıştır (15). Tam dilatasyonda serviksi ayırmak güç olmakla beraber uterin arterin beslediği servikal dallardan dolayı servikal güdükten abondan kanama olabilir (15). Vakamızda PP'nin invazyonu sebebiyle total histerektomi tercih edilmiştir. Mesane flebinin dikkatli uzaklaştırılması ve üreterlerin izolasyonu sayesinde üriner herhangi bir komplikasyon yaşanmamıştır. Çoğu vakada strateji intraoperatif şekillendiği için batına giriş insizyonu olarak göbek altı median kesi tercih edilmesi morbiditeleri azaltabilmektedir (16). Histerektomi planlanan hastada plasentaya hiç dokunulmadan kesilen kordon en yakın mesafeden bağlanır. Böylece kanama olasılığı azaltılmış olur (9). Histerektomi sırasında kanama kontrolü için bilateral hipogastrik ligasyonu veya bilateral uterin arter ligasyonu tercih edilmelidir. Uterin arter sütürlerinin uterus duvar ve venlerini de içine alacak geniş bir şekilde proksimalden atılması uygun olacaktır (17). PP olgularının operasyonları sonrası; %25 oranında reoperasyon, %77 oranında yoğun bakım ünitesi desteği, %67 oranında 10 üniteyi geçen eritrosit transfüzyonu gereksinimi, %7 oranında maternal mortalite ve %9 oranında perinatal mortalite olasılığı olduğu akılda tutulmalıdır (2,18).

Bu bilgiler ışığında, PP obstetrik acillerin en önemlilerindedir. Endikasyonsuz sezaryen doğumların artışına dikkat çekilmeli ve vajinal doğumun önemi vurgulanmalıdır. Erken tanı ile beraber iyi bir klinik ve antenatal yönetimin şart olduğu, her an karşılaşılabilecek bu tabloya obstetrisyenlerin hazırlıklı olması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR:

1. Jauniaux E, Jurkovic D. *Placenta accreta: pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. Placenta* 2012;33(4):244-51.
2. Usta IM, Hobeika EM, Musa AA, et al. *Placenta previa-accrta: risk factors and complications. Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1045-9.
3. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, et al. *Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. Obstet Gynecol* 2006;107:1226-32.
4. Wong HS, Cheung YK, Zuccollo J, et al. *Evaluation of sonographic diagnostic criteria for placenta accreta. J Clin Ultrasound* 2008;9:551-9.
5. Shih JC, Palacios Jaraquemada JM, Su YN, et al. *Role of three-dimensional power Doppler in the antenatal diagnosis of placenta accreta: comparison with gray-scale and color Doppler techniques. Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:193-203.

6. Warshak CR, Eskander R, Hull AD, et al. *Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accreta. Obstet Gynecol* 2006;108:573-81.
7. Seet EL, Kay HH, Wu S, et al. *Placenta accreta: depth of invasion and neonatal outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med* 2012 Apr 23. [Epub ahead of print]
8. Angstmann T, Gard G, Harrington T, et al. *Surgical management of placenta accreta: a cohort series and suggested approach. Am J Obstet Gynecol* 2010;202:38 e1-9.
9. Palacios-Jaraquemada JM. *Diagnosis and management of placenta accreta. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22(6):1133-48.
10. Kuczkowski KM. *A review of current anesthetic concerns and concepts for cesarean hysterectomy. Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23(6):401-7.
11. Eller AG, Porter TF, Soisson P, et al. *Optimal management strategies for placenta accreta. BJOG* 2009;116:648-54.
12. Barber JT Jr, Tressler TB, Willis GS, et al. *Arteriovenous malformation identification after conservative management of placenta percreta with uterine artery embolization and adjunctive therapy. Am J Obstet Gynecol* 2011;204(5): e4-8.
13. Soyler P, Morel O, Fargeaudou Y, et al. *Value of pelvic embolization in the management of severe postpartum hemorrhage due to placenta accreta, increta or percreta. Eur J Radiol* 2011;80(3): 729-35.
14. Rahman J, Al-Ali M, Qutub HO, et al. *Emergency obstetric hysterectomy in a university hospital: A 25-year review. J Obstet Gynaecol* 2008;28:69-72.
15. Rossi AC, Lee RH, Chmait RH. *Emergency postpartum hysterectomy for uncontrolled postpartum bleeding: a systematic review. Obstet Gynecol* 2010;115(3):637-44.
16. Amsalem H, Kingdom JC, Farine D, et al. *Planned Caesarean hysterectomy versus "conserving" Caesarean section in patients with placenta accreta. J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(10):1005-10.
17. Palacios-Jaraquemada JM. *Efficacy of surgical techniques to control obstetric hemorrhage: analysis of 539 cases. Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(9):1036-42.
18. Knight M, UKOSS. *Peripartum hysterectomy in the UK: Management and outcomes of the associated haemorrhage BJOG* 2007;114(11):1380-7.

Demir Eksikliği Anemisine Etki Eden Faktörlerin ve Labaratuar Parametrelerinin İncelenmesi

Saide Ertürk¹, Zehra Esra Önal², Duygu Sömen Bayoğlu², Narin Akıcı², Tamay Gürbüz², Nuray Arda Devocioğlu³, Çağatay Nuhoglu², Ömer Ceran⁴

¹İstanbul Süleymaniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

²İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

³Kars Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi

⁴İstanbul Medipol Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çocukluk dönemindeki demir eksikliği anemisi mental ve motor gelişmede fonksiyon bozukluğuna sebep olabildiğinden, bu aneminin önlenmesi için özen gösterilmelidir. Bu çalışmanın amacı, anne sütü alım süresi, ilk iki yaşta inek sütü alımı ve düzenli demir kullanımının kan parametreleri üzerine etkilerini araştırmaktır.

Materyal ve Method: Bu çalışmaya 2006-2008 yılları arasında HNH(Haydarpaşa Numune Hastanesi) Pediatri kliniğinde yatan ve demir eksikliği anemisi saptanan 6 ay-14 yaş arası 181 çocuk alındı. Tüm çocuklar aneminin ağırlığına göre hafif, orta ve ağır olmak üzere üç gruba ayrıldı. Doğum ağırlığı, inek sütü alımı, anne sütü kullanım süresi ve düzenli demir alımının aneminin ağırlığıyla ilişkisi ve hematolojik parametrelere etkisi incelendi.

Bulgular: Ağır anemi grubunun yaş ortalamaları hafif ve orta anemi gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001). Hafif ve orta anemi grupları arasında anne sütü kullanım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). Anne sütü kullanım süresi 12 ayın altında olanlarda hafif ve orta şiddette anemi görülme sıklığı daha fazla bulunmuştur.

Tartışma ve Sonuç: Biz bu çalışmada, demir eksikliği anemisinden korunmak için, annelerin bebeklerini anne sütüyle besleme, demirden zenginleştirilmiş beslenme ve 4. aydan itibaren demir desteğinin önemi konusunda bilgilendirilmesi gerektiği sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Demir eksikliği, çocuk, önleme

İLETİŞİM BİLGİLERİ

Adres: Duygu Sömen Bayoğlu Haydarpaşa Numune Hastanesi Pediatri Kliniği

Üsküdar- İstanbul

E-mail: duyugubayoglu@hotmail.com

Bu çalışma 56. milli pediatri kongresinde (2012) poster olarak sunulmuştur.

SUMMARY

Introduction and Aim: Since iron deficiency anemia in child can lead to dysfunction in mental and motor development, optimal care should be attended to prevention of this anemia. The goal of this study is, to investigate the duration of maternal breast-feeding, feeding with cow' s milk during the first two years and the effects of iron supplementation in hematologic parameters.

Material and Methods: This study involved 181 children who were 6 months-14 years old, hospitalized in HNH pediatric clinic with the diagnosis of iron deficiency anemia between 2006- 2008 years. All children were divided into three groups as: mild, moderate and severe. Birth weight, nutrition with cow' s milk, duration of breast-feeding, adequate iron intake related with the varying degrees iron deficiency anemia and the effects of it in hematological parameters were evaluated.

Results: The mean age value was significantly higher in the severe anemia group than the mild and moderate ones. The duration of breast-feeding was statistically significantly different between the mild and moderate anemia groups. Mild and moderate iron deficiency anemia were commonly seen in the infants who were breast-fed under 12 months old.

Conclusion: We concluded that, mothers should be educated about the importance of breast-feeding, nutrition fortified with iron and iron supplementation after six months, in order to prevent iron deficiency anemia.

Key Words: Iron deficiency, child, prevention

GİRİŞ:

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre, demir eksikliği anemisi (DEA) gelişmekte olan ülkelerde % 36 oranında görülmektedir(1).Süt çocukluğu dönemindeki anemilerin % 48-75'ini DEA oluşturmaktadır(2). Demir, dokulara oksijen transportu,

