

ZEYNEP KAMİL

Cilt: 38 Sayı:3 Yıl: 2007

www.zeynepkamil.gov.tr

ISSN:1300-7971

TIP BÜLTENİ

Jinekoloji & Obstetrik,
Pediatri Klinikleri



Editör
Doc. Dr. Aysenur Celayir

Yard. Editör ve Dergi Sekreteri
Op. Dr. Selçuk Ayas

ZEYNEP KAMİL MEDICAL BULLETIN

Clinics of Gynecology & Obstetrics, Pediatrics



TÜBİTAK

Zeynep Kamil Tıp Bülteni
Tübitak Türk Tıp Dizini'ne Dahildir

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

ZEYNEP KAMİL BÜLTENİ

Jinekoloji&Obstetrik&Pediatri Klinikleri

ZEYNEP KAMİL BÜLTENİ

Clinics of Gynecology&Obstetrics&Pediatrics

CİLT:38

YIL:2007

SAYI:3

www.zeynepkamil.gov.tr

ISSN:1300-7971

EDİTÖR

Doç. Dr. Ayşenur Celayir

YARDIMCI EDİTÖR ve SEKRETER

Op. Dr. Selçuk Ayas

YAYIN KURULU

Doç.Dr.Abdulkadir Bozayut
Doç.Dr.Aktuğ Ertekin
Prof.Dr.Fahri Ovalı

Doç.Dr.Ayşenur Celayir
Doç.Dr.Ateş Karateke
Op.Dr.Sadiye Eren

Op.Dr.Mehmet Uludoğan
Uz.Dr.Feyza Yıldız

*Op.Dr.Vedat Dayıcioğlu
Doç.Dr.Aysu Say

BİLİMSEL KURUL

Maternal&Fetal Tıp
Prof.Dr.Selçuk Özden
Op.Dr.Yavuz Tahsin Ayanoglu
Prof.Dr.Kılıç Aydınli
Prof.Dr.İskender Baser
Prof.Dr.Sinan Beksac
Prof.Dr.Nejat Ceyhan
Op.Dr.Yavuz Ceylan
Prof.Dr.Hayri Ermiş
Op.Dr.Recep Has
Prof.Dr.Zehra Kavak
Op.Dr.Melahat Kesim
Prof.Dr.Rıza Madazlı
Op.Dr.Tamer Mungan
Prof.Dr.Lütfi Önderoğlu
Doç.Dr.Ayşe Gürbüz
Prof.Dr.Vildan Ocak
Op.Dr.Baha Oral
Prof.Dr.Fahri Öcer
Doç.Dr.Zeki Şahinoğlu
Prof.Dr.Cihat Şen
Prof.Dr.Turgay Şener
Op.Dr.Necdet Süer
Prof.Dr.Seyfettin Uludağ
Op.Dr.Mehmet Uludoğan
Op.Dr.Fehmi Yazıcioğlu
Doç.Dr.Neşe Yücel
Prof.Dr.Atıl Yüksel
Prof.Dr.Murat Yayla
İnfertilite&Endokrinoloji
Doç.Dr.Ali Baloğlu
Prof.Dr.Başar Tekin
Prof.Dr.Tarık Altınok
Doç.Dr.Erkut Attar

Prof.Dr.Faruk Buyru
Op.Dr.Ahmet Çetin
Prof.Dr.Fatih Durmuşoğlu
Doç.Dr.Aktuğ Ertekin
Op.Dr.İnci Davas Erşen
Prof.Dr.Erdoğan Ertüngealp
Doç.Dr.Birgöl Gürbüz
Prof.Dr.Timur Gürgan
Prof.Dr.Hikmet Hassa
Doç.Dr.A.Zeki İşik
Prof.Dr.Mehmet İdil
Op.Dr.Kumral Kepkep
Doç.Dr.Engin Oral
Prof.Dr.Esat Orhon
Doç.Dr.Ferit Saraçoğlu
Doç.Dr.Kadir Savan
Prof.Dr.Hasan Serdaroğlu
Prof.Dr.Hakan Seyisoğlu
Prof.Dr.Sezai Şahmay
Prof.Dr.Başar Tekin
Op.Dr.A.İsmet Tekirdağ
Doç.Dr.Cem Turan
Doç.Dr.Can Tüfekçi
Doç.Dr.Birol Vural
Doç.Dr.Serap Yaltı
Prof.Dr.Y.Ziya Yergök
Prof.Dr.Oğuz Yücel
Jinekolojik Onkoloji
Prof.Dr.Ali Ayhan
Prof.Dr.Engin Bengisu
Prof.Dr.Sinan Berkman
Doç.Dr.Serpil Bozkurt
Prof.Dr.Haldun Güner
Prof.Dr.Derin Kösebay

Prof.Dr.Umur Kuyumcuoğlu
Prof.Dr.Nil Molinas Mandel
Prof.Dr.Sakıp Pekin
Prof.Dr.Sinan Özalp
Prof.Dr.Demir Özbaşar
Doç.Dr.Orhan Ünal
Prof.Dr.İzzet Yücesoy
Op.Dr.Göhkan Kılıç
Ürejinokoloji
Prof.Dr.Fuat Demirci
Prof.Dr.İsmail Mete İdil
Prof.Dr.Bülent Tıraş
Prof.Dr.Önay Yalçınır
Çocuk Hastalıkları
Prof.Dr.Betül Acunaş
Doç.Dr.Harika Alpay
Doç.Dr.Ömer Ceran
Prof.Dr.Salim Çalışkan
Doç.Dr.Feyzullah Çetinkaya
Dr.Sultan Kavucuoğlu
Prof.Dr.Ayşe Öner
Doç.Dr.Alp Özkan
Prof.Dr.Özer Pala
Prof.Dr.Nuran Salman
Doç.Dr.Nazan Sarper
Doç.Dr.Nedim Samancı
Doç.Dr.Gülner Tokuç
Doç.Dr.Raif Üçsel
Doç.Dr.Emin Ünüvar
Doç.Dr.Ayşegül Ünüvar
Doç.Dr.Ayça Vitrinel
Prof.Dr.Nevin Yalman
Dr.Feyza Yıldız
Doç.Dr.Yüksel Yılmaz

Çocuk Cerrahisi
Prof.Dr.Ali Avanoğlu
Prof.Dr.Feza M.Akgür
Prof.Dr.Cenk Büyükuinal
Doç.Dr.Ayşenur Celayir
Prof.Dr.Sinan Celayir
Prof.Dr.Alaaddin Çelik
Prof.Dr.Salih Çetinkuruş
Prof.Dr.Nur Danişmend
Prof.Dr.Savaş Demirbilek
Doç.Dr.Haluk Emir
Op.Dr.Şeref Etker
Doç.Dr.İrfan Karaca
Doç.Dr.Latif Abbasoğlu
Doç.Dr.Nizamettin Kılıç
Prof.Dr.Hüseyin Özbey
Op.Dr.Osman Pektaş
Doç.Dr.Serdar Sander
Prof.Dr.Yunus Söylet
Op.Dr.Mehmet Yalçın
Doç.Dr.Gonca Topuzlu Tekant
Doç.Dr.Nurperi Gazioğlu
Patoloji
Doç.Dr.Erol Rüştü Bozkurt
Doç.Dr.Dilaver Demirel
Prof.Dr.Rıdvan İlhan
Dr.Nimet Karadayı
Prof.Dr.Sevgi Küllü
Prof.Dr.Nafı Oruç
Doç.Dr.Önder Peker
Prof.Dr.Sıtkı Tuzlalı
Doç.Dr.Ekrem Yavuz
Doç.Dr.Gözde Kır

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

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

Sahibi ve Yazı İşleri Müdürü: Doç.Dr.Ayşenur Celayir

Adres: Zeynep Kamil Hastanesi, Üsküdar, İstanbul Tel: 0216-3910680 1561 (Kütüphane) Faks: 0216 3439251 www.zeynepkamil.gov.tr

Zeynep Kamil Tıp Bülteni' nde yayınlanan yazılar, resim şekil ve tablolar Bülten Yazı İşleri Müdürlüğü' nden izin alınmadan kısmen bir vasıta ile basılamaz ve çoğaltılamaz, ancak bilimsel amaçlarla kaynak göstermek kaydıyla alını yapılabilir. Dergimizde yayınlanan yazı şekil ve resimlerden yazarlar, ilan ve reklamlardan firmalar sorumludur.



TUBİTAK

ZEYNEP KAMİL TIP BÜLTENİ
TUBİTAK TÜRK TIP DİZİNİ'ne Dahildir.

ZEYNEP KAMİL TIP BÜLTENİ

MAKALE YAZIM KURALLARI

Zeynep Kamil Tıp Bülteni-Jinekoloji-Obstetrik-Pediatri klinikleri yılda 4 sayı olmak üzere 3 ayda bir (Ocak-Nisan-Temmuz ve Ekim aylarında) yayınlanır. Derginin yayın dili **Türkçe ve İngilizce**dir.

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

Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazılar **3 kopya** olarak gönderilmelidir. Yazı A4 beyaz dosya kağıdının tek tarafına 12 punto, 2 aralıklı ve kağıdın kenarlıklarından 2,5 cm. boşluk kalacak şekilde hazırlanmalıdır.

Her sayfa kağıdın üst kısmına gelecek şekilde numaralandırılmalıdır.

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

Klinik ve laboratuvar araştırma yazıları ve derlemeler **15 sayfayı**, olgu sunumları **5 sayfayı** geçmemelidir. Ağustos 2006 tarihinden itibaren çalışmaları internet üzerinden www.zeynepkamil.gov.tr adresi kullanılarak gönderilmesi zorunludur.

Etik kurallar

Yazıların etik kurallarına uygunluğu yazarın sorumluluğundadır.

İlaç kullanımı ile ilgili yeni doz ve endikasyon araştırmaları için "ilaç araştırmaları hakkındaki yönetmenlik" hükümlerine uygun olarak (29 Ocak 1993 tarih ve 21480 sayılı) **Yerel Etik Kurul** aracılığı ile T.C. Sağlık Bakanlığı'na başvuruda bulunmuş ve gerekli iznin alınmış olması gereklidir.

İnsan üzerinde yapılacak ilaç araştırmaları Helsinki Deklarasyonu ve Tıbbi Deontoloji Tüzüğü'ne tam olarak uymalıdır.

Çalışma aktif katkısı olmayan kişilerin isimlerinin yazar listesinde yer almamasına özen gösterilmelidir. Dergi Yayın Kurulu gerekli görür ise çalışmada ismi bulunan yazarların çalışmaya hangi aşamada katkı sağladığı konusunda bilgi isteyebilir.

Başka kaynaklardan yapılan alıntılar kaynaklar bölümünde mutlaka belirtilmelidir. Resim ve şekil alıntıları için yazarın veya basımevinin yazılı izni olmalıdır.

Çalışmada isimleri yer alan her çalışmacı çalışmanın bilimsel ve etik sorumluluğunu aldıklarına, çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığına dair imzalı belgeyi dergimize ulaştırmalıdır.

Daha önceden başka bir dergide yayınlanan veya yayınlanmak üzere değerlendirilmekte olan çalışmalar dergimize gönderilmemelidir. Dergimize gönderilen çalışma danışman raporlarının sonuçları yazara ulaştırılana kadar bir başka dergiye gönderilemez.

Yazı şu bölümleri içermelidir.

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

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

3) Özetler (Türkçe ve İngilizce): Özet, yazının tamamını anlatacak şekilde düzenlenmeli ve 200 kelimeyi geçmemelidir. Özet, meteryal ve metod, bulgular ve sonuç, anahtar kelimeler (objective, material and methods, results and conclusion, key words) bölümlerini içermelidir.

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

5) Gereç ve Yöntem: Çalışmada kullanılan gerçek, klinik laboratuvar ve istatistik yöntemler belirtilir.

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

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

8) Kaynaklar: Yazıda kullanıldığı sıra ile numaralanmalı, metin içinde uygun yerde Parantez içinde belirtilmelidir. **Olabildiğince yerli kaynaklardan yararlanmaya özen gösterilmelidir (yerli kaynaklar için TUBİTAK Türk Tıp Dizini'nden faydalanılabilir).** Zeynep Kamil Tıp Bülteni'nde 1969 yılından bu yana yayınlanmış tüm çalışmaları tam metin şeklinde ve ücretsiz olarak hastanemizin web sitesinde (www.zeynepkamil.gov.tr) bulabilirsiniz. Dergi isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmalıdır. Altı veya daha az yazar olduğu zaman yazarların hepsi, altıdan fazla olduğu zaman ilk altı yazar ismi ve ark. (et al.) kısaltması yapılmalıdır.

Kaynakların yazılım örnekleri:

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

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

***Kitaptan alınan bir bölüm için:** Thomas J. Garite.Premature rupture of membranes.In: Creasy RK,Resnik R., eds. Maternal-Fetal Medicine,1999:644-658.

9) Tablolar, Şekiller, Resimler ve alt yazıları:

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

Şekiller profesyonel olarak çizilmeli veya fotoğrafı çekilmeli, bunun dışındaki şekil, röntgen ve benzeri materyalin parlak siyah-beyaz fotoğrafı ayrı bir zarfa konularak gönderilmelidir. Açıklamalara ve başlıklara resim alt yazılarında yer verilmeli, resim içerisinde belirtilmemelidir. Her şekil ve resmin arkasında şekil numarası, yazar ismi ve şeklin üst tarafını belirten etiket bulunmalıdır. Daha önceden basılmış bir resim kullanılıyor ise özgün kaynak belirtilmeli ve yazar veya yayıncısından izin alınmış olmalıdır.

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

Derlemeler: Konu ile ilgili çalışmacılarla editörün talebi olduğu zaman hazırlanır. Özel talep olmaksızın bu tip yazı gönderilmemelidir. Yazarların konu ile ilgili yurt içi veya yurt dışı dergilerde yayınlanmış çalışmalarının olması gereklidir. Derleme çalışması en son yenilikleri kapsamalı ve konu ile ilgili tecrübe ve araştırmaları olan yazarlarca tecrübelerine dayalı olarak yazılmalıdır. Bu çalışmalar tek isim ile yayınlanır.

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

Yazıların gönderileceği adres:

Op.Dr.Selçuk Ayas
Zeynep Kamil Tıp Bülteni
Jinekoloji-Obstetrik-Pediyatri Klinikleri
Zeynep Kamil Hastanesi Kütüphanesi,
Üsküdar, İstanbul

İnternet aracılığı ile başvuru adresi:

www.zeynepkamil.gov.tr.
Tel: 02163910680 / 1565

ZEYNEP KAMİL TIP BÜLTENİ

Jinekoloji&Obstetrik&Pediatri Klinikleri

KONTROL FORMU

□ Gönderilen yazı ön sayfa, özet (Türkçe ve İngilizce), metin, tartışma, sonuç, kaynaklar, tablolar, şekiller ve altyazıların herbiri A4 kağıtlarda olacak şekilde 3 kopya olarak (herbiri ayrı naylon poşet içinde ve zımba ataç kullanılmadan) gönderildi.

□ Yazınız A4 beyaz dosya kağıdının tek tarafına, 11 punto 2 aralıklı ve kağıdın kenarından 2.5 cm. boşluk kalacak şekilde hazırlandı.

□ Olgu Sunumu olan yazımızda metaryal ve metod, bulgular bölümü yerine olgu sunumu yapıldı.

Disket Kaydı:

□ Çalışmayı içeren 1 adet floppy disk gönderildi.