elektron transferi, DNA, RNA ve protein sentezi ile pek çok yaşamsal önemi olan enzimlerin yapı ve fonksiyonunda görev yapan temel bir elementtir. Eksikliğinde önemli komplikasyonlara yol açabilir. Bunlar içinde sık infeksiyon geçirme, büyüme gelişme geriliği ve santral sinir sistemine ait komplikasyonlar dikkat çekicidir (3). Çocuklarda yapılan çalışmalarda da demir eksikliğinden kaynaklanan aneminin dikkat bozukluğu, Bayley test skorlarında düşüklük, IQ düşüklüğü, algı ve duyuşsal davranış bozukluklarına yol açtığı gösterilmiştir. Hemoglobindeki bir birim azalma hafif-orta mental retardasyon riskini 1.28 kat artırmaktadır(4). Yapılan çalışmalarda süt çocukluğu dönemindeki demir eksikliğinin mental ve motor gelişme üzerindeki kalıcı olumsuz etkilerinin gösterilmesi, DEA dan korunmanın önemini ortaya çıkarmıştır(5,6,7). Erken başlanacak bir demir replasmanı ile yüksek maliyet ve komplikasyonlar önlenilecektir. Bu çalışmamızda demir eksikliği anemisi ile anne sütü alım süresi, ilk iki yaşta inek sütü alımı, düzenli demir kullanımı arasındaki ilişkiyi incelemek, laboratuvar parametreleri üzerine etkilerini araştırmak ve toplumumuzda sık görülen demir eksikliği anemisinin azaltılmasında alınabilecek önlemleri ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Haydarpaşa Numune Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde 2006-2008 yılları arasında yatan ve demir eksikliği anemisi saptanan 6 ay- 14 yaş arası 181 çocuğun dosyası incelendi. Demir eksikliği anemisi tanısı için, hemoglobin konsantrasyonu <10.5 gr/dl, MCV < 70 fl, ferritin düzeyi < 12 ng/dl kriterlerinin sağlanması esas alındı. Tüm çocuklar aneminin ağırlığına göre hafif (Hb;10.5 -12 gr/dl), orta (Hb;8.1-10.4 gr/dl) ve ağır (Hb<8.1 gr/dl) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Doğum ağırlığı, tartı-boy ölçümü, inek sütü alımı, anne sütü kullanım süresi ve düzenli demir alımının aneminin ağırlığıyla ilişkisi ve hematolojik parametrelere etkisi incelendi. Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Hafif anemi, orta anemi ve ağır anemi gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). Ağır anemi grubunun yaş (ay) ortalamaları hafif ve orta anemi gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$). Hafif anemi, orta anemi ve ağır anemi gruplarının cinsiyet dağılımları, doğum zamanı, doğum şekli dağılımları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Hafif anemi, orta anemi ve ağır anemi gruplarının formül süt kullanımı ve inek sütü dağılımları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Hafif ve orta anemi grupları ile anne sütü kullanım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). Anne sütü kullanım süresi 12 ayın altında olanlarda hafif ve orta şiddette anemi görülme sıklığı daha fazla bulunmuştur (Tablo 1).

GRUP		N	ORT (ay)	SS	F	P
Hafif Anemi	<12 ay	26	7,23	2,93	14,17	0,0001
	12-24 ay	17	15,29	3,65		
	>24 ay	18	11,47	7,55		
Orta Anemi	12 ay	37	7,23	3,13	10,15	0,0001
	12-24 ay	23	13,43	5,71		
	>24 ay	15	13,93	10,9		
Ağır Anemi	<12 ay	12	4,17	3,05	3,19	0,054
	12-24 ay	6	11,33	7,5		
	>24 ay	18	11,19	9,94		
Tüm Grup	<12 ay	75	6,74	3,21	22,23	0,0001
	12-24 ay	46	13,85	5,35		
	>24 ay	51	12,1	9,36		

Tablo 1: Yaş gruplarına göre anne sütü alm süreleri ve aneminin ağırlığıyla karşılaştırılması

Hafif anemi, orta anemi ve ağır anemi gruplarının TSİ (Transferin saturasyon indexi) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). Ağır anemi grubunun TSİ ortalamaları hafif ve orta anemi gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,0001$, $p=0,008$). (Tablo 2) Hafif anemi, orta anemi ve ağır anemi gruplarının MCV (Ortalama eritrosit hacmi) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). Ağır anemi grubunun MCV ortalamaları hafif ve orta anemi gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,0001$), orta anemi grubunun MCV ortalamaları hafif anemi gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,009$) (Tablo 2). Hafif anemi, orta anemi ve ağır anemi gruplarının RDW (Eritrosit dağılım genişliği) ortalamaları ara-

smda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,0001$). Ağır anemi grubunun RDW ortalamaları hafif ve orta anemi gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,0001$), hafif ve orta anemi grupları arasında istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($p=0,170$). (Tablo 2).

	Hafif anemi	Orta anemi	Ağır anemi	P
MCV (fl)	71,24±6,46	67,23±7,07	59,31±11,15	0,0001
RDW (%)	17,26±2,31	18,14±2,79	20,5±3,75	0,0001
TSI (%)	6,71±3,9	5,76±3,86	3,58±3,17	0,0001

Tablo 2: Anemi ile kan parametreleri ilişkisi

Hafif anemi, orta anemi ve ağır anemi gruplarının demir kullanımı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,575$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünya Sağlık Örgütü' nün raporlarına göre demir eksikliği, tüm dünyada en sık rastlanan beslenme sorunudur. En yüksek prevalans süt çocuklardadır (8,9). Zamanında doğmuş sağlıklı bebeklerin doğumda yeterli demir depoları vardır. Bebeğin yeterli demir deposu varsa, aylar boyunca anemiden korunabilir. Ancak annenin demir eksikliği varsa bebek düşük doğum ağırlığı ile doğmuşsa, fetal ve yenidoğan döneminde kan kaybı varsa doğumda bebekte demir depoları yeterli olmayabilir. Çalışmamızda hafif, orta, ağır anemi gruplarını doğum tartısı ortalamaları açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,058$). Bu durum, 2500 gr altında doğan bebek sayısının az olmasından dolayı. Öyle literatüre baktığımızda düşük doğum ağırlığının demir eksikliği anemisi için daha fazla risk taşıdığını görüyoruz(10,11).

Yaş gruplarına göre bakıldığında, anne sütü alım süresinin hafif ve orta anemi açısından ($p<0,05$) anlamlı farklılık yarattığını gördük. Özellikle ilk 12 ayda anne sütü alım süresinin azaldığı bebeklerde hafif ve orta anemi görüldüğü gözlemlendi. Çünkü bu bebeklerin çoğuna anne sütünün yetersizliği sebebiyle inek sütü başlanmıştı. Anne sütünün de demir içeriği düşüktür, ancak emilimi inek sütündeki demire göre daha iyidir. Ağır anemi ile anne sütü alım süresi arasında anlamlı ilişki bulunamaması ağır anemi grubundaki bebeklerin sayıca az olmasından dolayı ve yaş gruplarını daha büyük olmasından dolayı ve anemi etyolojilerinin multifaktöryel olmasından dolayı. Ağır anemi grubunun yaş (ay olarak) ortalamaları çalış-

mamızda hafif ve orta anemi gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çünkü 6-24 ay arası bebeklerde, anne sütü ve demirden zenginleştirilmiş formül süt kullanımı ve düzenli olmasa da demir kullanımı ağır anemi gelişmesini önlemektedir. Ancak daha sonra boy ve kilo artışı paralel olarak artan demir ihtiyacı sosyoekonomik düzeyin düşüklüğü, beslenme yetersizliği, diyetle protein azlığı, inek sütü alımının artışı nedeniyle karşılanamamaktadır (12). Çalışmamızda hafif, orta ve ağır anemi grupları arasında formül süt ve inek sütü kullanımı açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Aynı şekilde demir kullanımı da gruplar arasında anlamlı farklılık yaratmamıştır. Ancak bu durum başlanmış olan demir profilaksisinin aileler tarafından düzenli uygulanmadığını yansıtan rakamlar göstermektedir, demir başlanmış olmasından rağmen uygulanmış çocuk sayısının düşüklüğü (kullanılmıslara göre) gerçek anemi oranlarını göstermemiştir. Demir eksikliği anemisi çocukların bilişsel gelişmelerini, büyümelerini olumsuz etkiler. Demir eksikliği anemisi gelişen çocukların uygun şekilde tedavi edilseler bile 5-10 yıl sonra zekâ katsayılarını hiç anemi gelişmemiş çocuklardan daha düşük olduğu bilinmektedir (8,9). Bu nedenlerle demir eksikliği anemisinin önlenmesi, tedavisinden daha önemlidir.

Demir eksikliği anemisini önlemek için 2004 yılından beri (Demir Gibi Türkiye) projesiyle 4. aydan itibaren süt çocuklarına ücretsiz demir profilaksisine başlamıştır. Ancak tedaviye uyum sorunları ve ailelerin yeterince bilgi sahibi olmamaları nedeniyle demir eksikliği anemisi toplumumuzda hâlen sık görülmektedir. Ayrıca profilaksiye alınmayan iki yaş üstü hastalarda da ağır anemi görülebilmektedir. Bu yüzden demir eksikliği anemisi konusunda toplumun farkındalığı artırılmalı, demirden zengin beslenmeye ve ilk iki yaşta anne sütünün önemi anlatılmalıdır. 4. Aydan itibaren tüm bebeklere demir profilaksisi verilmeli, daha sonra belli aralıklarla ailelerin tedaviye devamı sorgulanmalı, çocuğun kilosuna göre doz yeniden düzenlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Khusun H, Yip R, Schultink W, Dillon DH. World Health Organization hemoglobin cut-off points for the detection of anemia are valid for an Indonesian population. J Nutr 1999;129:1669-1674.

2. Gökçay G, Kılıç A: Çocuklarda demir eksikliği anemisinin epidemiyolojisi; Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2000;43:3-13.
3. Taylor EM, Morgan EH. Developmental changes in transferrin and iron uptake by the brain in the rat. Dev Brain Res 1990; 55: 35-42.
4. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligned CA, Avigner P, Szilagyi PG. Iron deficiency and cognitive achievement among school aged children and adolescents in the United States, Pediatrics 2001;107:1381-1386.
5. Lozoff B, De Andraca I, Castillo M, Smith B, Walter T, Pino P. Behavioral and Developmental Effects of Preventing Iron Deficiency Anemia in Healthy Full-Term Infants. Pediatrics 2003;112:846-854.
6. Yalçın SS, Yurdakök K, Açikgöz D, Özmert E. Short-term developmental outcome of iron prophylaxis in infants. Pediatr Int 2000; 42:625-630.
7. Walter T, De Andraca I, Chadud P, Perales CG. Iron deficiency anemia. Pediatrics 1989;84:7-17.
8. Lanotti LL, Tielsch JM, Black RE. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. Am J Clin Nutr 2006;84 1261-1276.
9. Harris RJ. Nutrition in the 21 st century: what is going wrong. Arch Dis Child 2004;89:154-158.
10. Oski FA: Iron deficiency in infancy and childhood. N Eng J Med 1993;329:190-193.
11. Moy RJ. Prevalance, consequences and prevention of childhood nutritional iron deficiency: a child public health perspective. Clin Lab Haem 2006;28:291-298.
12. WHO/UNICEF. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, prevention, control. Geneva: World Health Organization, 2001 (WHO/NHD/01.3).

Not: Bu çalışma 56. milli pediatri kongresinde (2012) poster olarak sunulmuştur.

Depo Penisilin Sonrası Gelişen Stevens-Johnson Sendromu Olgusu

Uzm.Dr.Avni Kaya*, Dr.Muhammed Akıl**, Uzm.Dr.Mesut Okur*,
Uzm.Dr.Fatih Erbey*, Uzm.Dr.Mehmet Nuri Acar*

*Van Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Kliniği, Van

**Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Anahtar Kelimeler: Stevens-Johnson sendromu, çocuk, penisilin

Key-words: Stevens-Johnson syndrome, child, penicilin

OLGU

3 yaş 9 aylık kız hasta, yaygın döküntü, ateş şikayetiyle getirildi. Özgeçmişinde ve soygeçmişinde bir özellik yoktu. Daha önce herhangi bir allerji öyküsü yoktu. Yakın akrabalarında ilaç alerjisi olan kimse yoktu. Fizik muayenesinde genel durum orta, bilinci açık ve tüm vücutta yaygın ekzfoliyatif döküntüleri vardı. Tonsiller belirgin şekilde hiperemik ve hipertrofikti ancak kript görülmedi. Kardiyovasküler, solunum ve batın muayeneleri doğaldı. Vücut ağırlığı 12.6 kg (3-10 persentil), boyu 95 cm (10-25 persentil) idi. Arteriyal tansiyon 80/60 mmHg idi. Kalp tepe atımı 124/dakika, vücut sıcaklığı 36,50C (kulaktan), solunum sayısı 28/dakika idi. Laboratuvar incelemesinde hemoglobin 13 g/dL, beyaz küresi 19300/mm³, sodyum 125,9 mEq/dL geldi. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Tam idrar tetkiki normaldi. İdrar kültüründe üreme olmadı. Boğaz kültüründe üreme olmadı. Anti streptolisin O 60 IU/mL, sedimantasyon 2 mm/saat ve C-reaktif protein 27,6 mg/dL (N: 0-5) idi. Olgu ilk etapta kızıl olarak değerlendirilerek kristalize penisilin, ibuprofen ve parasetamol tedavileri başlandı. İlk doz penisilinden sonra döküntüleri artarak dudaklar, ağız içi ve konjunktivalarda oldu (Resim 1).

Aile tekrar sorgulanınca iki gün önce dış merkezde depo penisilin yaptırdığı ve penisilinden sonra döküntülerinin geliştiği öğrenildi. Kullandığı penisilin tedavisi kesildi. Beyaz küre ve C-reaktif protein yüksekliğinin enfeksiyon göstergesi olduğu düşünülerek seftriakson başlandı. Prednizolon, feniramin, topikal steroid ve cilde nemlendirici (excipial lipo) verildi. Olgunun tedaviden bir gün sonra cildinin soyulmaya başladığı görüldü. Tedavinin 3. günü hiperemisi tamamen geçti. Takibinin 10. gününde hiperemileri kayboldu. Olgu poliklinikten semptomsuz izlenmektedir.



Resim 1. Hastamızın döküntülerinin görünümü.

Stevens-Johnson sendromu kutanöz bir lezyondur. Genellikle başlangıçta eritamotöz makül şeklinde başlar hızlıca ve çok değişik şekillerde vezikül ve bül gelişir. Yüz, gövde ve ekstremitelerde soyulmalar oluşur. İlaçlar, kısmen sulfonamidler, non steroidale anti inflamatuvar ajanlar, antibiyotikler ve antikonvülsanlar çoğunlukla Stevens-Johnson sendromunu indükleyebilir (1). Stevens-Johnson sendromu çocuklarda daha sık olmak üzere yılda 0.4-1.6/1 milyon kişi sıklığında görülmektedir. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir (2). 1997-2002 yılları arasında Stevens-Johnson sendromu tanısı ile takip edilen 14 hastalık vaka serisinde tüm hastaların erkek olduğu, yaşlarının 11 ay ile 11.6 yıl arasında (ortalama 4.5 yıl) değiştiği, olguların %71.4'ünde antiepileptiklerin, %21.4'ünde antibiyotiklerin iritan faktör ol-

İletişim: Dr. Avni KAYA

İş adresi: Van Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Kliniği, Van

Ev adresi: Vali Mithat Bey mah. Sıhke cad. Beyaz Elmās sitesi B blok no: 8 Van

E-mail: avnikaya@gmail.com

İş telefonu: 0432 217 1983

Cep telefonu: 0505 2677045

duğunu %7.1'inde ise etkenin saptanamadığı bildirilmiştir (3). Stevens-Johnson sendromunun tedavisi semptomatik ve destekleyicidir. Sendroma neden olan ilaç kesilmelidir.

Hastamız kız cinsiyette idi. İrritan faktör olarak içerisinde penisilin G benzatin 600.000 IU, penisilin G prokain 300.000 IU, penisilin G sodyum 300.000 IU içeren depo penisilini tespit ettik. Hastamızın kullandığı penisilin tedavisini keserek seftriakson başladık. Prednizolon, feniramin, topikal steroid ve cilde nemlendirici (excipial lipo) verdik. Tedavinin 3. günü hiperemisi tamamen geçti. Takibinin 10. gününde hiperemileri kayboldu. Bu vaka dolayısıyla Stevens-Johnson sendromunun penisilin grubu antibiyotiklerin kullanımına bağlı olarak gelişebileceğini hatırlatmak isteriz.

KAYNAKLAR

1. Morelli GJ. Vesiculobullous Disorders. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Geme JW, Behrman RE, (eds): 19th edition. Nelson Textbook of Pediatrics, WB Saunders Co, Philadelphia; 2011. pp 2241-9

2. Forman R, Koren G, Shear NH. Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in children. Drug Safety 2002;25: 965-72.

3. Colic-Hadzic CB, Mladina N, Latifagic A, Zulic S. The Stevens-Johnson syndrome personal experience. Med Arch 2002; 56: 54-6.

Tüp Torakostomi Gerektiren Pnömotorakslı Yenidoğanlarda Morbidite ve Mortaliteyi Etkileyen Faktörler

Neslihan Gülçin, Ayşenur Cerrah Celayir, İnanç Cici

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

ÖZET

Giriş ve amaç: Bu çalışma, hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde pnömotoraks tanısı alarak tüp torakostomiyle tedavi edilen olgularda mortalite ve morbiditeyi etkileyen risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve metod: 2005 Ocak- 2011 Ocak tarihleri olguların tüm kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Tüp torakostomi uygulanan olgular yaş, demografik özellikleri, eşlik eden primer akciğer hastalığı, ek anomali varlığı, pnömotoraksın taraft, pnömotoraks öncesi ve sonrası ventilatör gereksinimi, drenaj süreleri, hastanede kalış süreleri ve mortalite açısından değerlendirildi.

Bulgular: Drenaj gerektiren pnömotoraks saptanan 55 olgunun, 23'ü kız (%42), 32'i erkek (%58) olup ortalama tanı yaşları 3.31gün idi (1gün-30gün). Hastaların 41'i (%74) prematüre olup gestasyonel yaşları 24-36.hafta arasında değişmekteydi. 14 hasta (%26) 37.hafta ve üzerinde doğmuştu. Postmatür hasta mevcut değildi. Hastaların 34'ünde (%61) sağ, 18'inde (%33) sol, 3'ünde (%6) bilateral pnömotoraks saptandı. Olguların 29'unda (%53.7) primer akciğer hastalığı mevcuttu. Hastaların 20'sinde (%37) ek patolojiler mevcuttu. Tüp torakostomi uygulaması öncesinde 41 hastada ventilatör gereksinimi varken sonrasında 40 hastada ventilatör gereksiniminin devam ettiği saptandı. 15 hasta (%27) şifa ile iyileşirken ortalama drenaj süreleri 7,16 gün bulundu. 40 hasta (%73) exitus olmuş olup ortalama drenaj süreleri 5.1 gün bulundu. Bilateral pnömotorakslı olguların üçü de exitus oldu. Şifa ile iyileşen olguların hastanede kalış süreleri ortalama 15.5 gün iken exitus olanların ise ortalama 12 gün olduğu saptandı.

Sonuç: Prematüritelik, altta yatan primer akciğer hastalığının varlığı, mekanik ventilatör uygulamaları pnömotoraks gelişimi için predispozan faktörlerdir. Yenidoğan döneminde gelişen pnömotorakslarda mortalite oranı yüksektir. Pnömotoraksta erken tanı ve tedavi mortalitenin azaltılması açısından önemlidir. Özellikle ventilatöre bağlı yenidoğanlarda genel durumun aniden bozulduğu durumlarda öncelikli olarak pnömotoraks dışlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Spontan pnömotoraks, pnömotoraks etyolojisi, yenidoğan, tüp torakostomi

ABSTRACT:

The Risk Factors For Morbidity and Mortality in Newborns With Pneumothorax Requiring Tube Thoracostomy

Background and Purpose: In this study, patients treated by taking tube thoracostomy in neonatal intensive care unit of our hospital the diagnosis of pneumothorax was designed to determine risk factors affecting mortality and morbidity.

Material and Method: 55 newborns (23 Female / 32 Male) with pneumothorax, who were treated with tube thoracostomy in Newborn Unit between January 2005 and January 2011, were analysed retrospectively. The patients were evaluated in regard to age, demographic characteristics, associated with primary lung disease, the presence of additional abnormalities, side of pneumothorax, the ventilation requirement before and after the pneumothorax, duration of drainage, duration in hospital and mortality rates.