□ Disket etiketlenerek üzerine yazım için kullanılan program, ilk yazarın adı, makalenin başlığı yazıldı.

Yazı ile ilgili hakların aktarımı:

□ Yazımız, Zeynep Kamil Tıp Bülteni-Jinekoloji-Obstetrik-Pediatri Klinikleri' nde yayımlandıktan sonra yazı ile ilgili tüm haklarımızı Zeynep Kamil Ana Çocuk Koruma Derneği' ne devretmeyi kabul ediyoruz.

□ Zeynep Kamil Tıp Bülteni-Jinekoloji-Obstetrik-Pediatri Klinikleri' nde yayınlanmak üzere gönderdiğimiz çalışma daha önce hiçbir yerde yayınlanmamıştır ve yayın için başka bir yere gönderilmemiştir.

□ Çalışmamız ile ilgili hakem rapor sonuçları alınana kadar çalışmamızı yurt içi ve yurt dışında yayınlanan başka bir dergiye göndermeyeceğiz.

□ Aşağıda adı ve imzası yer alan yazarlar, yazı ile ilgili ter türlü etik ve bilimsel sorumluluğu kabul ediyoruz.

Yazar adı

İmza

Tarih

-----	-----	-----
-----	-----	-----
-----	-----	-----
-----	-----	-----

İÇİNDEKİLER

A- OBSTETRİK-JİNEKOLOJİ KLİNİKLERİ

ARAŞTIRMALAR

- 1-) Ektopik Gebelik Tedavileri (Laparoskopik Salpingostomi Ve Sistemik Methotrexate) Sonrasında İntrauterin İnseminasyon Başarısı. Namık Kemal Duru, İbrahim Alanbay, Murat Muhcu, Uğur Keskin, Vedat Atay. (89-92)
- 2-) Ektopik Gebelik Tedavisi Sonrasında (Laparoskopik Salpingostomi Ve Sistemik Methotrexate) Tubal Patensin Değerlendirilmesi. Namık Kemal Duru, İbrahim Alanbay, Murat Muhcu, Uğur Keskin, Vedat Atay. (93-97)
- 3-) Overin Benign, “Borderline” ve Malign Epitelyal Tümörlerinde Ki-67 Ekspresyonu ve Prognostik Parametrelerle İlişkisi. Müberra Seğmen Yılmaz, Dilek Yavuzer, Nimet Karadayı, Nagehan Özdemir Barışık, Gözde Kır. (99-103)
- 4-) Ağır Preeklampitik Gebelerde İntravenöz Nimodipin'in Maternal ve Fetal Etkileri. Tandoğan Bülent, Çöğendez Ebru, Oral Özay. (105-109)

OLGU SUNUMLARI

- 1-) Karakteristik Klinik Tablo Olmaksızın Erken Doğum Tehdidi İle Gelen Bir Gebede Perfore Apandisit: Olgu Sunumu. Mahmut Tuncay Özgün, Çağdaş Türkyılmaz, Mehmet Dolanbay, Semih Uludağ, Ahmet Cem Batukan. (111-112)

B- PEDIATRİ KLİNİKLERİ

ARAŞTIRMALAR

- 1-) Okul Çocuklarında Meningokok Taşıyıcılığının ve Meningokoklarda Penisilin Direncinin Araştırılması. Şemsinur Karabela, Kadriye Kart Yaşar, Gönül Şengöz, Filiz Yıldırım, Bülent Durdu. (115-119)

C- PEDIATRİ CERRAHİ KLİNİKLERİ

ARAŞTIRMALAR

- 1-) Rex-Şunt'ında İnternal Jugular Ven Grefti Yerine Umbilikal Ven Transpozisyonunun Kullanıldığı Alternatif Bir Çözüm: Morfolojik Bir Çalışma. Ayşenur Celayir, Sinan Celayir, Serdar Sander, Güler Kahraman, Sergülen Dervişoğlu. (121-124)

OLGU SUNUMLARI

- 1-) Prenatal Olarak Fetal OICS Sendromunun Yanlış Tanılanması. Ayşenur Cerrah Celayir. (125-129)

OBSTETRİK & JİNEKOLOJİ KLİNİKLERİ

Ektopik Gebelik Tedavileri (Laparoskopik Salpingostomi Ve Sistemik Methotrexate) Sonrasında İntrauterin İnseminasyon Başarısı

Namık Kemal Duru¹, İbrahim Alanbay¹, Murat Muhcu², Uğur Keskin¹, Vedat Atay²

¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı

²Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Servisi

Yazışma Adresi: Üsküdar İstanbul - Türkiye

İş Tel: 0216 542 28 57 Cep Tel: 0532 221 08 19 e-mail: muratmuhcu@yahoo.com

ÖZET:

Amaç: Bizim çalışmamızın amacı, laparoskopik salpingostomi ve sistemik tek doz Methotrexate uygulanan hastalarda intrauterin inseminasyon başarıları arasında fark olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya ektopik gebelik tanısı ile laparoskopik salpingostomi uygulanan 25 hasta ve 50 mg/m², sistemik, tek doz Methotrexate uygulanan 12 hastayı kapsamaktadır. Bu grup hastalarda intrauterin inseminasyon sonrası gebelik başarıları araştırıldı. İntrauterin inseminasyon protokolü içerisinde tüm hastalara gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu planlandı. İstatistiksel analiz için, SPSS for Windows 13.0 paket programı kullanıldı.

Bulgular: Laparoskopik salpingostomi uygulanan grupta spontan konsepsiyon oranı % 48 idi (12/25). Spontan siklusta gebelik oluşmayan ve sonrasında intrauterin inseminasyon uygulanan hastalarda gebelik oranı ise % 15,3 (2/13) idi. 12 hastanın 5 inde spontan konsepsiyon ile gebelik elde edilirken (% 41,6), spontan konsepsiyonda gebelik elde edilemeyen ve intrauterin inseminasyon uygulanan 7 hastadan sadece 1 inde gebelik elde edildi (% 14,2). Her iki grup arasında spontan gebelik başarıları ve intrauterin inseminasyon sonrası gebelik başarıları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,94) (p=0,71).

Sonuç: Bu çalışmada en az 1 yıl süre sonrasında spontan gebelik başarıları, her iki grupta eşit olarak saptanmıştır. Çalışmamız her 2 grup tedavi sonrası intrauterin inseminasyon başarılarının birbirleri üzerine üstünlükleri olmadığını ortaya koymuştur. Sonuç olarak tedavi sonrası spontan siklusta gebelik elde edilmeyen ve tubal patens izlenen hastalarda intrauterin inseminasyon uygulanmasını önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Laparoskopik Salpingostomi, Sistemik Methotrexate, intrauterin inseminasyon.

SUMMARY:

The Results of Intrauterine Insemination after Ectopic Pregnancy Treatment (Laparoscopic salpingostomy and systemic Methotrexate)

Aim: To evaluate the results of Intrauterine Insemination in patients with ectopic pregnancy treated by laparoscopic salpingostomy and systemic single dose methotrexate.

Materials and Methods: This study was included 25 patients with ectopic pregnancy treated by laparoscopic salpingostomy and 12 patients with ectopic pregnancy treated by 50 mg/m² single dose methotrexate. All patients were treated with gonadotropins for ovulation induction. SPSS for Windows 13.0 was used for statistical analysis.

Results: Spontaneous pregnancy occurred 48 % of the patients (12/25) treated by laparoscopy. The remainings were treated by intrauterine insemination and the pregnancy rate was 15.3% (2/13) in this group. In methotrexate group, spontaneous pregnancy occurred 41.6 % of the patients (5/12) treated by methotrexate. The remainings were treated by intrauterine insemination and the pregnancy rate was 14.2 % (1/7) in this group. There were no statistically significant differences in both groups in terms of spontaneous pregnancy and pregnancy resulted by intrauterine insemination (p=0,94) (p=0,71).

Conclusion: Our results showed that spontaneous pregnancy rate was similar in both groups one year following treatment. The pregnancy rate was similar in both groups treated by intrauterine insemination. We recommend intrauterine insemination in patients with tubal patency, who fail to conceive spontaneously.

Key Words: Ectopic Pregnancy, Laparoscopic Salpingostomy, Systemic Methotrexate, Intrauterine Insemination.

GİRİŞ

Ektopik gebelik ve uygulanan tedavi modalitesine bağlı olarak fertilité başarısını etkileyen tubal ve ovarian hasar gelişebilmektedir. Ektopik gebelik sonrası infertilite ilişkisini araştıran kesitsel çalışmalarda infertilite sıklığı % 20- 60 arasında bildirilmiştir (1). Ektopik gebelik sonrası fertilité başarısı üzerinde literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda bu oran % 24 gibi düşük oranda bildirirken (2); bazı çalışmalarda ise % 89 gibi yüksek bir oran bildirilmiştir (3). Fertilitenin başarısında en önemli faktörler arasında normal ovarian fonksiyon ve ovarian rezerv ile birlikte tubal geçirgenliğin mevcudiyeti bulunmaktadır. Kemoterapötik ilaçların ovarian fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Özellikle oosit kaybını hızlandırarak fekunditeyi azaltmakta ve prematüre menopoz gelişimine neden olmaktadır. Kemoterapötik bir ilaç olan Methotrexate'in ektopik gebelik tedavisi sonrası reproduktif sonuçları üzerindeki çalışmalar halen devam etmektedir. Fertilitenin başarısında en önemli faktörlerden biri ovarian rezerv dir. Ovarian rezervin saptanmasında birçok parametre öne sürülmüştür. Bunlar arasında temel ultrasonografik parametreler ve hormonal parametreler bulunmaktadır. Ultrasonografik parametreler arasında, antral follikül sayısı (4-7), ovarian volüm (8-9) ve peak sistolik velosite (stromal kan akımı) (10-11); hormonal parametreler arasında, serum Follikül Stimüle edici Hormon (FSH) (12), inhibin B (13) ve Anti Mülleriyan hormon (14) bulunmaktadır. Bizim çalışmamızın amacı, laparoskopik salpingostomi ve sistemik tek doz Methotrexate uygulanan hastalarda intrauterin inseminasyon başarıları arasında fark olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Populasyonu

Bu çalışma Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Yardımcı Üreme Teknikleri Ünitesinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma Gülhane Askeri Tıp Akademisi Etik Komitesi tarafından

onaylanmış ve çalışmaya aktif olarak katılan tüm kadınlardan bilgilendirilmiş hasta onam formu alınmıştır. Çalışmaya ektopik gebelik tanısı ile laparoskopik salpingostomi uygulanan 25 hasta (Grup 1) ve 50 mg/m², sistemik, tek doz MTX uygulanan 12 hastayı kapsamaktadır. Çalışmada ektopik gebelik tedavisi sonrasında 3ncü ayda unilateral oklüzyon veya bilateral tubal geçiş saptanan hastalara 6-12 ay süre ile spontan izlem ile koitus önerildi. Daha sonra gebelik elde edilmeyen Grup 1 deki (Laparoskopik salpingostomi) 13 hastaya ve Grup 2 deki (Sistemik tek doz MTX) 7 hastaya IUI uygulanmış ve IUI sonuçları ve parametreleri değerlendirilmiştir.

IUI Protokolü

İntrauterin inseminasyon protokolü içerisinde tüm hastalara gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu planlandı. Hastalara adet 3. günü rekombinant FSH uygulamasına başlandı ve bazal ultrasonografi ile antral follikül sayısı belirlendi. Daha sonra 5 gün süre ile rekombinant FSH uygulamasına devam edildi. Daha sonra, follikül gelişim derecesine göre günlük doz uygulaması ayarlandı. Daha sonra 17 mm yi geçmiş bir follikül varlığında hastaya ovulasyonun tetiklenmesi amacı ile 5.000 IU Human Chorionic gonadotropin (HCG) uygulandı. Hastanın eşinden 3 günlük cinsel perhiz sonrası mastürbasyon yolu ile elde edilen semen laboratuvar ortamında sperm yıkama işleminden sonra konsantre edilerek inseminasyon için hazırlandı. İntrauterin inseminasyon işlemi öncesi sperm hazırlama amacı ile gradient yöntemi uygulandı. HCG uygulamasından 34-36 saat sonra IUI uygulandı. Daha sonra her çiftte ilk 3 gün her gün daha sonra gün aşırı cinsel ilişki önerildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için, SPSS for Windows 13.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde ortalama (-/+ standart sapma) (range) kullanıldı. Her 2 grupta IUI sonrası gebelik başarısının değerlendirilmesinde ki-Kare testi kullanıldı.

BULGULAR

IUI siklusuna ait hastaların klinik ve demografik özellikleri **tablo 1'** de gösterilmiştir. Grup 1'de spontan konsepsiyon oranı % 48 idi (12/25). Spontan siklusta gebelik oluşmayan ve sonrasında İntrauterin inseminasyon uygulanan hastalarda gebelik oranı ise % 15,3 (2/13) idi. 12 hastanın 5 inde spontan konsepsiyon ile gebelik elde edilirken (% 41,6), spontan konsepsiyonda gebelik elde edilemeyen ve IUI uygulanan 7 hastadan sadece 1 inde gebelik elde edildi (% 14,2). Her iki grup arasında spontan gebelik başarısı ve IUI sonrası gebelik başarısı arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (p:0,94) (p:0,71) Hastaların IUI sikluslarına ait özellikler **tablo 2'** de gösterilmiştir.