Results: Pneumothorax requiring drainage detected 55 cases, in this 23 female (42%), 32 male (58%) and the average age of diagnosis was 3.31gün (1 day-30days). The main symptoms were respiratory distress, takipnea and cyanosis. 41 patients (74%) were premature with gestational ages ranged from 24-36 weeks. 14 patients (26%) were born at 37 weeks. Postmature patient was not available. 34 patients (61%) in the right, 18 patients (33%) in the left, 3 patients (6%) had bilateral pneumothorax. In 29 patients (53.7%) had primary pulmonary disease. 20 patients (37%) had additional abnormalities. When 41 patient was needed ventilation before tube thoracostomy, 40 patients was needed the ventilator after tube thoracostomy. 15 patients (27%) recovered with healing, the mean duration of drainage was 7.16 days. 40 patients (73%) had died and the mean duration of drainage was 5.1 days. 3 patients with bilateral pneumothorax has died. Patients who recovered the average length of stay in hospital was 15.5 days. Patients who died the average length of stay in hospital was 12 days.

Conclusion: The prematurity, underlying primary lung disease and mechanical ventilation practices the presence of predisposing factors for the development of pneumothorax. Pneumothorax in the neonatal period developed high mortality rate.

Early diagnosis and treatment of pneumothorax is important in reducing mortality. Especially in newborn infants on mechanical ventilation should be ruled out pneumothorax in suddenly breaks down the overall situation.

Key words: Spontan pneumothorax, pneumothorax etiology, newborn, tube torakostomy

GİRİŞ

Yenidoğan döneminde pnömotoraks sıklığı %1-2 arasında değişmektedir (1). Alta yatan akciğer hastalığı varsa ve özellikle mekanik ventilasyon tedavisi alan hastalarda %30'a ulaşan sıklıkta görülebileceği bildirilmektedir. Erken tanı ve tedavi, morbidite ve mortalitenin azaltılmasında önemlidir. Pnömotoraks yenidoğan döneminde genellikle tek taraflı ve asemptomatik olup, semptomatik olgulara daha az rastlanılmaktadır (1,2).

Bu çalışma hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde pnömotoraks tanısı olarak çocuk cerrahisi tarafından takip ve tedavi edilen olguların epidemiyolojik özellikleri, risk faktörleri, klinik seyir ve prognostik faktörler yönünden değerlendirilmesi amacıyla yapıldı.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde, 2005 Ocak- 2011 Ocak tarihleri arasında pnömotoraks saptanıp tedavi edilen olguların tüm kayıtları geriye dönük olarak incelenip; drenaj uygulanan olguların yaş, cinsiyet, gestasyonel yaş, kilo, eşlik eden primer akciğer hastalığı, ek anomali varlığı, pnömotoraksın tarafı, pnömotoraks öncesi ve sonrası ventilatör gereksinimi, drenaj süreleri, hastanede kalış süreleri ve mortalite açısından değerlendirildi. Klinik olarak pnömotoraks düşünülen hastaların tümünde tanı ön-arka akciğer grafisi ile konuldu. Pnömotoraks tanısı alan hastalarda, etkilenen tarafta torasentez sonrası göğüs tüpü takılarak kapalı su altı drenajı uygulandı. Pnömotoraks ve mediastinal kayınası olan her olguda kapalı su altı göğüs drenajı yapılmış, drenaj işlemi için 8-10 Fr besleme tüpü kullanılmıştır.

BULGULAR

Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde 2005 Ocak - 2011 Ocak tarihleri

arasında pnömotoraks saptanıp göğüs drenajı uygulanan toplam 55 yenidoğan çalışmaya alındı. Hastaların hepsi semptomatik olup solunum sıkıntısı nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde interne edilmişlerdi. Hastalarımızın 23'ü kız (%42), 32'i erkek (%58) olup kız/erkek oranı 0.71 olarak saptandı. Ortalama tanı yaşı 3.31 gün idi (1 gün-30 gün). Hastaların 41'i (%74) prematüre olup gestasyonel yaşları 24-36.hafta arasında değişmekteydi. 14 hasta (%26) 37. hafta ve üzerinde doğmuştu. Postmatür hasta mevcut değildi. Hastaların 34'ünde (%61) sağ, 18'inde (%33) sol, 3'ünde (%6) bilateral pnömotoraks saptandı.

Erkek hastaların ortalama gestasyonel yaşları 29,12 hafta, kız hastaların ortalama gestasyonel yaşları 31.9 hafta idi. Erkek hastaların ortalama ağırlığı 1953 gr (610gr-4000gr) iken, kız hastaların ortalama ağırlığı 1869 gr (660-3200gr) olarak saptandı. Hastaların toplam 29'unda (%53.7) primer akciğer hastalığı mevcuttu. Bunlardan 15'i kız, 14'ü erkekti. Kız hastalardan 8'inde RDS (respiratuvar distress sendromu), 5'inde TTN (yenidoğanın geçici takipnesi), birinde hipoplastik akciğer, birinde de bilateral şilotoraks mevcuttu. Erkek hastalardan 6'sında RDS, 2'sinde MAS (mekonyum aspirasyon endromu), birinde pnömoni, birinde TTN, birinde şilotoraks, birinde amfizem ve 3'ünde de konjenital diyafragma hernisine bağlı hipoplazik akciğer mevcuttu.

Hastaların 20'sinde (%37) ek patolojiler mevcuttu. Bunların 10'u erkek, 10'u kız hastalardı. Erkek hastalardan ikisinde intrakraniyal kanama, 3'ünde özofagus atrezisi, 3'ünde konjenital kalp hastalığı (KKH), birinde NEC, birinde de sepsis mevcuttu. Kız hastalardan 10'unda ek patoloji mevcuttu. Bunlardan 5'inde KKH, 2'sinde kan uyuşmazlığına bağlı hidrops fetalis, birinde akut böbrek yetmezliği, birinde NEC, birinde multipl anomali mevcuttu. Tüp torakostomi uygulaması öncesinde 41 hastada ventilatör gereksinimi varken, tüp torakostomi sonrası 40 hastada ventilatör gereksiniminin devam ettiği saptandı. 15 hasta (%27) şifa ile iyileşirken bu hastaların ortalama drenaj süresi 7,16 gün bulundu. 40 hasta (%73) exitus olmuş olup bu hastaların ortalama drenaj süresi ise 5.1 gün olarak saptandı. Bilateral pnömotoraks olan hastaların 3'ü de exitus oldu. Şifa ile iyileşen hastaların hastanede kalma süresi ortalama 15.5 gün iken exitus olan hastaların ise 12 gün olduğu saptandı.

TARTIŞMA

Pnömotoraks erkek bebeklerde kızlardan daha sık görülmektedir (1). Bizim çalışmamızda da erkeklerin sayısı kızlara göre yüksek bulundu. Term ve postterm bebeklerde pretermelere oranla daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (2,3). Çalışma grubumuzda posterm hasta olmamakla beraber, term yenidoğanlara oranla prematür yenidoğanlarda daha sık rastlanılmıştır. Hastalarımızda ortalama tanı yaşı 3.3 gün olarak saptanmış olup bu bulgular literatür ile uyumlu idi (1,2,3).

Pnömotoraks, en sıklıkla solunum sıkıntılı yenidoğanların balon maske ile havalandırmasının yapılması sırasında oluşan aşırı hava yolu basıncından kaynaklanan alveol yırtılmasına bağlı olarak gelişmektedir (4,5). Spontan olarak gelişen pnömotorakslarda genellikle altta yatan ciddi bir akciğer parankim hastalığı söz konusudur ve bunlar genellikle daha kötü seyirlidir (4,5,6,7). Özellikle mekonyum aspirasyonu sendromu, hyalen membran hastalığı, üriner sistem anomalisi olan yenidoğanlarda ve ventilatör tedavisi sırasında yüksek PIP (pozitif inspiratuvar basınç) ve PEEP (positive end expiratory pressure) uygulandığı durumlarda spontan pnömotoraks daha sık görülmektedir (8). RDS, MAS, pulmoner hipoplazi ve mekanik ventilasyon uygulanması pnömotoraks riskini artıran durumlardır (6,7). Hasta grubumuzda pnömotoraks gelişimindeki başlıca risk faktörleri RDS, TTN, MAS, intrauterin pnömoni ve mekanik ventilasyon uygulaması olduğu saptandı.

Pnömotoraks hastanın yakın gözlemede tutulması ve gerekirse cerrahi müdahale yapılması gereken en acil hastalıklardan biridir. İlk saptandığında hasta hemen monitorize edilmeli ve grafi görülmelidir. Kan oksijen düzeyinde düşme, mediastende itilme varsa acil olarak torasentez yapılarak havanın aspire edilmesi, hava kaçağı devam ediyorsa tüp torakostomi yapılması gereklidir. Pnömotoraks drenaja rağmen tekrarlar ve hasta stabilize edilemezse bronş rüptürü olasılığına karşı torakoskopi veya açık cerrahi gerekebilir (8,9). Pnömotoraks tek taraflı ve %15-20'den az yer kaplıyorsa, genellikle sadece oksijen destek tedavisi yeterli olur. Tek tarafta %20'den fazla yer kaplayan pnömotoraks gelişmiş ise ve klinik durum giderek bozuluyorsa pnömotoraks havasının göğüs boşluğu dışına acil olarak alınması gereklidir. Bazen, sadece torasentez ile hava aspirasyonu yapılması ye-

terli olabilmektedir, ancak genellikle tüp torakostomi ile kapalı toraks drenajı yapılması tedavi edici olmaktadır (8,9). Pnömotoraksın geçici olarak boşaltılması enjektörle iğne aspirasyonu yapılarak veya boşaltılmış medifleks serum torbası içine veya distal ucu su altında bırakılan kelebek iğne gibi diğer bazı ponksiyon yöntemleri ile de yapılabilmektedir (9). Ancak bu yöntemlerin hiçbirinde drenaj işlemi devamlı olmadığı için ponksiyonun ardından kapalı sualtı drenajına geçilmesi gerekmektedir (9). 2008 yılında yapılmış bir çalışmada seçilmiş yakın gözlemede olan ve monitorize edilmiş yenidoğanlarda tüp torakostomi yapılmadan da tedavi edilebileceği bildirilmiştir (10). Çalışma grubumuzdaki tüm hastalarda torasentez sonrası pnömotoraksın devam etmesi nedeniyle tüp torakostomi yapılmış ve kapalı su altı drenajına alınmıştır.

Mortalite oranlarının değişik çalışmalarda %20-38 arasında olduğu bildirilmiştir (11,12,13). Bizim çalışmamızda mortalite oranlarımızın yüksek olması (%73) nedenleri; hasta grubunda yüksek prematürite oranları, mekanik ventilatöre bağlı olmaları, primer akciğer hastalık oranlarının yüksek olmasına ve dolayısıyla pnömotoraksta mortaliteyi arttıran predispozan faktörlerinin yüksek oranda olmasına bağlanmıştır. Sonuç olarak; yenidoğan döneminde spontan gelişen pnömotorakslarda mortalite oranı yüksektir. Prematüritelik, altta yatan primer akciğer hastalığının varlığı, mekanik ventilatör uygulamaları pnömotoraks gelişimi için predispozan faktörlerdir. Pnömotoraksta erken tanı ve tedavi, mortalitenin azaltılması açısından önemlidir. Özellikle ventilatöre bağlı hastalarda genel durumun aniden bozulması durumunda pnömotoraks olasılığı düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Harvey JG: Pneumothorax, in Freeman NV, Burge DM, Griffiths OM, Malone PSS (eds): *Surgery of the Newborn*. 1. ed, Newyork. Churchill Livingstone 1994, p:460
2. V, Reed MH: Pneumothorax and chylothorax in the neonatal period. *J Pediatr* 1973; 76: 624-6.
3. Stern L, Fletcher BD, Dunbar JS, et al: Pneumothorax and pneumomediastinum associated with renal malformations in newborn infants. *Am J Roentgenol Radium Ther Nuc Med* 1972;116: 785-8.
4. Poenaru D, Yazbeck S, Murphy S. Primary spontaneous pneumothorax in children. *J Ped Surg* 1994; 29: 1183-5.

5. Bentur L, Canny G, Thorner P, Superina R, Babyn P, Levison H. Spontaneous pneumothorax in cystic adenomatoid malformation, unusual clinical and histologic features. *Chest* 1991; 99: 1292-3.
6. Arda İS, Gürakan B, Aliefendioğlu D, Tüzün M. Treatment of pneumothorax in newborns: Use of venous catheter versus chest tube. *Pediatrics International* 2002; 44: 78-82.
7. Tekinalp G. Pulmoner hava kaçağı sendromları. Yurdakök M, Erdem G(editörler). *Neonatoloji 1. Baskı*. Ankara: Türk Neonatoloji Derneği, 2004: 462-3.
8. Celayir AC, Eliçevik M, Sander S. Göğüs Drenajı Gerektiren Pnömotorakslı Yenidoğanlarda morbidite ve mortaliteyi etkileyen faktörler. *Pediatric Cerrahi Dergisi*, 2001; 15: 32-5.
9. Celayir AC. Yeni geliştirilen drenaj setiyle yenidoğan pnömotoraksının geçici boşaltılması. *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 2004; 44 (3); 184-6.
10. Litmanovitz I, Carlo WA. Expectant management of pneumothorax in ventilated neonates. *Pediatrics*, 2008, 122(5): e975-9.
11. Norton LE, Dimaid VJ, Zumwalt PE. Spontaneous pneumothorax in newborn: A report of two fatalities (j). *J. Forensic Sci*, 1978; 23(1): 508-10.
12. Ilce Z, Gundogdu G, Kara C, Ilikkan B, Celayir S. Which patient are at risk? Evaluation of the morbidity and mortality in newborn pneumothorax. *Indian Pediatr*, 2003; 40 (4): 325-8.
13. Esmel H, Dogru ●, Eren S, Korkmaz M, Solak ●. The factors affecting persistent pneumothorax and mortality in neonatal pneumothorax. *Turkish J Pediatrics*, 2008, 50(3): 242-6.

Karın Ön Duvarı Defektlerinde Sağkalım Oranlarını Etkileyen Faktörler

Oktav Bosnalı, Neslihan Gülçin, Ayşenur Cerrah Celayir, Serdar Moraloğlu, Gökmen Kurt

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniği/İST.

ÖZET:

Giriş ve Amaç: Karın ön duvarı defektlerinde prenatal tanı konulmasının, prognozu ve sağkalımı olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir. Ancak prenatal tanı, karın ön duvarı defektli olgularda prognozu etkileyen tek faktör değildir. Çalışmamızda, kliniğimizde opere edilmiş karın ön duvarı defektli olguların postoperatif erken dönemdeki (ilk 1 ay) prognozlarını etkileyen faktörleri saptamak ve bunların prenatal tanı ile ilişkisini tartışmayı amaçladık.

Hasta ve Yöntemler: Ocak 2004 ve Mayıs 2012 tarihleri arasında karın ön duvarı defektli tanısı ile opere edilmiş olguların tüm hastane kayıtları geriye yönelik olarak değerlendirildi.

Bulgular: 7,5 yıllık sürede kliniğimizde karın ön duvarı defektli sebebiyle opere edilen toplam 58 olgudan 29'unda omfalosel (%50), 23'ünde gastroşizis (%40), 6'sında umbilikal kord hernisi (%10) mevcuttu. Dişi/erkek oranı gastroşizis ve omfaloselde dişi cinsiyet lehine olup umbilikal kord hernisi olguların tümü erkek idi. Omfalosel olgularında doğum ağırlığı arttıkça sağkalım oranlarının azaldığı, gastroşizis olgularında ise kilo ile sağkalım oranlarının doğru orantılı olduğu saptandı. Prenatal tanı gastroşizis olgularında sağkalım oranları yüksekti, omfalosel olgularında tanı alanlar ile almayanlar arasında sağkalım oranları açısından fark yoktu. Omfalosel grubunda sağkalım oranlarının, omfalosel taban çapının artması ile ters orantılı olarak değiştiği saptandı. En yüksek mortalite, taban çapı 10 cm'nin üstünde olan omfalosel olgularındaydı. Bu olgularda mortaliteyi arttıracak ağır kardiyak ve/veya kromozomal bir anomali saptanmadı. Omfalosel taban çapı ile erken dönem sağkalım oranları arasında ters orantılı bir ilişki olduğu; ancak omfalosel grubunda örnek sayısının az olması sebebiyle, bu ilişkinin student-t ve ki kare testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Sonuç; Rapor edilen benzeri olgu sayıları arttıkça, prenatal dönemde tesbit edilen ağır kardiyak ve/veya diğer konjenital anomalilerin varlığı ve defekt çapının büyüklüğü, karın ön duvarı defektli olguların postnatal ve postoperatif erken dönem prognozları ve sağkalımları üzerine daha doğru öngörüde bulunulmasına ve ebeveynlerinin bilgilendirilmesine yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Gastroşizis, omfalosel, umbilikal kord hernisi, karın ön duvarı defektleri, prenatal, ultrasonografi.

ABSTRACT:

Factors Affecting the Survival Rates in Abdominal Wall Defects

Background and purpose: Prenatal diagnosis has been reported as beneficial in improving the survival and prognosis after repair of congenital abdominal wall defects (CAWD's). However prenatal diagnosis is not the only factor affecting prognosis in these cases. In this study we aimed to discuss the factors affecting early (postoperative 1 month) survival rates in cases with congenital abdominal wall defects operated at our institution, and relation between survival rates and prenatal diagnosis.

Patients and Methods: Clinical records of the cases operated with the diagnosis of congenital abdominal wall defect, between January 2004 and May 2012, reviewed retrospectively.

Results: During 7.5-year period, 58 cases operated for congenital abdominal wall defect. Of the 58 cases, 29 (50%) had omphalocele, 23 (40%) had gastrochisis and 6 (10%) had umbilical cord hernia. While female/male rates in gastrochisis and omphalocele cases were in favor of females; all umbilical cord hernia cases were male. Survival rates were decreasing with increasing birth weight in omphalocele cases, and survival rates were correlated positively with birth weight in gastrochisis cases. Survival rates were higher in prenatally diagnosed gastrochisis cases. There was no difference in survival rates between prenatally diagnosed or undiagnosed omphalocele cases. Survival rates in omphalocele cases were diagnosed inversely proportional with base diameter of the defect. Highest mortality rates were found if the base diameter was more than 10 cm. There was no associated major cardiac and/or chromosomal anomaly with those omphalocele cases. However, since the sampling pool was too small for statistical calculation with student-t and chi square, statistical correlation between survival rates and omphalocele base diameter were not significant ($P>0,05$).

Conclusion: *With the increasing number of such reported cases, early diagnosis of associated cardiac and/or chromosomal anomalies in congenital abdominal wall defect cases, and prediction of the base diameter of the defect in omphalocele cases may yield to make predictions and to give more accurate information to the parents on future prognosis and survival rates of the newborn.*

Key words: *Gastroschisis, omphalocele, umbilical cord hernia, abdominal wall defects, prenatal, ultrasonography*

GİRİŞ:

Karın ön duvarı defektleri, her biri diğerinden benzersiz anatomik özellikleri ile ayırt edilebilen konjenital malformasyonlar olup en sıklıkla omfalosel, gastrosizis ve umbilikal kord hernisi olarak karşımıza çıkar.

Gastrosizis, umbilikal kordun sağında, rektus kaslarının korunduğu, yarık şeklinde bir defekttan karın-içi organlarının, üzerlerinde koruyucu bir zar olmadan evisere olmaları ile karakterizedir. 100.000 canlı doğumda 20-30 kadar sıklıkta görülen gastrosizisli olguların son zamanlarda sebebi açıklanamayan bir şekilde tüm dünyada artış gösterdiği bildirilmektedir [1-5]. Omfalosel, batın orta hattında yer alan ve üzerinde omfalosele karakteristik bir membran ile kaplı karın duvarı defektidir. Omfalosel kesesinin içinde sıklıkla ince barsaklar ile beraber karaciğer bulunur; daha nadiren mesane, dalak, mide, uterus ve overler de bulunabilir [1, 2]. Umbilikal kord hernisi, umbilikustaki ufak bir defekttan (<4 cm çap) sadece ince barsakların şeffaf bir kese içerisine herniye olduğu bir patoloji olarak diğerlerinden ayrılır [4].