Tablo 1. Ektopik gebelik tanısı ile laparoskopik salpingostomi ve 50 mg/m² IM, tek doz, sistemik, MTX uygulanan hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=13)	p
Yaş (yıl) Ort. (-/+ s.s.)	30,53 (-/+ 5,1)	29,42 (-/+ 3,14)	0,66*
Bazal FSH (IU/l) Ort. (-/+ s.s.)	6,10 (-/+ 1,26)	5,45 (-/+ 1,10)	0,25*
Ovarian volüm (cm ³)			
İpsilateral Ort. (-/+ s.s.)	4,47 (-/+ 0,65)	4,62 (-/+ 0,73)	0,80*
Kontralateral Ort. (-/+ s.s.)	4,19 (-/+ 0,32)	4,26 (-/+ 0,37)	0,62*
Antral Follikül Sayısı(n)			
İpsilateral Ort. (-/+ s.s.)	5,10 (-/+ 0,66)	5,4 (-/+ 0,89)	0,29*
Kontralateral Ort. (-/+ s.s.)	4,9 (-/+ 0,73)	8,0 (-/+ 1,0)	0,08*
Total Abal Sperm Sayısı (TAC) (milyon/ml) Ort. (-/+ s.s.)	115,25 (-/+ 53,8)	111,14 (-/+ 40,1)	0,95*
Normal Sperm (%) Ort. (-/+ s.s.)	3,38 (-/+ 1,19)	2,71 (-/+ 0,75)	0,19*

* Mann Whitney U testi kullanılmıştır. ** Chi-square testi kullanılmıştır. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 2: Ektopik gebelik tanısı ile laparoskopik salpingostomi ve 50 mg/m² IM, tek doz, sistemik, MTX uygulanan hastaların IUI siklus özellikleri

	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=13)	p
Toplam Gonadotropin Dozu (IU) Ort. (-/+ s.s.)	580 (-/+ 119)	603 (-/+ 80,9)	0,40*
Tedavi süresi (gün) Ort. (-/+ s.s.)	10,9 (-/+ 1,52)	11,14 (-/+ 1,04)	0,47*
Gebelik Başarısı (%)	2/13 (15,3)	1/7 (14,2)	0,64**

* Mann Whitney U testi kullanılmıştır. ** Chi-square testi kullanılmıştır. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

TARTIŞMA

Ektopik gebelik, gebeliğin majör komplikasyonlarından biridir. Gebeliğe bağlı maternal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri arasındadır. Ektopik gebelik insidansı özellikle 1960 yıllardan itibaren yaklaşık 2 kat artma göstermiştir ve tüm gebeliklerin yaklaşık % 2 sini oluşturmaktadır (15). Ektopik gebeliğin tanı ve menajmanı son yıllarda transvajinal ultrasonografinin kullanımının yaygınlaşması ve b HCG ölçümünün sensitivite nin artması nedeni ile dramatik olarak değişmiştir. Bunun sonucu olarak, ektopik gebelik tanısı daha kolay ve hızlı olarak konulmakta ve medikal veya cerrahi tedavi hemen uygulanabilmektedir. Bununla birlikte ektopik gebelik sonrası hastaların yaklaşık % 40 fertilitte sorunları ile karşımıza çıkmaktadır. Bu çiftlerde gebelik elde edilmesi sırasında optimum yaklaşım belirlenmeli ve yardımcı üreme tekniklerinin tedavi modalitelerine göre değişimleri akılda tutulmalıdır. Biz çalışmamızda tubal gebelik nedeni ile 50 mg/m² IM, tek doz, sistemik, MTX ve laparoskopik salpingostomi uygulanan hastaların tedavi sonrası İntrauterin İnseminasyon başarıları ve parametreleri irdelenmiştir. Ektopik gebelik sonrasında elde edilen gebelik başarılarının diğer çalışmalardaki sonuçlar ile karşılaştırılması hasta seçim kriterlerinin farklı olması (rüptüre olmuş hastaların dahil edilmesi, yaş sınırlaması olmaması, infertilite hikayesinin geniş range lere olması vb.) ve takip sürelerinin değişken olması nedeni ile optimum olmamaktadır. Bu çalışma, ektopik gebeliği takiben uygulanan laparoskopik salpingostomi ve tek doz MTX uygulamasının, fertilitte korunmasında birbirine üstünlükleri olmadığını ortaya koymuştur. Mevcut literatürde rastladığımız ektopik gebelik sonrası total gebelik başarısı üzerinde IUI in etkisini değerlendiren tek çalışma mevcuttu. Gervaise A ve ark. ise (16), ektopik gebelik nedeni ile MTX uyguladıkları hastalarda kümülatif gebelik oranlarını incelemişlerdir. Bu çalışma kohort çalışması olarak dizayn edilmiş olup sadece hastaların MTX uygulaması sonrası gebelik elde edilen zaman telefon ile hastalara ulaşılarak araştırılmıştır. Çalışmada ektopik gebelik sonrası kümülatif intrauterin gebelik oranını % 57,5 olarak rapor edilmiş ve bu gebeliklerin % 76 sı spontan konsepsiyonda,

% 7,9 u IUI sonrası ve % 15,8 i IVF sonrası elde edilmiştir. Bu çalışmada en az 1 yıl süre sonrasında spontan gebelik başarısı, diğer çalışmalardakini destekleyecek şekilde, her iki grupta eşit olarak saptanmıştır. Çalışmamız her 2 grup tedavi sonrası IUI başarılarının birbirleri üzerine üstünlükleri olmadığını ortaya koymuştur. Sonuç olarak tedavi sonrası spontan sıklıta gebelik elde edilmeyen ve tubal patens izlenen hastalarda IUI uygulanmasını önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Ego, A., Subtil, D., Cosson, M., Legoueff, F.O., Houfflin-Debarge, V.R., Querleu, D., *Survival analysis of fertility after ectopic Pregnancy, Fertility and Sterility*, 75 (3), 2001.
2. Sultana, C.J., and Easley KCRL, *Outcome of laparoscopic versus traditional surgery for ectopic pregnancies, Fertil Steril*, 57, 285- 289,1992.
3. Lindblom, B., Hahlin, M., Lundorff, P. et all., *Treatment of tubal pregnancy by laparoscope guided injection of prostoglandine F2 alpha, Fertil Steril*, 54, 404- 408, 1990.
4. Tomás, C., Nuojuua-Huttunen, S. and Martikainen, H., *Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization, Hum Reprod.*, 12, 220-223, 1997.
5. Chang, M.Y., Chiang, C.H., Hsieh, T.T., Soong, Y.K., Hsu, K.H., *Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive Technologies, Fertil Steril*, 69, 505-510, 1998.
6. Nahum, R., Shifren, J.L., Chang, Y.C., Leykin, L., Isaacson, K. and Toth, T., *Antral follicle assessment as a tool for predicting outcome in IVF- is it a beter predictor than age and FSH?, J Assist Reprod Genet*, 18, 151-155, 2001.
7. Bancsi, L.F., Broekmans, F.J., Eijkemans, M.J., De Jong, F.H., Habbema, J.D. and te Velde, E.R., *Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve, Fertil Steril*, 77, 328-336, 2002.
8. Syrop, C.H., Willhoite, A. and Van Voorhis, B.J., *Ovarian volume: a novel outcome predictor for assisted reproduction, Fertil Steril*, 64, 1167-1171, 1995.
9. Lass, A., Skull, J., McVeigh, E., Margara, R. and Winston, R.M., *Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin for in-vitro fertilization can predict poor response, Hum Reprod.*, 12, 294-297, 1997.
10. Kupesic, S., Kurjak, A., Bjelos, D. and Vujisic, S., *Three-dimensional ultrasonographic ovarian measurements and in vitro fertilization outcome are related to age, Fertil Steril*, 79, 190-197, 2003.
11. Popovic-Todorovic, B., Loft, A., Lindhard, A., Bangsboll, S., Andersson, A.M. and Andersen, A.N., *A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standard' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram, Hum Reprod.*, 18, 781-787, 2003.
12. Sharara, F.I., Scott, R.T. and Seifer, D.B., *The detection of diminished ovarian reserve in infertile women, Am J Obstet Gynecol*, 179, 804-812, 1998.
13. Dzik, A., Lambert-Messerlian, G., Izzo, V.M., Soares, J.B., Pinotti, J.A. and Seifer, D., *Inhibin B response to EFORT is associated with the outcome of oocyte retrieval in the subsequent in vitro fertilization cycle, Fertil Steril*, 74, 1114-1117, 2000.
14. Fanchin, R., Schonäuer, L.M., Righini, C., Guibourdenche, J., Frydman, R. and 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, Hum Reprod.*, 18, 323-327, 2003.
15. Centers for Disease Control and Prevention, *Ectopic pregnancy United States, 1990- 1992, MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 44, 46-48, 1995.
16. Gervaise, A., Masson, L., de Tayrac, R., fraydman, R., Fernandez, H., *Reproductive Outcome after methotrexate treatment of tubal pregnancies, Fertil Steril*, 82(2), 304-308, 2004.

Ektopik Gebelik Tedavisi Sonrasında (Laparoskopik Salpingostomi Ve Sistemik Methotrexate) Tubal Patensin Değerlendirilmesi

Namık Kemal Duru¹, İbrahim Alanbay¹, Murat Muhcu², Uğur Keskin¹, Vedat Atay²

¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı

²Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Servisi

Yazışma Adresi: Gata Ankara Ankara – Türkiye

İş Tel: 0312 304 58 04 Cep Tel: 903547613 e-mail: nkdu@ata.edu.tr

ÖZET:

Amaç: Laparoskopik salpingostomi ve sistemik tek doz Methotrexate uygulanan hastalarda tubal tedavi sonrası tubal patensi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Ocak 2005-Temmuz 2007 tarihleri arasında, Ektopik gebelik tanısı ile laparoskopik salpingostomi uygulanan 28 hasta ve 50 mg/m² tek doz Methotrexate uygulanan 14 hasta da yapılmıştır. Hastaların tümüne 3 aylık kontrasepsiyon sonrası tubal patensinin değerlendirilmesi amacı ile histerosalpingografi planlandı. İstatistiksel analiz için, SPSS for Windows 13.0 paket programı kullanıldı.

Bulgular: Laparoskopik salpingostomi uygulanan grupta ortalama yaş 30,6 (-/+ 4,5) iken, Methotrexate uygulanan grupta ise 30,07 (-/+ 3,6) idi. (p: 0,68) Hastaların gravida ve pariteleri değerlendirildiğinde sırası ile laparoskopik salpingostomi uygulanan grupta 0,92 (-/+ 1,11), 0,50 (-/+ 0,63) iken; Methotrexate uygulanan grupta ise 0,78 (-/+ 0,8), 0,5 (-/+ 0,65) idi. Laparoskopik salpingostomi uygulanan hastaların 8 inde (% 28,6) ipsilateral tubal obstrüksiyon izlenirken, tek doz 50 mg/m² Methotrexate tedavisi uygulanan hastalardan 5 inde (% 35,7) ipsilateral obstrüksiyon izlendi.

Sonuç: Elde edilen veriler ipsilateral tubal obstrüksiyon oranı ve kontralateral tubal obstrüksiyon oranı her iki grupta benzer olarak bulunmuştur. Tubal geçirgenlik üzerinde; unruptüre ektopik gebelik olgularında uygun kriterlere göre davranıldığı zaman anlamlı fark göstermemektedir.

Anahtar Kelimeler: Laparoskopik Salpingostomi, Sistemik Methotrexate, Tubal Patensin Değerlendirilmesi

SUMMARY:

The Evaluation of the Tubal Patency after Ectopic Pregnancy Treatment (Laparoscopic Salpingostomy and Systemic Methotrexate)

Aim: To evaluate tubal patency in patients with ectopic pregnancy treated by laparoscopic salpingostomy and systemic single dose methotrexate

Materials and Methods: This study was included 28 patients with ectopic pregnancy treated by laparoscopic salpingostomy and 14 patients with ectopic pregnancy treated by 50 mg/m² single dose methotrexate, from January 2005 to July 2007. All patients were evaluated by hysterosalpingography after after three months contraception. SPSS for Windows 13.0 was used for statistical analysis.

Results: The mean age was 30.6±4.5 in patients treated by laparoscopy, whereas it was 30.07±3.6 in patients treated by methotrexate (p: 0,68). Gravidity and partity were 0,92±1,11 and 0,50 ± 0,63 in patients treated by laparoscopy, whereas they were 0,78 ± 0,8 and 0,5 ±0,65 in patients treated by methotrexate respectively. There were 8 patients (28,6 %) with ipsilateral tubal occlusion in laparoscopy group, whereas there were 5 patients (%37.5) with ipsilateral tubal occlusion in methotrexate group.

Conclusion: Our results showed that the ipsilateral and contralateral tubal occlusion rate is similar in both groups. Tubal occlusion rate appears similar in patients with ectopic pregnancy treated with appropriate criteria.

Key Words: Ectopic Pregnancy, Laparoscopic Salpingostomy, Systemic Methotrexate, Tubal Patency.

GİRİŞ

Ektopik gebelikler, tüm gebeliklerin yaklaşık % 1 ini oluşturmaktadır (1). Ektopik gebeliklerin % 99 u fallopian tüplerinde gözlenmektedir. Bunlar arasında en sık ampullar gebelikler izlenmektedir (% 80) (2). Ektopik gebeliği kendisine ve/veya uygulanan tedaviye bağlı olarak tubal hasar gelişebilmektedir. Tubal hasar ve disfonksiyona neden olabilecek her türlü neden ektopik gebelik gelişiminden sorumlu olabilmektedir. Bu durum ektopik gebelik sonrası tekrar gebelik planlamakta olan hastalar için önemli bir risk oluşturmaktadır. Ektopik gebeliğin tedavisinde en sık kullanılan 2 tedavi yöntemi Laparoskopik salpingostomi ve Sistemik MTX (Methotrexate) uygulamasıdır (3-4). Sistemik methotrexate tedavisinin potansiyel avantajları arasında tubal gebeliğin cerrahi bir girişim olmaksızın ortadan kaldırılması ve cerrahi travmadan kaçınılması sonucunda tubal geçirgenlikte ortaya çıkacak bozuklukların önlenmesidir (5). Dezavantajları ise persiste trofoblast oluşumu ve invazyona sekonder tubal hasardır. MTX in tubal fonksiyonlar üzerindeki etkisi inceleyen bazı çalışmalarda ipsilateral tubal geçirgenliğin daha fazla etkilendiği ve multiple doz kullanılan hastalarda bu oranın daha fazla olduğu saptanırken, diğer çalışmalarda MTX uygulamasının tubal geçirgenlik üzerine etkisinin olmadığı öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızın amacı, laparoskopik salpingostomi ve sistemik tek doz Methotrexate uygulanan hastalarda tubal tedavi sonrası tubal patensi değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde ektopik gebelik tanısı ile laparoskopik salpingostomi uygulanan 28 hasta (Grup 1) ve sistemik 50 mg/m², IM, tek doz Methotrexate uygulanan 14 hastayı (Grup 2) içermektedir. Methotrexate tedavisine karşı bilinen yan etkisi olan hastalar, *b*-HCG değeri 10.000 IU/L nin üzerinde olan, 18 yaş altı ve 35 yaş üstü olan, tubal rüptür saptanan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Methotrexate Uygulama Protokolü

Methotrexate tedavisi I.M. tek doz protokolüne göre uygulanmıştır. Bu gruptaki hastalara Methotrexate 50 mg/m² dozunda I.M. olarak uygulandı. MTX uygulamasında önce hastalar tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatinin düzeyleri, kan grubu ve Rh açısından değerlendirildi. Methotrexate uygulandığı günün ertesi günü hastalar taburcu edildi. 4 ncü ve 7 nci günde hastalar ayaktan olarak takip edildi. Her vizitte hastaların *b* HCG, tam kan sayımı, platelet sayısı, karaciğer ve renal fonksiyon testleri değerlendirildi. 4 ve 7 nci günler arasında *b* HCG titreleri % 15 ten daha fazla düşme gösterdi ise, negatif oluncaya kadar haftalık olarak ölçüldü. Eğer 7nci günde *b* HCG değerindeki azalma % 15 ten az ise tedavi protokolü tekrarlandı. Bu durumlarda *b* HCG değerleri 11 ve 14 ncü günlerde tekrar değerlendirildi. Tedavi uygulaması sırasında hastaların alkol ve cinsel ilişkiden uzak durmaları önerildi. Kadınlara her vizitte şikâyetleri soruldu ve yan etkileri değerlendirildi.

Laparoskopik Salpingostomi Prosedürü

Laparoskopik salpingostomi işlemi Pouley ve Tulandi nin tanımladıkları şekilde, 1 adet umbilikal (10 mm) trokar ve 2 adet lateral suprapubik (5 mm) trokar yerleştirilerek uygulandı. Gerektiği zaman ilave olarak suprapubik 5 mm lik trokar yerleştirildi. İşlem umbilikustan veres iğnesi yardımı ile pnömoperitoneum oluşturulması ile başladı. Daha sonra, 10 mm lik trokar umbilikustan optik amaçlı olarak kullanıldı. Diğer trokarlar operatif aletlerin kullanılması için kullanıldı. Hemoperitoneum olgularında pelvisi aspire etmek ve yıkamak amacı ile Hamou Endomat (Karlz- Storz Endoskopi) kullanıldı. Operasyon için tubal bölgenin değerlendirilmesi palpasyon probu ile sağlandı. Monopolar ince iğne koter aracılığı ile hematosalpinks'in antimezenterik tarafından 10-20 mm lik lineer salpingostomi uygulandı. İrrigasyon probu ve grasping forseps kullanılarak ektopik gebelik materyali çıkartıldı. Tüm trofoblastik dokular ve pıhtılar aspire edildi. Daha sonra bipolar koter yardımı ile kanama kontrolü sağlandı.