Karın önduvarı defektlerini prenatal olarak tanılanmanın, cerrahi onarımdan sonraki prognozu olumlu yönde etkilediği öne sürülmekle beraber; doğum ağırlığı ve özellikle eşlik eden ağır kardiyak malformasyonların olmasının da sağkalım oranlarını etkilediği bilinmektedir [3,6-8]. Bu çalışmamızda, karın ön duvarı defekti nedeniyle kliniğimizde takip ve tedavi edilen olguların post-operatif erken dönemdeki (ilk 1 ay) sağkalım oranlarını etkileyen değişkenlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

HASTA ve YÖNTEMLER:

Ocak 2004 ve Mayıs 2012 yılları arasında, kliniğimizde karın ön duvarı defekti nedeniyle opere edilmiş olguların tüm hastane kayıtları geriye yönelik olarak değerlendirildi.

Olguların tüm demografik verileri, prenatal tanı zamanı, muayene bulguları, defekt çapları, eşlik eden anomaliler, Echokardiografi ve radyolojik inceleme sonuçları ve laboratuvar analizleri, operasyon yaşı, ameliyat yöntemi, hastane kalış süresi ve sonuçlar başta olmak üzere tüm dosya kayıtları değerlendirildi.

Gastrosizis dışı olgular defektin taban çapına bağlı olarak a grubu: 4-6,9 cm, b grubu: 7-9,9 cm, c grubu: 10 cm ve üstü olmak üzere üç alt gruba ayrıldı. Defekt taban çapı 4 cm'den daha küçük olgular umbilikal kord hernisi olarak tanımlandı. Gastrosizis dışı olgularda, defektin taban çapı; ilk muayene esnasında yapılan değerlendirme ve kayıtlar gözönüne alınarak veya bu ölçüm yapılmamışsa peroperatif yapılan ölçüm kayıtlarına dayanılarak belirlendi. Defekt çapı kayıtlarda net yazılmamış ise bu olgular defekt çapına göre sağ kalım hesaplamalarına dahil edilmedi.

BULGULAR:

7,5 yıllık bir sürede kliniğimizde takip ve tedavi edilen karın ön duvarı anomalili toplam 58 yenidoğandan; 30 olgu kız (%52), 28 olgu erkek (%48) idi. 29'unda omfalosel (%50), 23'ünde gastrosizis (%40), 6'sında umbilikal kord hernisi (%10) mevcuttu. Gastrosizis olgularının 14 (%53)'ü kız, 9 (%47)'u erkek, omfalosel olgularının 16 (%56)'sı kız, 13 (44)'ü erkekti. Dişi/erkek oranları her iki defekt için sırasıyla 1,55/1 ve 1,23/1 idi. Ortalama doğum ağırlığı gastrosizis olgularında ortalama 1,950 gr (1,000 gr - 3,120 gr) ve omfalosel olgularında ise ortalama 3,370 gr (1,600 gr -3,850 gr) bulundu. Doğum kiloları ile sağkalım oranları arasındaki ilişki Tablo 1'de özetlenmiştir (Tablo 1).

Doğum ağırlığı	Gastrosizis'te sağkalım oranları n (%)	Omfalosele sağkalım oranları n (%)	Umbilikal kord hernisi sağkalım oranları n (%)
1.000 - 1.499 gr	2 olguda (50)	1	-
1.500 - 1.999 gr	3 olguda (67)	2	3 olguda 3 (100)
2.000 - 2.499 gr	7 olguda (86)	6	7 olguda 6 (100)
2.500 - 2.999 gr	5 olguda (100)	5	11 olguda 9 (100)
3.000 gr ve fazlası	6 olguda (83)	5	8 olguda 5 (100)

Tablo 1: Kliniğimizdeki Karın ön duvarı defekti olgularının doğum ağırlıklarına göre sağkalım oranları.

Gastrosizis olgularında ortalama prenatal tanı zamanı 28. gestasyonel hafta (22. - 34. hafta), omfalosel olgularında ise ortalama 30. gestasyonel hafta (28. - 37. hafta) idi. Doğum sonrası ameliyat zamanının omfalosel olgularında ortalama 3,3 gün olduğu (postnatal 1. - 15.gün) bulundu. Gastrosizisli olgulardan

15'inin doğumu takiben ilk saatte primer olarak tamir edildiği; 8 olguda ise aynı gün silo oluşturulduğu ve silo oluşturulduktan sonraki 5. ve 10. günler arasında (ortalama 7,6. günde) opere edilerek sekonder onarım yapıldığı saptandı.

58 olgudan 18 (%31)'inde eşlik eden kardiyak, intrakranial, kromozomal, ve genitoüriner vb.gibi anomaliler saptandı. Olguların 3 (%10)'ünde kardiyak anomali (Fallot tetralojisi, ASD, PDA), 4 (%17)'ünde malrotasyon, 5 (%25)'inde Meckel divertikülü, 2 (%9)'sinde ileal atrezi, 1 (%4)'inde Beckwith-wiedeman sendromu, 1 (%4)'inde Down sendromu, 1 (%4)'inde Trakeo-özefageal fistül, 1 (%4)'inde İleal atrezi, 1 (%4)'inde Duodenal atrezi, 1 (%4)'inde Kolonik atrezi, 1 (%4)'inde Hidrosefali, 1 (%4)'inde Hidro-nefroz, 1 (%4)'inde Temporo-okspital kist mevcuttu. Eşlik eden anomaliler Tablo 2'de özetlenmiştir (Tablo 2).

Bşlik eden anomaliler	Gastroşizis	Omfalosele	Umbilikal kord Hernisi	Anomalilerin toplam sayısı n (%)
Malrotasyon	2	2		4 (%17)
Kardiyak anomaliler (Fallot tetralojisi, ASD, PDA)		3		3 (%13)
Meckel divertikülü	2	3		5 (%25)
Beckwith-wiedeman sendromu		1		1 (%4)
Trakeo-özefageal fistül		1		1 (%4)
Down sendromu			1	1 (%4)
Duodenal atrezi		1		1 (%4)
İleal atrezi	2			2 (%9)
Hidro-nefroz		1		1 (%4)
Hidrosefali	1			1 (%4)
Temporo-okspital kist	1			1 (%4)
Ekstremité anomalileri			1	1 (%4)
Kolonik atrezi	1			1 (%4)

Tablo 2: Kliniğimizdeki Karın ön duvarı defekti olgularında gözlenen ek anomaliler.

Gastroşizis olgularının 4 (%17)'ü eksitus oldu. Yaşayan olguların ortalama hastanede kalış süresi ortalama 33 gün (16 – 120 gün arasında)'dü. Omfalosele olgularının 6 (%21)'si exitus oldu, yaşayan olguların ortalama hastanede kalış süresi 17 gün (5 – 59 gün arasında)'dü. Omfalosele olgularından defekt çapına göre; a grubunda 10 (%43), b grubunda 9 (%40), c grubunda 4 (%17) olgu vardı. Sırasıyla a grubunda 1 (%10) olgu, b grubunda 3 (%33) olgu, c grubunda 3 (%75) olgu exitus oldu. Ancak kayıtlarda, 29 omfalosele olgusundan sadece 23'ünün dosya kayıtlarında taban çaplarının kayıtlı olduğu bulundu ve taban çapına göre sağkalım hesaplamaları bu değerler üzerinden yapıldı. Olguların sağ kalım ve eksitus oranları Tablo 3'de özetlenmiştir (Tablo 3).

Omfaloselede taban çapı	Olguların sayısı (23)	Sağkalım olguların sayısı(16) n (%)
4-6.9 cm	10	9 (90%) (P>0,05)
7-9.9 cm	9	6 (67%) (P>0,05)
10 cm ve üstü	4	6 (25%) (P>0,05)

Tablo 3: Omfalosele olgularında taban çapına göre sağkalım oranları.

Prenatal tanı 17 gastroşizis olgusundan 14 (%85)'ü yaşadı, 3 (%15)'ü kaybedildi. Prenatal tanı 19 omfalosele olgusundan 10 (%56)'u yaşadı, 9 (%44)'u kaybedildi. Omfalosele grubunda sağkalım oranlarının, omfalosele taban çapının artması ile ters orantılı olarak değiştiği, en yüksek mortalitenin taban çapı 10 cm'nin üstünde olan omfalosele olgularında olduğu saptandı ve bu olgularda kromozomal ek bir anomali saptanmadı. Omfalosele olgularında defekt taban çapı yazılı kayıt edilmiş olgu sayısının az olması nedeniyle taban çapına göre sağkalım oranlarının, student-t ve ki kare testi ile karşılaştırıldığında istatistikî olarak anlamlı olmadığı saptandı (P>0,05).

TARTIŞMA:

Literatürde, karın ön duvarı defektlerinde erken gestasyonel dönemde prenatal tanı konulmasının; doğum zamanını, doğum şeklini ve doğumun gerçekleşeceği merkezi belirleyerek, doğum sonrası defektin tamiri, sağkalım oranları ve tüm prognozu olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir [8]. Ayrıca gastroşizis olgularında intraabdominal boşluğun ve evissere olan organların hacminin ölçülmesi, barsak kalınlığının ölçülmesi ve barsak duvarı ödeminin değerlendirilmesinin; omfalosele olgularında ise ağır kardiyak anomaliler ve kromozom anomalilerin varlığının saptanmasının, mortalite ve morbiditeyi belirleyen önemli prognostik kriterler olduğu öne sürülmüştür [9]. Ne var ki prenatal tanı konulan gastroşizis olgularında ultrason ile saptanan gastrointestinal anormalliklerin postnatal sonuçlar ile her zaman uyuşmadığı son çalışmalarda rapor edilmektedir. 2008'de Badillo ve arkadaşları, barsak duvarı kalınlığı gibi izole gastrointestinal bulguların gastroşizis olgularında postnatal kötü prognoz ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir [8]. Gastroşizis olgularında sağkalım oranlarının ventilatör desteğine olan ihtiyaç ve TPN süresi ile yakından ilişkili olduğu rapor edilmektedir.

Omfalosele olgularında ise sağkalım oranları üzerine, eşlik eden anomaliler de etkili olmaktadır. Özellikle major kardiyak anomaliler en büyük etkiye sahiptir. Bu nedenle omfalosele olgularının erken gestasyonel dö-

nemde saptanması, eşlik eden büyük anomalilerinde daha erkenden tanınmasını sağlayarak prognozun belirlenmesinde yardımcı olur [3,10]. Ultrasonografi cihazlarının gelişmesi ve kadın-doğum uzmanlarının tecrübelerinin artmasına paralel olarak karın ön duvarı defektlerinde tanının artık 11.-14. gebelik haftalarında konulabildiği bildirilmektedir [11]. E. Şimşek ve arkadaşları kendi olgu serilerinde karın ön duvarı defektlerine ilk trimesterde tanı koyduklarını, ancak ülkemizde bu olguların en sıklıkla ikinci trimesterde saptandığını, bunun da nedeninin ülkemizde anomali taramasında en sık tercih edilen zaman aralığının 18.-22. gebelik haftalarının olmasından kaynaklandığını düşündüklerini bildirmişlerdir [12]. Bununla beraber, karın ön duvarı defektlerine eşlik eden anomalilerin saptanması da önemlidir. Özellikle omfalosel olgularında eşlik eden kardiyak ve merkezi sinir sistemi anomalileri en sık 18. ve 22. gebelik haftaları arasında tespit edilebilmektedir. Bu nedenle karın ön duvarı defektleri erken tanılansa dahi, eşlik eden anomaliler için ikinci trimesterde tekrar detaylı bir inceleme yapılması gerekli olduğu bildirilmiştir [13].

Olgularımızda saptanan ortalama prenatal tanı zamanının; gastroşizisli olgularda 28. gebelik haftası, omfaloselli olgularda ise 30. gebelik haftası gibi geç dönemde olduğu saptandı. Bu değerler literatürde bildirilen ortalama prenatal tanı koyma zamanlarının çok üzerinde idi. Hastanemize takip için başvuran her gebenin fetal ultrasonografisinin, rutin olarak deneyimli perinatoloji uzmanları tarafından yapılmasına rağmen, karın ön duvarı anomalisi ile opere ettiğimiz olgularımızın hemen tamamının rutin gebelik takiplerine düzenli gelmedikleri ve bu nedenle tanı gecikme olduğu öykülerinden öğrenildi. Bu nedenle, kliniğimizde opere edilen karın ön duvarı defektli olgulara geç dönemde prenatal tanı konulmuş olması, İstanbul gibi bir metropolde gebelerin doğumdan kısa bir süre önce kontrole gelmeleri veya sadece doğum esnasında bir kadın doğum uzmanına başvurduklarını göstermesi açısından düşündürücüdür.

Çalışmamızda saptanan i) gastroşizis olguları ile karşılaştırıldığı zaman omfalosel olgularında daha yüksek olan mortalite oranları ii) umbilikal kord herni olgularında %100 sağkalım oranları, iii) gastroşizis olgularında yüksek intestinal atrezi birlikteliği, iv) prenatal tanı konulmuş gastroşizis olgularında yüksek görülen sağkalım oranları, v) gastroşizis olgularında ortalama hastanede kalış süresinin daha uzun olması beklenildiği gibi literatür bilgileri ile uyumluydu [1,3,8,10,14,15].

Literatürde gastroşizis ve omfalosel'in erkek bebeklerde daha sık gözleendiği bildirilmiş olmasına rağmen çalışmamızda bu oranın dişi cinsiyet lehinde olduğu saptandı. Çalışmamızda ayrıca, omfalosel olgularında doğum ağırlığı arttıkça sağkalım oranlarının azaldığını, gastroşizis olgularında ise doğum ağırlığı ile sağkalım oranlarının doğru orantılı olduğunu saptandı. Kliniğimizde opere edilen omfalosel olgularında, omfaloselin taban çapı arttıkça sağkalım oranlarının azaldığı saptandı. Özellikle taban çapı 10 cm ve üzerinde olan ve sağkalım oranları en düşük olan grup dahil kaybedilen omfalosel olgularında, mortaliteye sebep olabilecek major ek bir anomali saptanmadı.

Çalışmamızda saptadığımız, omfalosel taban çapı arttıkça sağkalım oranlarının azalması; bu olguların batin içi hacmin küçük olması nedeniyle artan batin içi basıncın solunumu baskılaması sebebiyle postoperatif dönemde ventilator desteğine olan ihtiyaçlarının artması, silo yapılan olgularda yara yeri enfeksiyonu gelişmesi, ileus ve oral beslenmenin gecikmesi gibi nedenlere bağlanabilir [1,14,15]. Çalışmamızda prenatal tanı gastroşizis olgularındaki sağkalım oranlarının artmış olması, literatürde de bildirildiği gibi, olgulara doğumdan sonra en kısa süre içerisinde müdahale edilerek genel durumlarının erken dönemde düzeltilmesi sonrası en kısa sürede opere edilmeleri, gelişmiş TPN ve yoğun bakım şartlarında deneyimli ekip bakımına bağlanabilir. Sonuç olarak karın ön duvarı defektleri birçok anomalinin eşlik edebildiği heterojen bir grup hastalığı kapsar ve postnatal ve/veya postoperatif erken dönemde sağkalım oranları; doğum ağırlığı, defektin çapı, eşlik eden kardiyak ve/veya kromozomal anomaliler gibi çeşitli faktörlerle etkilenmektedir. Prenatal erken dönemde ultrason ile karın ön duvarı defektli olgularının tanınması ve eşlik eden majör anomalilerin saptanması, postnatal dönemde olgunun sağkalım oranları ve prognozu ile ilgili daha doğru tahminler yapılması ve ailelerin bilgilendirilmesine olanak vermektedir.

KAYNAKLAR:

- 1- Frolov P, Alali J, Klein MD. *Clinical risk factors for gastroschisis and omphalocele in humans: a review of the literature. Pediatr Surg Int* 2010; 26:1135-48
- 2- Stoll C, Alembik Y, Dott P, Roth MP. *Omphalocele and Gastroschisis and associated malformations. Am J Med Gen Part A* 2008;146A:1280-5

- 3- Henrich K, Huenner HP, Reingruber B, Weber PG. *Gastroschisis and omphalocele: treatments and long-term outcomes. Pediatr Surg Int* 2008; 24:167-73
- 4- Van Dorp DR, Malleis JM, Sullivan BP, Klein MD. *Teratogens inducing congenital abdominal wall defects in animal models. Pediatr Surg Int* 2010; 26:127-39
- 5- Mattix KD, Winchester PD, "Tres" Scherer LR. *Incidence of abdominal wall defects is related to surface water atrazine and nitrate levels. J Pediatr Surg* 2007; 42:947-9
- 6- Weir E. *Congenital abdominal wall defects. CMAJ* 2003; 169:809
- 7- Kumar HL, Jester AL, Ladd AP. *Impact of omphalocele size on associated conditions. J Pediatr Surg* 2008; 43:2216-9
- 8- Badillo AT, Hedrick HL, Wilson RD, Danzer E, Bebbington MW et al. *Prenatal ultrasonographic gastrointestinal abnormalities in fetuses with gastroschisis do not correlate with postnatal outcomes. J Pediatr Surg* 2008; 43:647-53
- 9- Takada K, Hamada Y, Watanabe K, Tanano A, Tokuhara K, et al. *Antenatal magnetic resonance imaging is useful in providing predictive values for surgical procedures in abdominal wall defects. J Pediatr Surg* 2006; 41:1962-6
- 10- Taguchi T. *Current progress in neonatal surgery. Surg Today* 2008; 38:379-89
- 11- Barisic I, Clementi M, Hausler M, Gjergja R, Kern J et al Euroscan Study Group. *Evaluation of prenatal ultrasound diagnosis of fetal abdominal wall defects by 19 European registries. Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:309-16
- 12- Simşek E, Tarım E, İskender C, Çok T. *Karın Ön Duvarı Defektleri: Tersiyer bir Merkezde 21 olgunun değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2012; 22:108-12
- 13- Kagan KO, Staboulidou I, Syngelaki A, et al. *The 11- 13 week scan: diagnosis and outcome of holoprosencephaly, exomphalos and megacystis. Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 36(1):10-4
- 14- Klein MD. *Congenital defects of the Abdominal Wall. In: Grosfeld JL, O'Neill JA Jr, et al., (eds) Pediatric Surgery, Philadelphia, PA, Mosby-Elsevier Book. 2006; pp: 1157-71*
- 15- Chircor L, Mehedinti R, Hincu M. *Risk factors related to omphalocele and gastroschisis. Rom J Morphol and Embryol* 2009; 50:645-9

Travmatik Dalak Yaralanması ve Akut Apendisit Birlikteliği: Olgu Sunumu

Tamer Sekmenli¹,Metin Gündüz², İlhan Çiftci¹

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi AD

²Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniği

Özet:

Akut apandisit her yaşta görülebilen bir akut batın nedeni olup, puberte çağında bu nedenler arasında birinci sıradadır. Appendix lümeni obstrüksiyonu, akut apandiste yol açan en sık sebeptir. Obstrüksiyon nedeni sıklıkla fekalom, lenfoid hiperplazi, yabancı cisimler, karinoid tümör ve intestinal parazitlerdir. Travma ve apandisit, çocuk yaş grubunda acil serviste cerrahi konsültasyon yapılan en sık iki durumdur. Literatürde künt abdominal travma sonrası akut apandisit gelişen çok az sayıda olgu bildirilmektedir. 11 yaşındaki araç dışı trafik kazası sonucu oluşan travmatik dalak laserasyonu nedeniyle operasyona alınan hastada, insidental akut apandisit tespit edilmesi üzerine splenektomi ve apendektomi yapıldı. Olgu, klinik, radyolojik ve patolojik özellikleri ile sunuldu. Karın travması nedeniyle opere edilen hastalarda eşlik edebilecek ilave anormalliklerin tespiti amacıyla ayrıntılı batın eksplorasyonu yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Travmatik dalak, apandisit, çocuk

ABSTRACT:

Coexisting of Acute Appendicitis and Traumatic Spleen Laseration: A Case Report.