Tubal Patensinin Değerlendirilmesi

Hastaların tümüne 3 aylık kontrasepsiyon sonrası tubal patensinin değerlendirilmesi amacı ile histerosalpingografi planlandı. Histerosalpingografi işlemi öncesi her hastaya pelvik enfeksiyonu önlemek ve ağrıyı azaltmak amacı ile doksisisiklin 100 mg tb. 2x1 oral yol ile (HSG öncesi 3. günde başlanıp işlem sonrası 4. günde sonlandırıldı), Non-steroidal anti-inflamatuar ilaç (2x1 oral yol ile) başlandı. Histerosalpingografi uygulama zamanı hastanın mens dönemi bittikten sonraki 5-7 nci günler arasına planlandı. Hastanın işlem öncesinde tekrar vajinal muayenesi yapıldı ve pelvik enfeksiyonu mevcut olan hastalara histerosalpingografi, pelvik enfeksiyonun tedavisini takiben uygulandı. Histerosalpingografi işlemi hastalara ayaktan prosedür olarak uygulandı. Hastalar düz muayene masasına sırt üstü gelecek şekilde yatırıldı. Daha sonra hastalara semi litotomi pozisyonu verildi. Vajene spekulum yerleştirildi. Anterior veya posterior serviks tek dişli ile tutuldu. Rubin kanülü yerleştirildi. Sırası ile 3, 5 ve 8 cc kontrast madde verilerek uterin kavite ve tubal geçirgenlik değerlendirildi. Hastalara uygulanan tedavi sonrası ipsilateral veya kontralateral tubal geçirgenlik değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için, SPSS for Windows 13.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde ortalama (-/+ standart sapma) (range) kullanıldı. Her 2 grupta total gebelik başarısının, tubal patensin değerlendirilmesinde ki-Kare testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Her iki gruptaki hastaların demografik ve karakteristik özellikleri **tablo 1** de özetlenmiştir. Laparoskopik salpingostomi uygulanan grupta ortalama yaş 30,6 (-/+ 4,5) iken, MTX uygulanan grupta ise 30,07 (-/+ 3,6) idi. (p:0,68) Hastaların gravida ve pariteleri değerlendirildiğinde sırası ile laparoskopik salpingostomi uygulanan grupta 0,92 (-/+ 1,11), 0,50 (-/+ 0,63) iken; MTX uygulanan grupta ise 0,78 (-/+ 0,8), 0,5 (-/+ 0,65) idi.

Tablo 4. 1. Laparoskopik salpingostomi ve 50 mg/m² sistemik, tek doz, IM, MTX uygulanan hastaların demografik özellikleri

	Ortalama	S.Sapma	Ort. alama	S.Sapma	
Yaş (n)	30,6	(+/-)4,5	30,07	(+/-)3,6	0,68*
Gravida (n)	0,92	(+/-)1,11	0,78	(+/-)0,8	0,67*
Parite (n)	0,50	(+/-)0,63	0,51	(+/-)0,65	0,98*
Geçirgen Ektopik Gebelik (n) (%)	2 (7,3)		1 (7,1)		0,56**
Geçirgen PID (n) (%)	10 (35,7)		1 (7,1)		0,07**
İnfeksiyon geçirgen (n) (%)	12 (42,9)		5 (35,7)		0,74**
Geçirgen Pelvik cerrahi (n) (%)	4 (14,3)		1 (7,1)		0,48**
Sigara (n) (%)	3 (32,1)		5 (35,7)		0,28**
Etil (g/gün)	24,5	(+/-)11,41	24,3	(+/-)11,43	0,32**
Evlük oranı (%)	74,03	(+/-)30,05	78,6	(+/-)43,8	0,97*

* ANOVA analiz yöntemi kullanılmıştır. ** Chi-square testi kullanılmıştır. *** Mann Whitney U testi kullanılmıştır. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Laparoskopik salpingostomi uygulanan hastaların 8 inde (% 28,6) ipsilateral tubal obstrüksiyon izlenirken, tek doz 50 mg/m² MTX tedavisi uygulanan hastalardan 5 inde (% 35,7) ipsilateral obstrüksiyon izlendi. Her iki grup arasında ipsilateral tubal obstrüksiyon arasında anlamlı fark saptanmadı. (p: 0,63) Kontralateral obstrüksiyon açısından değerlendirildiğinde, laparoskopik salpingostomi uygulanan grupta 5 hastada obstrüksiyon gözlenirken (% 17,9), MTX uygulanan grupta 3 hastada obstrüksiyon izlendi (% 21,4). Her iki grup arasında kontralateral tubal obstrüksiyon açısından anlamlı fark saptanmadı. (p:0,78) (**Tablo 2**)

Tablo 2. Ektopik gebelik nedeni ile laparoskopik salpingostomi ve 50 mg/m² IM sistemik tek doz MTX kullanılan hastalarda tubal geçirgenlik

	Grup 1 (L/S) n=28	Grup 2 (MTX) n=14	p
İpsilateral obstrüksiyon (%)	8 (28,6)	5 (35,7)	0,63*
Kontralateral obstrüksiyon (%)	5 (17,9)	3 (21,4)	0,78*
Bilateral Obstrüksiyon (%)	3 (10,7)	2 (14,2)	0,78*
Unilateral Obstrüksiyon (%)	7 (25)	4 (28,4)	0,80*

* Chi-square testi kullanılmıştır. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

TARTIŞMA

Ektopik gebeliğin tedavisinde ilk zamanlarda radikal cerrahi yöntemler kullanılmakta iken, hastaların tubal bütünlüğünün sağlanması ve sonrasında da fertilité şanslarının artırılması için konservatif yöntemler ön plana çıkmıştır. Medikal tedavi yöntemleri, cerrahi tedaviye alternatif olarak son zamanlarda daha da önem kazanmıştır. Bu çalışmada tubal gebelik nedeni ile 50 mg/m² IM, tek doz, sistemik, MTX ve laparoskopik salpingostomi uygulanan hastaların tedavi sonrası tubal geçirgenlikleri üzerinde odaklanılmıştır. Güven dağ G ve ark. (6) ektopik gebelik nedeni ile tek doz veya multiple doz MTX uygulanan hastalarda MTX in tubal geçirgenlik üzerine etkisini incelemiştir. Multiple doz tedavisi alanlarda ipsilateral tubal obstrüksiyon gelişimi daha fazla saptanırken, kontralateral tubal obstrüksiyon anlamlı fark göstermemiştir. Güven G ve ark tek doz IM MTX uygulanan hastalarda ipsilateral tubal geçirgenlik oranını % 83,9 olarak saptarken, multiple doz uygulanan hastalarda, % 56,7 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada, ayrıca yaş, gravida, parite, *b* HCG seviyesi, adneksial kitle boyutu ve MTX rejiminin tubal patens üzerindeki etkisi incelenmiş, sadece MTX rejiminin ipsilateral tubal obstrüksiyon üzerinde etkisi olduğu öne sürülmüştür.

Lundorff ve ark. (7) ektopik gebelik nedeni ile laparoskopi ve laparotomi uyguladıkları hastalarda tubal geçirgenliği değerlendirmiş laparotomi uygulanan hasta grubunda tubal geçirgenliğin daha fazla olduğunu öne sürmüşlerdir. Vermesh ve ark. (8) daha az sayıdaki hasta popülasyonunda benzer sonuçlar bulmuşlardır. Sowter MC ve ark. (9) tek doz 50 mg/m² MTX uyguladıkları hasta grubu ile laparoskopik salpingostomi uyguladıkları hastalarda ipsilateral tubal geçirgenlik arasında fark saptamamışlardır. Fakat tedavinin diğer parametreleri göz önünde bulundurularak (ek doz gereksinimi, devam eden vajinal kanama, tedavi süresi vb.) laparoskopik salpingostomi prosedürünün daha efektif olduğunu öne sürmüşlerdir. Hajenius PJ ve ark. (10) ise laparoskopik salpingostomi ve 1 mg/kg IM MTX + 0,1 mg/kg folinik asit tedavisi uyguladıkları hastalarda tedavi sonrası 3 ncü

ayda tubal geçirgenliği değerlendirmişler, her iki tedavi türü açısından ipsilateral tubal geçirgenlik arasında fark saptamamışlardır. Multiple sabit doz MTX tedavisi ile laparoskopik salpingostominin tubal geçirgenlik üzerindeki sonuçlarını karşılaştıran tek çalışmada ise, laparoskopik salpingostomi uygulanan hastalarda tubal patensin daha iyi olduğu fakat anlamlı bir fark olmadığını saptanmıştır. Multiple değişken doz MTX uygulaması ile laparoskopik salpingostomi uygulanan hastalardaki tubal geçirgenliğin karşılaştırıldığı meta-analizde 115 kadın değerlendirilmiş ve her 2 grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (9, 11, 12). Colacurci N ve ark. (13) laparoskopik salpingostomi uyguladıkları hasta grubunda başlangıçtaki *b* HCG seviyelerine göre tedavi sonrası tubal geçirgenlikleri değerlendirmiş ve *b* HCG seviyeleri 10.000 IU üzerinde ve altında olan hastaları post operatif 3 ncü ayda değerlendirmişlerdir. Retrospektif olarak dizayn edilmiş bu çalışmada sonuç olarak *b* HCG seviyelerinin tubal geçirgenlik üzerinde anlamlı etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır. Farklı bir çalışmada ise, *b* HCG seviyelerinde artma ile birlikte tubal obstrüksiyon gelişimi arasında korelasyon öne sürülmüştür (14).

Bizim çalışmamızda tüm hasta grubundaki *b* HCG değerleri 10.000 IU nin altında idi. Elito j ve ark. (15) ise 50 mg/m² IM tek doz uyguladıkları hastalar ile ekspektan olarak izledikleri hastalarda tubal geçirgenliği değerlendirmişler ve hem ipsilateral hem de kontralateral tarafta tubal geçirgenlik arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda ipsilateral tubal obstrüksiyon oranı ve kontralateral tubal obstrüksiyon oranı her iki grupta benzer olarak bulunmuştur. (Laparoskopik salpingostomi : % 28,6 ve % 17,9; MTX tedavisi: % 35,7 ve % 21,4). Bu durum unrüptüre ektopik gebelik olgularında uygun kriterlere göre davranıldığı zaman tubal geçirgenlik üzerinde anlamlı fark göstermemektedir.

KAYNAKLAR

1. Stabile, I., Grudzinskas, J.G., Ectopic pregnancy: What's new I Prog., *Obstet Gyneacol*, 11, 281-310, 1994.
2. Breen, J.L., A 21 year survey of 654 ectopic pregnancies, *Am J Obstet Gynecol*, 106, 1004, 1970.
3. Grainger, D.A., Seifer, D.B., Laparoscopic management of ectopic pregnancy, *Current Opinion Obstet Gynecol.*, 7, 277–282, 1995.
4. Buster, J.E., Carson, S.A., Ectopic pregnancy: new advances in diagnosis and treatment, *Current Opinion Obstet Gynecol Scand.*, 73, 746 –752, 1994.
5. Stovall, T.G., Ling, F.W., Buster, J.E., Outpatient chemotherapy of unruptured ectopic pregnancy, *Fertil Steril*, 51, 435– 438, 1989.
6. Guvendag Guven, E.S., Dilbaz, S., Dilbaz, B., Ozdemir, D.S., Akdag, D., Haberal, A., Comparison of the effect of single-dose and multiple-dose methotrexate therapy on tubal patency, *Fertil Steril*. 2007 Apr 6; [Epub ahead of print]
7. Lunderoff, P., Thorburn, J., Hahlin, M., Kallfelt, B., Lindblom, B., Laparoscopic surgery in ectopic pregnancy. A randomized trial versus laparotomy, *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 70, 343-348, 1991.
8. Vermesh, M., Silva, P.D., Rosen, G.F., Stein, A.L., Fossum, G.T., Sauer, M.V., Management of unruptured ectopic gestation by linear salpingostomy: a prospective, randomized clinical trial of laparoscopy versus laparotomy, *Obstetrics & Gynecology*, 73, 400-404, 1989.
9. Sowter, M.C., Farquhar, C.M., Petrie, K.J., Gudex, G., A randomised trial comparing single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured tubal pregnancy, , 108(2), 192-203, 2001.
10. Hajenius, P.J., Engelsbel, S., Mol, B.W., Van der Veen, F., Ankum, W.M., Bossuyt, P.M., Hemrika, D.J., Lammes, F.B., Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy, *Lancet*, 13 350 (9080), 774-779, 1997.
11. Saraj, A.J., Wilcox, J.G., Najmabadi, S., Stein, S.M., Johnson, M.B., Paulson, R.J. Resolution of hormonal markers of ectopic gestation: a randomized trial comparing single dose intramuscular methotrexate with salpingostomy, *Obstetrics & Gynecology*, 92, 989-994, 1998.
12. El-Sherbiny, M.T., El-Gharieb, I.H., Mera, I.M., Methotrexate versus laparoscopic surgery for the management of unruptured tubal pregnancy, *Middle east Fertility Society Journal*, 8(3), 256-262, 2003.
13. Colacurci, N., Zarcona, N., de Franciscis, P., Mele, Mollo, A., de Placido, G., Tubal patency after laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. *Panminevra Med.*, 40(1), 45-47, 1998.
14. Elito, J., Han, K.K., Camano, L., Values of beta-human chorionic gonadotropin as a risk factor for tubal obstruction after tubal pregnancy, *Acta Obstet Gynecol Scand.* , 84(9), 864-867, 2005.
15. Elito, J., Han, K.K., Camano, L., Tubal patency after clinical treatment of unruptured ectopic pregnancy, *Int J Gynecol Obstet.* , 88(3), 309-313, 2005.

Overin Benign, “Borderline” ve Malign Epitelyal Tümörlerinde Ki-67 Ekspresyonu ve Prognostik Parametrelerle İlişkisi

Müberra Seğmen Yılmaz¹, Dilek Yavuzer², Nimet Karadayı², Nagehan Özdemir Barışık², Gözde Kır¹

¹Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, İstanbul

²Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği

Yazışma Adresi: ümraniye eğitim ve araştırma hastanesi patoloji kliniği 34 766 istnabul - Türkiye

İş Tel: 0 216 618 32 32 Cep Tel: 0533 241 74 93 e-mail: muberraseg@gmail.com

ÖZET:

Amaç: Yalnızca proliferatif hücre siklusunda tesbit edilen protein yapıdaki Ki-67 antijeni tümörün büyüme hızını ve progresyonunu göstermektedir. Yaptığımız bu çalışmada; benign, borderline, malign seröz ve müsinöz over tümörlerindeki Ki-67 ekspresyonu, Ki-67 'nin malign progresyonla ilişkisi, seröz ve müsinöz tümör tipleri arasında Ki-67'nin ekspresyonunun karşılaştırılması, Ki-67 'nin borderline ve malign tümörlerde prognostik parametre olarak anlamlılığı, serum Ca 125 değerleri ve diğer prognostik parametrelerle ilişkisi araştırılmıştır.

Materyal ve Metod: 38'i malign, 15'i borderline, 34'ü benign over tümörü ve 5'i overde endosalpingiozis tanısı almış olan toplam 92 olgunun parafin bloklarından elde edilen kesitlere Ki-67 (RTU - Ki-67 MM Novo-Castra) kullanıma hazır monoklonal antikorunu immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulandı.

Bulgular: Ki-67 ile benign olguların %35,3'ünde %1 üzerinde pozitif nükleer boyanma izlenirken, borderline olguların %80'ninde, malign olguların ise %89,5'inde %1 üzerinde pozitif nükleer boyanma saptanmıştır. Benign, borderline, malign seröz ve müsinöz over tümörlerinde ve overde endosalpingiozis olgularında Ki-67 ekspresyonu açısından ileri derecede anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p < 0,01$). Malign tümörlerde Ki-67 boyanma derecesi ile yaş, evre, grade, Ca 125 değerleri ve tümör tipi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($P > 0,05$). Malign tümörlerde Ki-67 boyanma derecesi borderline tümörlere göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada seröz ve müsinöz over tümörlerinde malign transformasyonun artmasıyla Ki-67 ekspresyonunun arttığı saptanmıştır. Seröz ve müsinöz over karsinomlarında Ki-67 ekspresyonu ile evre ve tümör grade'i arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Seröz tümör tipinde müsinöz tümör tipine göre Ki-67 ekspresyonunda anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Anahtar kelimeler: Ki-67, overin epitelyal tümörleri

SUMMARY:

Expression of Ki-67 in benign, borderline and malignat epithelial tumors of the ovary, its relationship with prognostic parameters

Objektive: Ki-67 is a proteinous antigene functioning in only cell proliferation cyclus .It also indicates the tumoral growing and progression. In our study we evaluated expression frequency of Ki-67 in benign, borderline, malign serous and mucinous tumors of ovary. Consequently we compared Ki-67 expression frequency between serous and mucinous groups, as a predictor of malign progression and as a prognostic parameter in malign and borderline tumours. Furthermore Ki-67 expressions of tumors and serum levels of Ca 125 are assesed in order to find a probable relation between them.

Materials and Methods: We applied 92 paraffin sections stained with Ki-67 (RTU – Ki-67 MM Novo-Castra) ready to use monoclonal antibody immünohistochemically. These sections of 92 cases including 38 malign ,15 borderline ,34 benign ovarian tumors and 5 endosalpingiosis.

Results: While 35,3% of benign cases revealed more than 1% positive nuclear staining, 80% of borderline tumors and 89,5% of malign tumors showed more than 1% positive nuclear staining. As a result we found significant differences of Ki-67 expression between benign, borderline, malign serous and mucinous ovarian tumors and endosalpingiosis cases ($p < 0,01$).

We couldn't find significant relationship between Ki-67 staining frequency and some other parametres ; age, stage, grade, serum Ca 125 and tumor type ($p > 0,05$). In malign tumors we found a higher Ki-67 staining frequency than borderline group ($p < 0,05$)

Conclusion: In this study we proved that by the increasing of malign transformation in ovarian serous and mucinous tumors, a concomitant

increase in Ki-67 expression occurs. There is no significant relationship between Ki-67 expression and stage, grade of ovarian serous and mucinous tumors. There had been no significant difference of Ki-67 expression in case of comparing the serous and mucinous tumor types.

Key words: Ki-67, ovarian epithelial tumors

GİRİŞ

Ki-67 yalnızca proliferatif hücre siklusunda tesbit edilen molekül ağırlığı 395-345 kDa olan protein yapıdaki bir antijendir(1,2,3,4,5,6). Ekspresyonu 10. kromozomda lokalize tek gen tarafından kontrol edilir(7).Ki-67 antijeninin immünojen rekombinant parçası monoklonal antikor MIB1 ve MIB3'dür. Rutin immünohistokiyasal reaksiyonlarda monoklonal Ki-67 (MIB1) kullanılır(2). Ki-67 marker'ı tümör hücrelerindeki proliferasyonu, tümörün büyüme hızını ve progresyonunu gösterir (1,2,3,4,5,8,9,10)). Over tümörlerinde yapılan çalışmalarda benign seröz ve müsinöz tümörlerde Ki-67 labelling indeksinin borderline tümörlere göre daha düşük, borderline tümörlerde de karsinomlara göre daha düşük olduğu görülmüştür. Seröz karsinomlarda Ki-67 ekspresyonu tümör grade'i ile korele bulunurken, borderline tümörlerde Ki-67 indeksinin prognostik parametreler ve sağkalım ile ilişkisi gösterilememiştir(2,4). Biz yaptığımız çalışmada seröz ya da müsinöz benign ,borderline ve malign over tümörleri ile overde endosalpingiozis olgularında Ki-67'nin epitelyal over tümörlerindeki ekspresyonu, tümör tipleri arasında Ki-67 ekspresyon farkının olup olmadığı ,borderline ,malign tümörlerde prognostik parametre olarak anlamlılığı, serum Ca 125 değerleri ve diğer prognostik parametrelerle ilişkisini araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Mart 1999 ve Eylül 2003 yılları arasında Patoloji Kliniğinde tanı alan 34'ü seröz papiller karsinom, 4'ü müsinöz kistadenokarsinom, 9'u borderline seröz tümör, 6'sı borderline müsinöz tümör, 19'u seröz kistadenom, 15'i müsinöz kistadenom ve 5'i overde endosalpingiozis olmak üzere toplam 92 vaka çalışmaya dahil edildi. Bunların 43'ü

TAH+BSO, 41'i unilateral ooforektomi, 8'i bilateral ooforektomi piyesi idi.Olguların yaşları 18 ile 82 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 47.98±16.60'tır. Malign olgularda ortalama yaş 54,74±15,20; borderline olgularda ortalama yaş 47,47±18,05; benign olgularda ortalama yaş 40,03±14,41 ve endosalpingiozisli olgularda ortalama yaş 52,20±16,80'dir.

Ki-67 ekspresyonunu belirlemek amacıyla parafin bloklara gömülü dokulardan 4 mikrometre kalınlığında kesit "Poly-L-Lysine"li lamlara alındı.Hazırlanan kesitlere Ki-67(RTU-Ki-67-MM,Novo-Castra) kullanıma hazır monoklonal antikor üreten firma prospektüsüne uygun olarak immünohistokimyasal boyama prosedürü uygulandı. Deparafinize edilen kesitler 15'şer dakika ksilende ve absolü alkolde bırakıldı PBS(phosphate buffer saline) ile yıkanarak 1/10 oranında distile su ile sulandırılan antijen retriyel(sitrat buffer) aşaması sonrası %3'lük hidrojen peroksit ile nemli ortamda inkübe edildi. PBS ile yıkanan kesitler 5 dakika ultra V blok ile nemli ortamda inkübe edildi Ki-67 uygulama prosedürüne göre primer antikor aşamasında Ki-67 monoklonal antikor uygulanarak 60 dakika inkübe edildi ve HRP-AEC yöntemiyle rutin boyama işlemi tamamlandı. Pozitif kontrol için tonsil kullanıldı.

Ki-67 boyanma paterni değerlendirilirken Akira Furudo ve arkadaşları, S. Terlikowski ve arkadaşları ile Emile Darai ve arkadaşlarının yöntemleri esas alındı(1,2,4). Benign, borderline, malign tümör hücrelerinin ve endosalpingiozisteki epitel hücrelerinin nükleer boyanmaları pozitif kabul edildi. Her vakada en sıcak seçilen üç 400'lük büyütme alanındaki pozitif hücre ve total hücre sayısı belirlenerek **LI(labelling indeks):** pozitif hücre sayısı/total hücre sayısıx100 formülü ile her bir alan için Ki-67 labelling indeksi hesaplandı ve bu üç alanın ortalaması alındı. Malign ve borderline tümörlerde yaş, evre, grade, Ca 125 değerleri, tümör tipi ile Ki-67 ekspresyonu karşılaştırılırken Ki-67 indeksinin ortanca(medyan) değeri alınarak bu değerler üzerindeki boyanmalar yüksek dereceli boyanma, bu değerler altındaki boyanmalar ise düşük dereceli boyanma olarak değerlendirildi.

Benign, borderline, malign tümörler ve gendosalpingiozis olgularının Ki-67 ekspresyonu karşılaştırılırken Emile Darai ve arkadaşlarının yöntemine göre Ki-67 indeksi %1'in altındakiler (-), %1'in üzerindeki değerler ise (+) kabul edildi(4)(Tablo I).

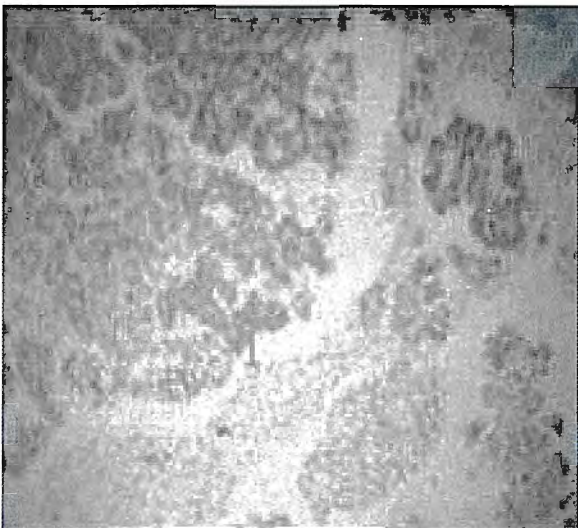
İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerimiz Kruskal Wallis analizi ile ve Mann Whitney U test ile değerlendirildi; normal dağılım gösteren parametrelerde ise Student t test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamızdaki Ki-67 değerlendirmesinde benign, borderline ve malign olgularda Ki-67 ekspresyonunda Ki-67 boyanma pozitifliği (%1 ve üzerinde boyanma) (Resim 1) ve negatifliği (%1 ve altında boyanma) açısından istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı farklılıklar bulunmuştur. ($p < 0,01$) (Tablo I)

Resim 1: Seröz papiller kistadenokarsinom olgusunda Ki-67 nükleer boyanması (Ki-67x100)



Tablo I: Gruplara göre Ki-67 değerlendirmesi

		Benign	Borderline	Malign	Endosal.	p
Ki-67	(%1 İ)+	12 (%35,3)	12 (%80,0)	34 (%89,5)	2 (%40,0)	0,0001**
	(%1 İ)-	22 (%64,7)	3 (%20,0)	4 (%10,5)	3 (%60,0)	

** $p < 0,01$ ileri düzeyde anlamlı

Malign+Borderline olgularda 40 yaş altı ve üstü olan olgular arasında Ki-67 sınıflamasına göre anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Ayrıca Ki-67 değerine göre tümör tipleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. ($p > 0,05$). (Tablo II)

Tablo II: Malign+Borderline grubunda Ki-67'ye göre yaş, tümör tipi değerlendirmesi

		Malign+Borderline Ki-67 (Medyan 3,6)		p
		Yüksek	Düşük	
Yaş grubu	40 yaş altı	6 (%18,2)	6 (%37,5)	0,140
	40 yaş ve üstü	27 (%81,8)	10 (%62,5)	
Tümör tipi	Seröz	26 (%78,8)	14 (%87,5)	0,460
	Müsinöz	7 (%21,2)	2 (%12,5)	
Ca 125	Malign	1763,95±2259,7	1281,46±1449,1	0,706
	Borderline	41,79±37,9	84,50±71,3	0,180

* $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı

Malign olgularda Ki-67'ye göre 60 yaş üzeri ve altında olan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Ki-67'ye göre evre, grade düzeyleri ve tümör tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Ki-67 değeri 3.6 medyan değerinden düşük ve yüksek olan olguların Ca 125 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). (Tablo III)

Tablo III: Malign tümörlü olgularda Ki-67'ye göre yaş, stage, Ca 125, tümör tipi ve grade değerlendirmesi

		Malign tümörler Ki-67 (Medyan 3,6)		p
		Yüksek	Düşük	
Yaş grubu	60 yaş altı	12 (%46,2)	5 (%55,6)	0,711
	60 yaş ve üstü	14 (%53,8)	4 (%44,4)	
Stage	I+II	5 (%19,2)	4 (%44,4)	0,192
	III+IV	21 (%80,8)	5 (%55,6)	
Tümör tipi	Müsinöz	1 (%3,8)	2 (%22,2)	0,156
	Seröz	25 (%96,2)	7 (%77,8)	
Ca 125 (Ortalama)		1763,95±2259,7	1281,46±1449,1	0,706
Grade	İyi dif.	3 (%11,5)	4 (%44,4)	0,090
	Orta derecede dif.	17 (%65,4)	3 (%33,3)	
	Az dif.	6 (%23,1)	2 (%22,2)	

Tümörün malign veya borderline olmasına göre ortanca Ki-67 düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Malign olguların %74,3'ünde Ki-67 değeri medyan değerinden yüksekken, borderline olguların %50'sinde Ki-67 değeri medyan değerinden düşüktür (**Tablo IV**).

Tablo IV: Malign ve Borderline olgularda Ki-67 değerlendirmesi

Ki-67		Malign	Borderline	p
		Yüksek (>3,6)	26 (%74,3)	
Düşük (<3,6)	9 (%25,7)	7 (%50,0)		

** $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

TARTIŞMA

Epitelyal over tümörleri benign, borderline ve malign olarak sınıflandırılırlar. Borderline tümörler düşük malign potansiyele sahip tümörlerdir. Tüm epitelyal over tümörleri içinde en sık seröz, ikinci sıklıkla ise müsinöz tümörler görülür(11,12,13). Borderline ve malign epitelyal over tümörlerinde sağkalım açısından önemli olan prognostik parametreler arasında; yaş, stage, asit varlığı, tümörün borderline veya invaziv oluşu, tümör tipi ve grade'i, serum Ca 125 değerleri sayılmaktadır(14). P53 ve c-erbB-2'nin kuvvetli ekspresyonu da yine prognostik parametreler arasında yer almaktadır.(12,14). Biz çalışmamızda seröz ve müsinöz over tümörlerinde, epitelyal over tümörlerinde prognostik açıdan önemi gittikçe vurgulanan Ki-67 ekspresyonunu ve bunun bilinen prognostik parametrelerle ilişkisini araştırmaya çalıştık. Ki-67 yalnızca proliferatif hücre siklusunda tesbit edilen 345-395 kDa molekül ağırlıklı protein yapıdaki bir antijendir(1,2,3,4,5,6). Yapılan bir çok çalışmada epitelyal ve nonepitelyal tümörlerde, tümörün progresyonuyla ilişkili olduğu görülmüştür(1,2,3,4,5). Frudoi A ve arkadaşları kolorektal karsinomlarda Ki-67 ile yaptıkları bir çalışmada. Ki-67 indeksi ile histolojik grade, invazyon derinliği, lenfatik invazyon, lenf nodu metastazı ve Duke's Stage arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. (1) Darai E ve arkadaşları borderline over tümörlerinde Ki-67 ile yaptıkları bir çalışmada Ki-67 ekspresyonunu

klonopatolojik parametrelerle karşılaştırmışlardır. Benign, borderline ,malign tümörler arasında Ki-67 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bildirmişlerdir. Ancak Ki-67 ile stage,yaş ve tümör tipi arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır(4).Çalışmamızda Ki-67 ortalaması benign vakalarda $1,99\pm 1,27$, borderline vakalarda $8,98\pm 13,3$, malign vakalarda $13,60\pm 11,96$, endosalpingiozis olgularında $1,80\pm 1,13$ olarak tesbit edilmiştir. Benign, borderline ve malign olgularda Ki-67 ekspresyonunda Ki-67 boyanma pozitifliği (%1 ve üzerinde boyanma) ve negatifliği (%1 altında boyanma) istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı farklılıklar göstermiştir($p<0,01$) (Tablo I).Seröz ve müsinöz over karsinomlarında Ki-67 boyanma derecesi ile yaş, stage, tümör tipi, tümör grade'i ve Ca 125 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmamıştır ($p>0,05$) (**Tablo IV**). Ancak malign ve borderline olgular Ki-67 ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0,05$) (**Tablo IV**). Sonuç olarak seröz ve müsinöz over tümörlerinde malign transformasyonun artmasıyla Ki-67 ekspresyonu artmaktadır. Seröz ve müsinöz over karsinomlarında Ki-67 ekspresyonu ile evre ve tümör grade'i arasında korelasyon saptanmamıştır. Malign+ borderline olgularda seröz tümör tipinde müsinöz tümör tipine göre Ki-67 ekspresyonunda anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Bu sonuçlar gözönüne alındığında Ki-67 ekspresyonu seröz ve müsinöz over tümörlerinde malign transformasyonla korele olmasına rağmen malign tümörlerde prognostik açıdan anlamlı bulunmamıştır. Tümör tipleri arasında da anlamlı bir ekspresyon farkı görülmemiştir. Ancak Ki-67 borderline ve malign tümörlerin ayırımında, ara olgularda borderline tümörlerde invaziv fokusu yakalamada yararlı bir marker olabilir. Bu tarz kullanımı için daha geniş serilerle ,yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1- Frudoi A, Tanaka S, Haruma K, et al: Clinical significance of human erythrocyte glucose transporter 1 expression at the deepest invasive site of advanced colorectal carcinoma. *Oncology* 2001; 60:162-169.