Acute appendicitis which can be seen at any age is a common acute abdominal reason is during the puberty at the top. Appendix vermiformis obstruction is the most common reason of acute appendicitis. Fecaloma, lymphoid hyperplasia, foreign body, carcinoid tumour, and intestinal parasites are the common underlying reasons of obstruction. Trauma and appendicitis are the most common two consulted issues in pediatric emergency services. There are few cases about appendicitis developing after a blunt abdominal trauma in the current literature. Upon the determination of incidental acute appendicitis in an eleven year old patient who was being operated for spleen laceration caused by an extravehicular traffic accident, splenectomy and appendectomy were performed. A throughout and detailed abdominal exploration should be performed in patients who undergo operations due to abdominal trauma in order to determine further abnormalities.

Key words: Traumatic spleen, appendicitis, child
Travmatik Dalak Yaralanması ve Akut Apendisit Birlikteliği: Olgu Sunumu

GİRİŞ:

Akut apandisit her yaşta görülebilen bir akut batın nedeni olup, puberte çağında bu nedenler arasında birinci sıradadır (2). Travma ve apandisit, çocukluk yaş grubunda acil serviste cerrahi konsültasyon yapılan en sık iki durumdur (3). Abdominal travma ve akut apandisit birlikteliği oldukça nadirdir. Travmatik dalak laserasyonu nedeniyle operasyona alınan hastada, insidental akut apandisit tespit edilmesi üzerine splenektomi ve apendektomi yapıldı. Olgu klinik, radyolojik ve patolojik özellikleri ile sunuldu.

OLGU SUNUMU:

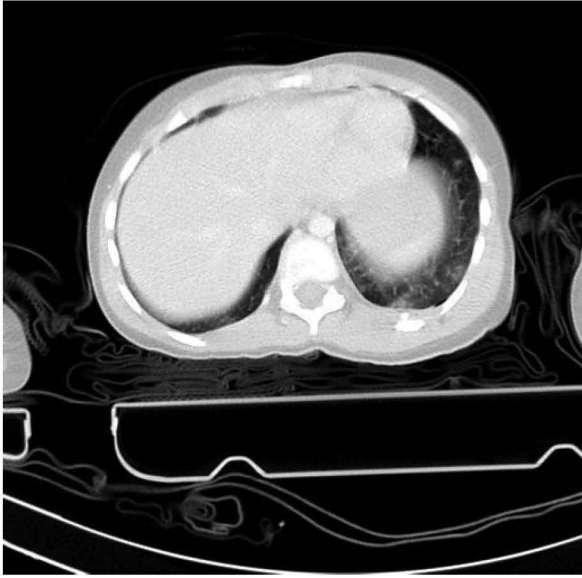
11 yaş kız hasta, araç dışı trafik kazası sonrasında karın ağrısı şikayetiyle acil servise getirildi. Fizik muayenede (FM) batında hassasiyet dışında özellik yoktu. Direkt grafide sağ klavikula kırığı mevcuttu. Bu bulgularla

İLETİŞİM BİLGİLERİ

İlgili Doktor: Dr. İlhan Çiftci
Yazışma Adresi: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı
Alaeddin Keykubat Yerleşkesi Selçuklu Konya
42131 Türkiye
Tel: 332 241 21 81-82-83
Fax: +90 (332) 241 21 84
driftci@yahoo.com

*Bu olgu bildiri olarak 30. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresinde
17-20 Ekim 2012, Sheraton Hotel, Ankara'da poster olarak sunulmuştur.

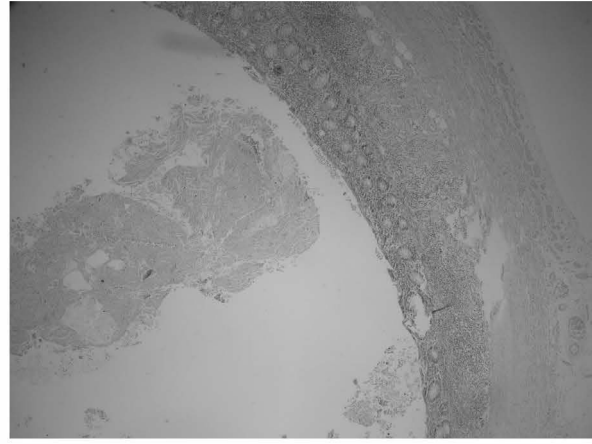
yapılan tomografik incelemede sol hemitoraksta minimal pnömotoraks ve dalak laserasyonu tespit edildi (Resim 1,2). Hasta yakın takip ve tedavi için yatırıldı. Takip esnasında karın ağrısı bulunan hasta şuuru açık ve koopere idi. Başlangıçta 12,5 olan Hb değerinin, 4. saatte 9'a kadar düşmesi üzerine dalak laserasyonuna bağlı intraabdominal kanama öntanısı ile hasta acil şartlarda operasyona alındı. Batında yaygın hemoperitoniyum ve belirgin dalak laserasyonu izlendi. Splenorafinin mümkün olmaması nedeniyle splenektomi uygulandı. Explorasyona devam edildi, appendiksin hiperemik, ödemli ve genişlemiş olduğu farkedildi.



Resim 1: Parankim penceresinde sol akciğer bazalinde minimal pnömotoraks görünümü



Resim 2: Dalak laserasyonu



Resim 3: Apendiks lümeninde fekaloid madde, duvarında lenfoid foliküler hiperplazi. HE x 100

Palpasyonda apendiks içinde iki adet fekalom ele gelmekte idi. Bu nedenle apendektomi yapıldı. Kanama kontrolünün ardından işleme son verildi. Takipte hemoglobin değerleri stabildi. Klinik bulgularının düzelmesi üzerine hasta operasyon sonrası 6. günde taburcu edildi. Histopatolojik incelemede genişlemiş apendiks lümeninde fekaloid maddelerin bulunduğu ve apendiks duvarında lenfoid foliküler hiperplazinin varlığı rapor edildi. (Resim 3)

TARTIŞMA:

Akut apandisit her yaşta görülebilen bir akut batın nedeni olup, puberte çağında bu nedenler arasında birinci sıradadır. Apendiks lümeni obstrüksiyonu, akut apandiste yol açan en sık sebeptir. Obstrüksiyon nedeni sıklıkla fekalom, lenfoid hiperplazi, yabancı cisimler, karsinoid tümör ve intestinal parazitlerdir. (1) Literatürde künt abdominal travma sonrası akut apandisit gelişen az sayıda olgu bildirilmektedir. (2-6) Dennis ve arkadaşları, akut apandisit künt abdominal travma ile birlikteliğini, hayvan modellerinde 2 tavşanda göstermiştir. (7) Manizade ve arkadaşları künt abdominal travma sonrasında akut apandisit gelişen 2 erişkin hasta rapor etmişlerdir. Araştırmacılar ödem, hematoma ve mezenterik yırtılmanın iskemi oluşturarak apandisite yol açabileceğini ortaya koymuşlardır. (4) Çiftçi ve arkadaşları künt abdominal travma nedeniyle takip edilen 554 hastanın retrospektif araştırmasında 5 olguda (%9) apandisit bildirmişlerdir. Bu çalışmada travma öncesi hastaların hiçbirinde akut apandisiti düşündürecek belirti bulunmadığı, operasyon sırasında 3 hastada mezoappendikste morarma ve yırtılma, 2 hastada apendiks ve terminal ileumda hemotom gözlendiği rapor edilmiştir. (8) Toumi ve arkadaşları 1991-2009 yılları arasında yayınlanan travma ile ilişkili 381 makaleden

17'sinde künt batin travması sonrasında 28 akut apandisit olgusunun bildirildiğini göstermişlerdir. (9) Biz olgumuzda dalak laserasyonu dışında batında herhangi bir yaralanma ya da yırtılma izlemedik, mezoappendiks dahil mezenter bütünlüğü normaldi. Akut apandisit birlikteliğinin insidental olduğunu düşünmekteyiz. Herhangi bir nedenle yapılan batin eksplorasyonlarında, semptom vermeyen mekkel divertikülü, aksesuar dalak, normal görünümlü appendiks gibi oluşumlara müdahale edilmemelidir. Ancak travma sonrası yapılan batin eksplorasyonlarında eşlik eden, insidental ya da diğer öne sürülen mekanizmalar yoluyla oluşabilecek akut apandisit ihtimali gözönünde bulundurulmalıdır. Bu olgularda apendektomi yapılmalı ve patolojik inceleme ile de doğrulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1-Kozar RA, Roslyn JJ: *The appendix. In Schwartz SI, Shires FC, Spencer CF et al.: Principles of Surgery, seventh edition, New York, McGraw-Hill, 1999, chapter 27, pp 1383-1393*

2-Hennington MH, Tinsley EA, Proctor HJ, Backer CC: *Acute appendicitis following blunt abdominal trauma. Incidence or coincidence? Ann Surg 214: 61-63,1991*

3-Serour F, Efrati Y, Klin B, Shikar S, Weinberg M, Vinograd I: *Acute appendicitis following abdominal trauma. Arch surg 131(7):785-6, 1996*

4-Manizade D, Tanker M: *On the occurrence of symptoms resembling cases of acute appendicitis after severe abdominal injury. Tip fak mec (İstanbul) 24:650-652,1961*

5-Bender JS *Acute appendicitis following blunt abdominal trauma. Incidence or coincidence? (-letter). Ann Surg 216:101,1992*

6-Bangs RG: *Acute appendicitis following blunt abdominal trauma. Incidence or coincidence (letter). Ann Surg 216:100,1992*

7-Dennis C, Buirge RE, Vargo RL, et al.: *studies in the etiology of acute appendicitis. Arch Surg 1940;40:929-948*

8- Çiftçi AO, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A: *Appendicitis after blunt abdominal trauma. Cause or coincidence? Eur J Pediatr surg 6:350-353.(December).1996*

9-Toumi Z, Chan A, Hadfield MB, Hulton NR: *Systematic review of blunt abdominal trauma as a cause of acute appendicitis. Ann R Coll Surg Engl 2010;92:477-482*