- 2- Terlikowski S, Sulkowski S, Lenczewski A, et al: *Study of borderline and invasive mucinous ovarian tumors using Ki-67(MIB 1) antibodies and nucleolar organizer region (NOR) staining. Arch Gynecol Obstet* 1999; 263: 29-33.
- 3- Brustmann H: *Apoptotic bodies as a morphological feature in serous ovarian carcinoma : Correlation with nuclear grade, Ki-67 and mitotic indices. Pathol Res Pract* 2002; 198: 85-90.
- 4- Darai E, Walker-Combrouze F, Dauge-Geoffroy MC, et al: *Ki-67 expression in 35 borderline ovarian tumours: Relations with clinicopathologic parameters and ploidy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 76: 175-180.
- 5- Heinsen CV, Meyberg R, Axt-Fliedner R, et al: *Immunohistochemical analysis of 1,25-Dihydroxy vitamin-D3-receptors, estrogen and progesterone receptors and Ki-67 in ovarian carcinoma . Anticancer Research* 2002; 22: 2261-2268.
- 6- Scopa CD, Tsamandas AC, Zolota V, et al: *Potential role of bcl-2 and Ki-67 expression and apoptosis in colorectal carcinoma a clinicopathologic study. Dig Dis Sci* 2003; 48: 1990-1997.
- 7- Folpe AL, Gown AM: *Immunohistochemistry for Analysis of Soft Tissue Tumours, Chapter 8. In: Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumours, ed. Weiss SW, Goldblum JR, St Louis Mosby, 2001 4 th ed.: 199-247.*
- 8- Santos L, Amaro T, Costa C, et al: *Ki-67 index enhances the prognostic accuracy of the orothelial superficial bladder carcinoma risk group classification. Int J Cancer* 2003; 105: 267-272.
- 9- oskin PJ, Sibtain A, Daley FM, et al: *Glut 1 and CAIX as intrinsic markers of hypoxia in bladder cancer: relationship with vascularity and proliferation as predictors of outcome of ARCON. Br J Cancer* 2003; 6:1290-1297.
- 10- Anttila M, Kosma VM, Ji H, et al: *Clinical significance of alpha catenin collagen IV, and Ki-67 expression in epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol* 1998; 16: 2591-2600.
- 11- Crum CP: *The Female Genital Tract, Chapter 24. In: Robbins Pathologic Basis of Disease, ed. Cotran RS, Kumar V, Collins T,W.B. Saunders Company, Tokyo,2000 6th ed.: 1035-1093.*
- 12- Clement PB: *Anatomy and Histology of the Ovary, Chapter 15, Diseases of the Peritoneum, Chapter 17, Seidman JD, Russel P, Kurman RJ: Surface Epithelial Tumours of the Ovary, Chapter 18. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, ed. Kurman RJ, Springer, 2002 5th ed.:649-675, 729-791, 791-905.*
- 13- Zaloudek C: *Tumors of the Ovary, Chapter 13, Part C. In: Diagnostic Histopathology of Tumours , ed.Fletcher CDM, Churchill Livingstone, 2000 second ed.:567-642.*
- 14- Rosai J: *Female Reproductive System, Chapter 19. In: Ackerman's Surgical Pathology, ed. Rosai J, St Louis Mosby, 1996 8th ed.: 1319-1565*

Ağır Preeklampitik Gebelerde İntravenöz Nimodipin'in Maternal ve Fetal Etkileri

Tandoğan Bülent, Çöğendez Ebru, Oral Özay

Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Yazışma Adresi: Marmara caddesi No: 34/4 Kozyatağı 34742 İSTANBUL - Türkiye

İş Tel: 0216 391 06 80 Cep Tel: 0536 896 33 85 e-mail: butando@yahoo.com

ÖZET :

Amaç: Ağır preeklampitik gebelerde etkin bir serebral vazodilatatör olan kalsiyum kanal blokeri nimodipin'in anne ve fetüs üzerine etkilerini araştırmaktır.

Materyel ve Metod: Ağır preeklampsisi nedeniyle hastaneye yatırılan on gebede intravenöz (IV) nimodipin tedavisinin yan etki, maternal prodromal belirtiler, arterial kan basıncı ve fetal umbilikal arter doppler indeksleri üzerine etkisi değerlendirildi.

Bulgular: Başvuru anında yedi hastada baş ağrısı, bir hastada görme bozukluğu, bir hastada bulantı ve kusma mevcuttu. Bir hastada ise başvuru öncesi başlayan baş ağrısı mevcuttu. IV nimodipin tedavisi başladıktan bir saat sonra hastaların tamamında baş ağrısı ortadan kalktı. Görme bozukluğu olan hastada ve bulantı ve kusması olan hastada semptomlar tedaviye başladıktan 2 saat sonra geriledi. İki hastada tedavi başladıktan sonra oluşan ancak rahatsız edici olmayan baş ağrısı 15 dakika sonra kayboldu. IV nimodipin infüzyonu sonrası 0., 1., 2. ve 3. saatlerde arterial kan basıncı değerlendirildiğinde, 3. saatte arterial kan basıncında anlamlı düşüş olduğu saptandı ($p<0.05$). IV nimodipin infüzyonu fetal umbilikal arter doppler indekslerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadı ($p>0.05$). Nimodipin tedavisi sırasında hiçbir hastada konvülsiyon görülmedi.

Sonuç: Nimodipin ağır preeklampsinin sık görülen belirtilerinden baş ağrısı ve görme bozukluğunu ortadan kaldırmaktadır. Yan etki azlığı ve yakın monitörizasyon gerektirmemesi nedeniyle eklampsisi profilaksisinde magnezyum sülfat tedavisi yerine kullanılabilir. Ancak etkinliğinin ortaya konması için daha geniş hasta gruplarında yapılacak araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: preeklampsisi, nimodipin

SUMMARY :

Maternal and fetal effects of intravenous nimodipine in severe preeclamptic pregnant

Objective: The aim of this study is to investigate on maternal and fetal effects of calcium channel blocker nimodipine which is an effective cerebral vasodilator, in severe preeclamptic women.

Material and Methods: The effects of intravenous nimodipine on side effects, maternal prodromal symptoms, arterial blood pressure and fetal umbilical artery doppler indices were assessed on ten patients hospitalized for severe preeclampsia.

Results: At hospitalization seven patients had headache, one had visual disturbances, one had nausea and vomiting. One patient had headache prior to hospitalization. Following the infusion of nimodipine the symptoms of all patients with headache was disappeared one hour later. Patients with nausea and vomiting and visual disturbances also had significant amelioration of their symptoms two hours later. In two patients that had minor headache following the infusion of the drug, but the symptom regressed in 15 minutes. When arterial blood pressure was evaluated at 0, 1, 2 and 3 hours post infusion of nimodipine there was a significant fall in blood pressure at 3 hours ($p<0.05$). The infusion of nimodipine did not significant changes in fetal umbilical artery doppler indices ($p>0.05$). None of the patients had convulsions during nimodipine treatment.

Conclusion: Nimodipine removes headache and visual disturbances which are common symptoms seen in severe preeclampsia. Since it has few side effects and does not require intense monitorization, it may be used instead of magnesium sulfat for prophylaxis of eclampsia. However large studies are needed to prove the effectiveness of the drug.

Key words: Preeclampsia, nimodipine

GİRİŞ

Eklampsisi ve preeklampsisi dünyada maternal ölümlerin önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde preeklampsisi nedeniyle ölüm oranı %0.4, eklampsisi nedeniyle ölüm oranı %5.2'dir(1). Serebral enfarktüs ve hemoraji preeklampsisi ve eklampside meydana gelen maternal ölümlerin önde gelen nedenidir(2-5). Ağır preeklampside konvülsiyonların önlenmesinde ve eklampsisi tedavisinde magnezyum sülfat (MgSO₄) tedavisi genel kabul gören bir uygulamadır. Ancak MgSO₄'ın etkili düzeyleri ile toksik dozunun birbirine yakın olması ve dolayısıyla yakın izlem gerektirmesi bu konuda alternatif ajanların denenmesine yol açmıştır(6). Bu ajanlar içerisinde selektif kalsiyum kanal blokleri olan nimodipin ile ilgili çalışmalar yapılmış ve nimodipin'in antihipertansif etkisi, minimal toksisitesi ve serebral vazodilatör etkisi nedeniyle preeklampsisi ve eklampside MgSO₄ tedavisine alternatif olabileceği ileri sürülmüştür(7). Preeklampitik bir hastanın konvülsiyon geçirip geçirmeyeceğini önceden tespit etmek oldukça zordur. Ancak serebral vazospazm neticesinde ortaya çıkan bazı prodromal belirtiler eklampsinin habercisi olabilir. Biz bu çalışmada öncelikle nimodipin'in bu belirtilere sahip hastalarda semptomları düzeltici etkisinin olup olmadığını, maternal tansiyon arterial ve fetal umbilikal arter doppler indeksleri üzerine etkisini araştırdık.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışma Aralık 1997 ve Mart 1998 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran ve ağır preeklampsisi tanısı alan 10 gebe ile prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Hastaların tamamı uygulanacak tedavi konusunda detaylı bilgilendirilmiş ve onayları alınmıştır. Preeklampsisi odasına alındıktan sonra hastaların yatak istirahatini takiben yarım saat ara ile iki kez TA ölçümleri yapıldı. TA 160/100 mmHg üzerinde ve spot idrarda en az 300 mg proteinürisi saptanan gebeler ile, TA 140/90 mmHg üzerinde ve idrarda dipstick ile 1+ proteinüri ile birlikte baş ağrısı, görme

bozukluğu olan gebeler ağır preeklampitik olarak kabul edildi. Hellp sendromu tanısı alan ve non stres test (NST) ile fetal stres bulgusu saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Gebelere nimodipin tedavisi başlanmadan önce NST ve fetal umbilikal arter doppler ultrasonografi ölçümleri yapıldı. Akabinde eklampsisi proflaksisi için IV nimodipin (Nimotop 10 mg/50 ml Bayer) tedavisi 15/kg/saat başlandı. İnfüzyon 125 ml/saat gidecek şekilde uygulandı. Hastaların şikayetleri, 1. saat, 2. saat ve 3. saat vital bulgular kaydedildi. 2. saatte umbilikal arter doppler ölçümleri tekrarlandı. 3. saatin sonunda nimodipin infüzyonu sonlandırılarak tedaviye oral nimodipin (Nimotop 30 mg tablet Bayer) ile devam edildi. Hastalara oral nimodipin 60 mg dört saat ara ile verildi. Tüm hastalarda gebelik 24 saat içinde sonlandırıldı. Postpartum 24 saat oral nimodipin tedavisine aynı doz ile devam edildi. Elde edilen sonuçlar Student t testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya 10 ağır preeklampitik gebe dahil edildi. Gebelerin 5'i primipar diğer 5'i multipar idi. Hastaların demografik özellikleri **Tablo 1'** de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

	Ortalama ± standart sapma
Yaş	27.2 ± 6.3
Gebelik haftası	34.6 ± 2.9
Ağırlık (kg)	80 ± 10
Sistolik kan basıncı (mmHg)	156 ± 14.9
Diastolik kan basıncı (mmHg)	97 ± 6.4
Hemoglobün (gr/dl)	11.7 ± 1.29
Trombosit ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	200 ± 51
SGOT (U/L)	25.7 ± 7.8
SGPT (U/L)	26.9 ± 7.2
LDH (U/L)	667 ± 154
Üre (mg/dl)	9.1 ± 3.2
Albumin	2.9 ± 0.29

Başvuru anında 7 hastada baş ağrısı, 1 hastada görme bozukluğu, 1 hastada bulantı kusma mevcuttu. 1 hastada ise başvuru öncesi var olan baş ağrısının başvuru esnasında kaybolduğu öğrenildi. IV nimodipin tedavisinin 1. saatinde tüm hastalarda baş ağrısının kaybolduğu gözlemlendi. Bulantı ve kusma ile

başvuran gebe ile başvuru öncesinde baş ağrısı olan gebede IV nimodipin tedavisi başladıktan 15 dakika sonra hafif bir baş ağrısı ortaya çıktı. Ancak baş ağrısı kısa bir süre sonra kayboldu. Ayrıca çalışmaya katılan gebelerin 5'inde uygulamanın ilk 15 dakikasında belirgin olmak üzere yüz kızarması (flushing) gelişti. 1 gebede üşüme ve titreme, 1 gebede ise uygulamanın 3. saatinde taşikardi gelişti. Gebelerin arterial kan basıncı ölçümlerinde IV nimodipin tedavisi sonrası 1. saat ve 2. saat kan basıncında anlamlı bir düşme tespit edilmezken; 3. saat arterial kan basıncında istatistiki olarak anlamlı bir düşüş tespit edildi (Tablo 2). IV nimodipin tedavisi öncesi yapılan umbilikal arter doppler ölçümleri ile tedavinin 2. saatinde tekrarlanan umbilikal arter doppler ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 2: İntravenöz nimodipin infüzyonu sonrası arterial kan basıncı ölçümleri

Nimodipin öncesi TA		Nimodipin sonrası TA	
1.saat Ort. ± std. sapma	1.saat Ort. ± std. sapma	1.saat Ort. ± std. sapma	1.saat Ort. ± std. sapma
Sistolik basıncı (mmHg) 156 ± 15.78	143 ± 17.03	141 ± 18.53	132 ± 16.19*
Dinamik basıncı (mmHg) 97 ± 6.75	97 ± 14.9	93 ± 10.59	89 ± 7.38*

TA: Tansiyon arterial Ort.:Ortalama std.:standart

*p<0.05 Nimodipin öncesi TA değeriyle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulundu

Tablo 3: İntravenöz nimodipin öncesi ve sonrası fetal umbilikal arter doppler indeksleri

IV nimodipin öncesi	IV nimodipin sonrası	p
PI 0.98 ± 0.23	PI 0.93 ± 0.26	>0.05 AD
RI 0.63 ± 0.08	RI 0.63 ± 0.11	>0.05 AD
S/D 2.87 ± 0.83	S/D 2.90 ± 1.16	>0.05 AD

AD: Anlamlı Değil

TARTIŞMA

Ağır preeklampsisi maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. Preeklampsisi yaygın vazokonstrüksiyon ve uteroplasental vasküler yatağı da kapsayan multipl organ disfonksiyonu ile karakterize bir durumdur. Endotel hücre hasarı ve yetersiz endotel hücre fonksiyonu preeklampsisi patofizyolojisinde önemli rol oynar. Vasküler endotel disfonksiyonunun nedeni bilinmemektedir. Son zamanlarda elde edilen deliller, lipid peroksidasyonu ve antioksidan

savunma arasındaki dengesizliğin, preeklampside endotel hücre hasarına yol açabileceğini göstermektedir (8). Preeklampsisi olgularında baş ağrısı özellikle retro-orbital ağrı, görme bozuklukları, karaciğer bölgesinde ağrı, şuur bulanıklığı, kan basıncında ani ya da kontrol altına alınamayan yükselmeler gibi belirtiler konvülsiyonun habercisi ya da ön belirtisi olarak kabul edilmeli ve bu hastalarda konvülsiyon profilaksisi yapılmalıdır (9).

Çünkü konvülsiyonlar maternal ve fetal morbidite ve mortalitede ciddi rol oynamaktadır. 20. yüzyılın başlangıcından bu yana MgSO₄ konvülsiyonları önlemek amacıyla eklampsisi profilaksisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (10-12). Dünyada yaygın kullanılmasına rağmen MgSO₄'ın eklampstik konvülsiyonları önlemedeki esas mekanizması halen bilinmemektedir. Ancak bilinen, eklampsinin ağır serebral vazospazm ile birlikte olduğu ve serebral iskeminin beyin etkilenmiş bölümündeki nöbet aktivitesinin eşğini düşürdüğüdür. MgSO₄ iskemi sonrası ortaya çıkan hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki artışı antagonize ederek arterial vazokonstrüksiyona zıt etki eder. Belfort ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada MgSO₄'ın preeklampstik hastalarda orta serebral arter ve santral retinal arterlerde pulsatile indeksi azalttığı dolayısıyla serebral perfüzyonu düzelterek hücre hasarı, serebral ödem ve konvülsiyonlara engel olduğu gösterilmiştir (13).

Kalsiyum kanal bloke edici etkisi nedeniyle kalsiyum antagonisti ilaçların preeklampstik gebelerde etkili olacağı düşünülmüş ve bu amaçla santral etkiye sahip etkin bir serebral vazodilatatör olan nimodipin ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Anthony ve arkadaşlarının 1996 yılında yaptıkları bir çalışmada eklampstik gebelerde tedavi amaçlı IV nimodipin kullanılmış ve nimodipinin minimal yan etki, etkin antihipertansif özellik ve serebral vazodilatatör etkisi nedeniyle eklampstik hastaların yönetiminde tek ajan olabileceği bildirilmiştir (14). Ancak bu çalışmada vaka sayısının 4 olması ve literatürde preeklampside IV nimodipinle yapılan çalışma sayısının yetersizliği bu konuda kesin kanaat oluşmasına engeldir.

Belfort ve arkadaşları 1994 yılında preeklampitik gebelerde oral nimodipin kullanımının maternal ve fetal etkilerini araştırmışlardır. 10 preeklampitik gebeye oral yolla 4 saat ara ile 60 mg nimodipin verilmiş ve 2 saat içinde etkin maternal ve fetal seviyelere ulaştığı gösterilmiştir. Bu çalışmada kan basıncı kontrolünde ilave antihipertansif ajana ihtiyaç duyulmadığı, gebelerde ilaç alımını takiben kalp hızında artış olduğu ancak bunun iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Maternal serebral arterlerde (oftalmik ve santral retinal arter) ve fetal orta serebral arterde pulsatilite indeksinde akut ve anlamlı bir düşüş saptanmış; keza umblikal arter sistolik/diastolik (S/D) oranında da anlamlı bir düşüş izlenmiştir(7). Bizim çalışmamızda nimodipinin fetal umblikal arter doppler indekslerinde (PI,RI,S/D) değişikliğe yol açmadığı gösterilmiştir. Belfort'un bu çalışmasında oral nimodipinin annede 1. saatin sonunda arterial kan basıncında belirgin düşüğe yol açtığı bildirilmesine karşın bizim çalışmamızda IV nimodipin uygulandıktan sonra 1. ve 2. saatte arterial kan basıncında anlamlı bir düşüş saptanmazken, 3. saatte kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Çalışmamızda gebelerde ilacın kesilmesine neden olabilecek herhangi bir yan etkiye rastlamadık. 10 gebenin 5'inde flushing gelişti. Şimdiye kadar yapılan diğer çalışmalarda MgSO₄'ın daha fazla flashing'e neden olduğunu belirtilmektedir(15). Çalışmamızda IV nimodipin perfüzyonunu takiben kısa bir süre sonra ortaya çıkan baş ağrısının tedavinin ilk anlarında serebral perfüzyondaki değişiklikler nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmüştür. Özellikle hafif preeklampside azalmış perfüzyon, ağır preeklampside ise artmış perfüzyon preeklampsi yönetiminde dikkate alınmalıdır. Ağır preeklampside serebral perfüzyondaki ani değişikliklerin (artma ya da azalma) eklampitik konvülsiyonlara neden olduğu bildirilmektedir (16,17). Hatta bu nedenle nimodipinin hidralazin gibi antihipertansif ajanlarla veya anestezipler ile birlikte kullanılmasının hipertansif ensefalopatiye yol açabileceği iddia edilmiştir. Belfort ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada ağır preeklampitik gebelerde MgSO₄ ile nimodipin'in eklampitik konvülsiyonları önlemedeki etkinliği karşılaştırılmış ve MgSO₄'ın nimodipin'e göre

konvülsiyonları önlemede daha etkili olduğu gösterilmiştir(18). Ancak bu çalışmada nimodipin birçok çalışmada olduğu gibi oral olarak kullanılmıştır. IV kullanılan MgSO₄ gibi bir ajanı yine IV kullanılan başka bir ajanla karşılaştırmayı doğru bulduğumuzdan biz çalışmamızda IV nimodipin'i öncelikli olarak tercih ettik. MgSO₄'ın etkili düzeyleri ile toksik dozunun birbirine yakın olması MgSO₄ tedavisinin dezavantajıdır. Özellikle oligürili ağır preeklampitik gebelerde yüksek magnezyum düzeylerine ulaşıldığında ortaya çıkabilecek solunum depresyonu ve kardiyak arrest gibi ciddi toksik etkiler nedeniyle monitörizasyon ve yakın izlem gerektirmektedir(19). Yüksek magnezyum düzeyleri yenidoğanda da hipotoni ve düşük apgar skorlarına neden olabilmektedir(20). Bizim çalışmamızda nimodipin uygulaması sırasında hiçbir hastada eklampitik konvülsiyon görülmedi. İlave antihipertansif ilaç kullanma gereksinimi duyulmadı. Nimodipin'in gebeler tarafından iyi tolere edilmesi, baş ağrısı gibi şikayetleri kısa sürede düzeltmesi, monitörizasyon gerektirmemesi, ciddi toksik etkilerinin olmaması, kullanım süresince konvülsiyon görülmemesi nimodipin'in yaygın kullanımı açısından yeni araştırmalar yapmak için teşvik edici gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-90.
2. Will AD, Lewis KL, Hinshaw DB. Cerebral vasoconstriction in toxemia. *Neurology* 1987;37:1555-57.
3. Trommer BL, Homer D, Michael MA. Cerebral vasospasm and eclampsia. *Stroke* 1988;19:326-29.
4. Horn EH, Filshie M, Kerslake RW, Jaspán T, Worthington BS, Rubin PC. Widespread cerebral ischemia treated with nimodipine in a patient with eclampsia. *BMJ* 1990;301:794.
5. Van den Veyver IB, Belfort MA, Rowe TF, Moise KJ. Cerebral vasospasm in eclampsia: transcranial doppler ultrasound findings. *J Maternal Fetal Med* 1994;3:9-13.

6. Bayhan G, Aras Z, Aban M, Yalınkaya A, Yayla M, Erden AC. Preeklampside fenitoin ve magnezyum sülfat tedavilerinin karşılaştırılması. *Perinataloji dergisi* 2000;8(4):83-87.
7. Belfort MA, Saade GR, Moise KJ, Cruz A, Adam K, Kramer W, Kirshon B. Nimodipine in the management of preeclampsia: maternal and fetal effects. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:417-24.
8. Kaplan PW. The neurologic consequences of eclampsia. *Neurologist* 2001;7(6):357-63.
9. Ben Salem F, Ben Salem K, Grati L, Arfaoui C, Faleh R, Jmel A et al. Risk factors for preeclampsia: a case control study. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003;22:865-69.
10. Coetzee EJ, Dommissie J, Anthony J. A randomised controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1998;105(3):300-03.
11. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1520-26.
12. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;105(2):402-10.
13. Belfort MA, Saade GR, and Moise KJ Jr. The effect of magnesium sulfate on maternal and fetal blood flow in pregnancy-induced hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72: 526-30.
14. Anthony J, Mantel G, Johanson R, Dommissie J. The haemodynamic and respiratory effects of intravenous nimodipine used in the treatment of eclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103(6):518-22.
15. Duley L, Gülmezoğlu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):25
16. Belfort MA, Grunewald C, Saade GR, Varner MW, Nisell H. Preeclampsia may cause both overperfusion and underperfusion of the brain: a cerebral perfusion based model. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78(7):586-91.
17. Belfort MA, Varner MW, Dizon-Townson DS, Grunewald C, Nisell H. Cerebral perfusion pressure, and not cerebral blood flow, may be the critical determinant of intracranial injury in preeclampsia: a new hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(3):626-34.
18. Belfort MA, Anthony J, Saade GR, Allen JC Jr, Nimodipine Study Group. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 2003;348(4):304-11.
19. Lu JF, Nigthingale CH. Magnesium sulfate in eclampsia and pre-eclampsia: pharmacokinetic principles. *Clin Pharmacokinet* 2000 Apr;38(4):305-14.
20. Riaz M, Porat R, Brodsky NL, Hurt H. The effects of maternal magnesium sulfate treatment on newborns: a prospective controlled study. *J Perinatol* 1998;18:449-54.

Karakteristik Klinik Tablo Olmaksızın Erken Doğum Tehdidi İle Gelen Bir Gebede Perfore Apandisit: Olgu Sunumu

Mahmut Tuncay Özgün, Çağdaş Türkyılmaz, Mehmet Dolanbay, Semih Uludağ,
Ahmet Cem Batukan

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Ana Bilim Dalı, Kayseri
Yazışma Adresi: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Abd Gevher
Nesibe Hast. 38039 Kayseri - Türkiye
Cep Tel: 0533 655 20 14 e-mail: mtozgun@erciyes.edu.tr

ÖZET:

Gebelikte apandisit insidensi normal popülasyondaki kadar olmakla beraber, normal popülasyon ile karşılaştırıldığında gebelikte perforasyon oranı daha yüksektir. Gebeliğinin 34. haftasında uterin kontraksiyonlar ve sağ sırt ağrısı ile başvuran hastaya erken doğum tehdidi tanısı konularak tokoliz ve üriner sistem enfeksiyonu nedeni ile antibiyotik tedavisi başlandı. Tedavinin başlangıcından 24 saat sonra servikal dilatasyonun ilerlemesi ve makat gelişi nedeni ile sezeryan ile doğum gerçekleştirildi. Sezeryan sırasında perfore apandisit saptandı ve apendektomi yapıldı. Tokoliz tedavisine yanıt vermeyen hastalarda, karakteristik klinik belirtiler olmasa dahi, apandisit ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Apandisit, gebelik, erken doğum

SUMMARY:

Perforated appendicitis without characteristic clinical features in pregnancy presented as preterm labor: A Case report

The incidence of appendicitis during pregnancy is equal to that in the normal population; however, a higher perforation rate is found during pregnancy compared to that in the normal population. A 19-year-old woman presented with uterine contractions and right low back pain at 34 weeks of gestation. She treated with tocolysis and antibiotic for premature labor and urinary infection. 24 hours later, due to progression of cervical dilatation, caesarean section was performed because of breech presentation. During caesarean section, perforated appendicitis was detected and appendectomy was performed. Appendicitis should be considered in the differential diagnosis of preterm labor, when the patient fails to respond the tocolysis, even if the patient does not show characteristic features of appendicitis.

Key words: Appendicitis, pregnancy, preterm labor

CASE

A 19-year-old primigravid woman presented at 34 weeks' gestation with painful uterine contractions and right low back pain. Her past medical history and prenatal course were unremarkable. The pain was first on umbilicus and after 12 hours, it was on right low quadrant. Physical examination revealed that her abdomen was soft and non-tender. The uterus was enlarged according to the length of gestation and non-tender. Cervical examination showed a retrovert cervix with 2 cm dilation and 40% effacement. Membranes were intact. Obstetric sonography revealed a single live fetus, which biometry was appropriate for gestational age. The cervical length was detected 22 mm with transvaginal sonography. Uterine contractions were present on abdominal palpation

and non stress test (NST). The fetal heart tracing was reactive. Tocolysis was commenced with nifedipine because of premature labor. The white cell count (12800/mm³) and hemoglobin (11,8 g/dL) were all within normal range for pregnancy. Axillary temperature was 37,6°C, blood pressure 128/76 mmHg and pulse rate 86 beats/minute. Gram negative basils were detected in urine analysis. Then, she was taken to abdominal sonography. It was revealed that there was a Grade 2 hydronephrosis in right kidney. Intravenous ceftriaxone was given 1000 mg twice in a day. After 24 hours of treatment, her contractions occurred every 3 minutes and cervix became 6 cm dilatation and 70% effacement despite of effective tocolysis treatment. She was delivered by cesarean

section due to breech presentation. The birth weight was 2400 gr, 1 and 5 minutes apgar scores were 8 and 10, respectively. In cesarean section, a mass was detected on the location of cecum. There was some purulent fluid around the mass. Perforated appendicitis was suspected. It was difficult to show the origin of the mass from pfannensteil incision and surgeons were included the operation. Midline incision was performed. There was a ruptured appendix to the retroperitoneum in a pocket pus adherent to the intestine. Appendectomy and drainage of the abscess were performed.. She treated with ceftriaxone and metranidazole for 7 days. The post-operative recovery was uneventful. The patient discharged on the eleventh post-operative day.

DISCUSSION

Incidence of appendicitis in pregnancy is similar to general population but it carries a significant risk of fetal loss and maternal mortality because of delayed diagnosis. Pregnant patients are more likely to have perforations (43% v. 4%-19% in general population) (4). The clinical picture was obvious in most cases. However, urinary tract infections are the most common misdiagnosis in complicated cases like our case. The diagnostic difficulty is attributed to the change in the position of the appendix during late pregnancy. Several factors have been reported as an explanation for the difficulty in diagnosing appendicitis during pregnancy and the associated increase in perforation, morbidity, mortality, and fetal loss (5). These factors include anatomical displacement of the appendix during pregnancy, the increase in abdominal laxity during gestation and the reduced ability of pregnant women to demonstrate tachycardia and hypotension. In addition, normal pregnancy may increase leukocyte count. Moreover, the increased incidence of gastrointestinal symptoms, such as abdominal pain and vomiting among pregnant women in general, complicates the diagnosis even more. The most reliable symptom is right lower quadrant pain (6). Rebound tenderness and guarding are not very specific because of the distension of the abdominal wall muscles and the interposition of the uterus between the appendix and the anterior abdominal wall. This displacement of the cecum and the appendix, when associated with retrocecal appendix, can result in flank or back pain, which is often confused with a urinary tract infection or pyelonephritis, especially late in the pregnancy, as in the present case. These may decrease the severity of symptoms (tenderness and rebound tenderness) and thus delay diagnosis. Anorexia and vomiting, very common in the first trimester of pregnancy, are not specific and sensitive predictors. Leukocytosis

ranging from 10,000 in pregnancy to 20,000 during labor is not very helpful either. Ultrasound is the diagnostic imaging procedure of choice with high sensitivity and specificity in diagnosing appendicitis (7). Accuracy is demonstrated in the first and second trimesters, while third trimester accuracy was lower because of technical difficulties. Lower sensitivity (28,5%) was present when perforated appendix was found in contrast to nonperforating appendicitis (80,5%) or an appendiceal mass (89%) (7). In our case, there were no reliable symptoms and signs, laboratory or ultrasonographic findings of perforated appendicitis. Our patient didn't respond to tocolysis and cesarean section was performed because of breech presentation, then perforated appendicitis was suspected due to the mass and purulent fluid on location of cecum. Perforated appendicitis was visualized by midline incision. Therefore, if the cesarean section wasn't performed, perforated appendicitis might not have been noticed and delayed diagnosis of acute appendicitis could increase the possibility of the morbidity and mortality of the patient and fetus. It is very important to diagnose appendicitis in pregnant women because this life-threatening condition for the mother may also affect the fetus by causing preterm labor and delivery. When recurrent preterm labor fails to respond the tocolysis therapy, even when patient does not show characteristic features of appendicitis, the diagnosis of appendicitis should be considered and if delivery is performed by cesarean section, exploration of abdomen for appendicitis must be done.

REFERENCES

1. Mazze RI, Kallen B. Appendectomy during pregnancy: a Swedish registry study of 778 cases. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 835-40.
2. Gomez A, Wood M. Acute appendicitis during pregnancy. *Am J Surg* 1979;137: 180-3
3. Cunningham FG, McCubbin JH. Appendicitis complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1975; 45: 415-20.
4. Tamir IL, Bongard FS, Klein SR. Acute appendicitis in the pregnant patient. *Am J Surg* 1990; i60:571-6.
5. Babaknia A, Parsa H, Woodruff JD. Appendicitis during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977; 50: 40-4
6. Richards C, Daya S. Diagnosis of acute appendicitis in pregnancy. *Can J Surg* 1989; 32: 358-60.
7. Halvorsen AC, Brandt B, Andreasen JJ. Acute appendicitis in pregnancy: complications and subsequent management. *Eur J Surg* 1992; 158:603-6.

PEDİATRİ KLİNİKLERİ

Okul Çocuklarında Meningokok Taşıyıcılığının ve Meningokoklarda Penisilin Direncinin Araştırılması

Şemsinur Karabela, Kadriye Kart Yaşar, Gönül Şengöz, Filiz Yıldırım, Bülent Durdu

Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Yazışma Adresi: Haseki EAH Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Fatih 34096
İstanbul – Türkiye

İş Tel: 0212 529 44 00 2115-1484 Cep Tel: 0532 564 63 80 e-mail: drfilizyildirim@yahoo.com

ÖZET:

Amaç: 2005 yılında ilköğretim okulu öğrencilerinden alınan boğaz kültürlerinde *N. meningitidis* taşıyıcılığını belirlemek ve serogrup dağılımı hakkında veriler elde etmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Yaşları 6 ile 10 arasında değişen 340 çocuktan boğaz sürüntü örneği alındı. İzole edilen bakteriler konvansiyonel yöntemlerle tanımlanıp ve kapsül polisakaritlerine göre serogruplandırıldı. *N. meningitidis* suşlarında Penisilin G için MİK değerleri E test yöntemi ile araştırıldı.

BULGULAR: Yapılan işlemler sonucunda 14'ü kız, 10'u erkek öğrencilerden olmak üzere 24 adet *N. meningitidis* suşu izole edildi. İncelenen 340 boğaz sürüntüsünde taşıyıcılık %7 olarak tespit edildi. Serogruplandırılabilen 16 suşun 9'unun serogrup Y/W135, 3'ünün serogrup A, 3'ünün serogrup B, 1 tanesinin de serogrup C olduğu görüldü. Taşıyıcılığın 6 yaşındaki çocuklarda, 5 ve üstü kardeşi olanlarda arttığı belirlendi. Elde edilen suşların Penisilin G için E test yöntemi ile bakılan MİK değerleri iki serogrup A suşunda, bir serogrup Y/W135 suşunda ve serogruplandırılmayan iki suşta orta duyarlı, diğerlerinde duyarlı olarak bulundu.

Sonuç: Boğazda bulunan en önemli bakteri hayatı tehdit eden salgınlar oluşturması nedeniyle *N. meningitidis*'tir. Hiçbir semptom olmaksızın boğazda *N. meningitidis*'in insidensi arttığında bir epidemi ihtimali de artacaktır. 6th ISAAR (International Symposium on Antimicrobial agents and Resistance, 2007) sempozyumunda poster olarak sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: *N. meningitidis*, taşıyıcılık, penisilin direnci

SUMMARY:

Investigation of meningococci carriers and their penicillin resistance among school children

Background: We aimed to determine the *Neisseria meningitidis* carriage in throat cultures taken from the primary school children and to obtain data in serogroup distribution in 2005.

Materials and Methods: Throat samples were taken from 340 children, between the ages 6 to 10. *N. meningitidis* identified using conventional methods and serogrouped according to capsule polysaccharides. The *N. meningitidis* strains investigated for MIC values of penicillin G by E test method.

Results: In this study, 24 *N. meningitidis* strains were isolated from the children consisting of 14 female and 10 male. The carriage in 340 throat samples was found as 7%. 9 out of the 16 serogrouped strains were Y/W135, 3 were serogroup A, 3 were serogroup B and 1 was serogroup C. It was also found that carriage increased in 6 years old children and the ones with 5 or more siblings. Strains which determined intermediate to Penicillin G were 5 (two serogroup A, one serogroup Y/W135 and two not serogrouped) and 19 strains were susceptible.

Conclusion: The most important bacterium in throat is *N. meningitidis*, due to its life-threatening outbreaks. When the incidence of *N. meningitidis* on throat without any symptom increases, the possibility of an epidemic will augment.

Key words: *N. meningitidis*, carriage, penicillin resistance

GİRİŞ

Toplumda epidemik menenjit etkeni olarak salgınlara yol açan *N. meningitidis* nazofarinks mukozasında yerleşerek geçici flora elemanı olarak taşınabilir. Bu taşıyıcılık oranı arttığında meningokok menenjit görülmeye başlanmaktadır. Aslında insan organizması hastalığın ortaya çıkması bakımından meningokoklara karşı oldukça dirençlidir. Salgın ve salgın dışı zamanlarda hastalara oranla, taşıyıcıların yüksekliği bu dirence bağlıdır (1). Meningokoklarda kapsül polisakkarit antijeninin immünolojik özelliği göz önünde bulundurularak, en az 13 serogrup (A, B, C, D, H, I, K, L, X, Y, Z, W135 ve 29E) tanımlanmıştır. İnsanlarda en sık ciddi enfeksiyona neden olabilen serogruplar A, B, C, Y ve W135'tir (2). Batı yarım küresinde epidemik ve sporadik olaylar daha çok B, C ve W-135 gruplarıyla meydana gelmektedir (1,3). Serogrup A ise epidemilerden sorumludur (4,5). Korunma bakımından, taşıyıcılar ve taşınan serogrupların dağılımı önemlidir. Bu çalışmada amaç, 6-10 yaş okul çocuklarındaki *N. meningitidis* taşıyıcılığını ve serogrupları belirleyerek bölgemiz için önemli olan serogrup dağılımı hakkında veriler elde etmektir.

MATERYAL VE METOD

2005 yılı Mart-Nisan aylarında İstanbul'da iki ayrı ilköğretim okulu öğrencilerinden alınan 340 adet boğaz sürüntü örneği, *N. meningitidis* taşıyıcılığını belirlemek amacıyla değerlendirildi. Yaşları 6-10 arasında değişen sağlıklı 1, 2 ve 3. sınıf öğrencileri çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya erkek ve kız öğrenciler eşit sayıda alındı. Örnekleme yapılan sınıflarda sınıf mevcudu en az 32, en fazla 51 kişiydi. Öğrencilerin büyük çoğunluğu 2 kardeşti. Alınan sürüntüler, aynı gün veya bir gün önce GC Agar base, Soluble Haemoglobin, VCNT (Vancomycin, Colistin, Nystatin, Trimethoprim) supplement ve Vitox supplement eklenecek şekilde hazırlanan modifiye *Thayer-Martin* besiyerine (Oxoid, Hampshire, İngiltere) ekildi. Plaklar %10 CO₂'li ortamda 37 °C de 48 saat enkübe edildi. Üreyen kolonilerden konvansiyonel yöntemlerle yapılan identifikasyon işlemleri ile elde edilen *N. meningitidis* suşları, kapsül polisakkaritlerine

karşı A, B, C, Y/W135 serogrupları için fare ve tavşanlardan hazırlanmış antiserumlar içeren Pastorex®Meningitidis (BIO-RAD) test kiti kullanılarak serogrup tayini yapıldı. Elde edilen *N. meningitidis* suşlarının penisilin G için MİK (minimal inhibitör konsantrasyon) değerleri; CLSI önerileri doğrultusunda E test yöntemi ile kanlı agar da araştırıldı (6).

BULGULAR

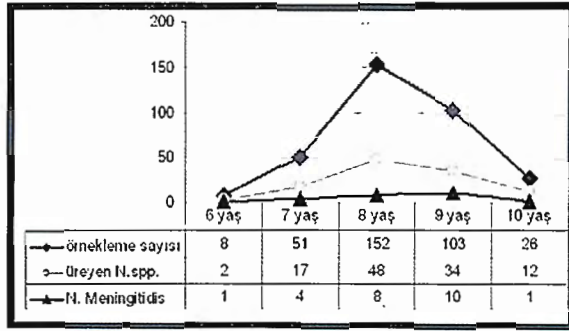
Bir erkek öğrenciden *N. gonorrhoeae*, 14 kız öğrenciden ve 10 erkek öğrenciden *N. meningitidis* olmak üzere toplam 25 adet patojen *Neisseria* suşu elde edildi. Serogruplandırılabilen 16 *N. meningitidis* suşunun; 9'unun serogrup Y/W135, 3'ünün serogrup A, 3'ünün serogrup B, 1 tanesinin de serogrup C olduğu tespit edildi. Sekiz tanesi serogruplandırılmadı. Elde edilen *N. meningitidis* suşlarının sınıflara göre sayı ve serogrup dağılımı aşağıdaki **tablo 1**'de görülmektedir.

Tablo-1: Sınıflara göre alınan kültür ve izole edilen *Neisseria*'lar

Sınıf	Örnekleme sayısı	Üreyen <i>Neisseria</i> spp.	<i>N. meningitidis</i>	Serogrup dağılımı				
				A	B	C	Y/W135	Gruplandırılmayan
1A	26	6	1	0	0	0	1	0
1B	30	6	4	0	1	0	2	1
1C	27	9	4	2	0	0	2	0
2A	46	19	3	1	1	0	0	1
2B	39	10	1	0	0	0	1	0
2C	31	21	5	0	0	1	1	3
2D	44	10	0	0	0	0	0	0
3A	48	19	3	0	0	0	1	2
3B	49	13	3	0	1	0	1	1
Toplam	340	113	24	3	3	1	9	8

Taşıyıcılık 14 *N. meningitidis* izole edilen kız öğrencilerde (%8.2), erkeklere (%5.8) göre daha fazla bulundu. Taşıyıcılık oranları 6, 7, 8, 9 ve 10 yaş için sırasıyla; % 12.5, % 7.8, % 5.2, % 9.7, % 3,8 şeklindeydi ve en yüksek oran, örneklem sayısı az olan 6 yaşındaki çocuklarda tespit edildi. Aşağıdaki grafikte bu ilişki görülmektedir (**Grafik-1**). Sınıfların birinde hiç taşıyıcılık tespit edilmedi. En yüksek taşıyıcılık, 35 kişilik sınıf mevcudunun 31'inden alınan örneklerden 5 tanesinde *N. meningitidis* izole edilen sınıfta (%16,12) bulundu.

Grafik 1- Yaşlara göre dağılım



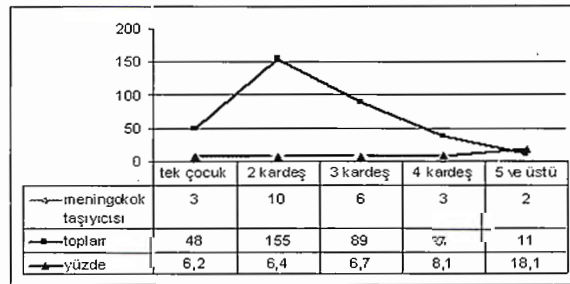
En kalabalık iki sınıfın taşıyıcılık oranları birbirine yakın ve %6 civarında tespit edildi (Tablo-2).

Tablo-2 :Sınıflara göre taşıyıcılık oranları

Sınıf	Sınıf Mevcudu	Alınan örnek sayısı	Taşıyıcılık oranı %
1A	37	26	3,85
1B	32	30	13,30
1C	35	27	14,81
2A	46	46	6,52
2B	46	39	2,56
2C	35	31	16,12
2D	44	44	0
3A	51	48	6,25
3B	51	49	6,12
Toplam		340	7,05

Kardeş sayısı iki ile üç olan çocuklarda sayı olarak diğer yaşlardan daha fazla taşıyıcı tespit edildi, ancak alınan örnek sayısı dikkate alınırsa taşıyıcılığın dört ve beş kardeşli çocuklarda arttığı görülmektedir. Tek çocuk olanlarla, iki ve üç kardeş olan çocuklarda taşıyıcılık yüzdesi 6.2 ile 6.7 arasında değişirken, dört kardeş olanlarda % 8.1, beş kardeş ve üstü olanlarda % 18'e kadar yükselmiştir. Bu durum grafik 2'de 4 ve 5 kardeşli çocuklarda eğrilerin birbirine yaklaşımla daha iyi görülmektedir.

Grafik 2. Taşıyıcılık ile kardeş sayısı ilişkisi



Elde edilen suşların Penisilin G için E test yöntemi ile bakılan MİK değerleri; iki serogrup A suşunda, bir Y/W135 suşunda,

serogruplandırılmayan iki suşta orta duyarlı, diğerlerinde duyarlı olarak bulundu. MİK50 değeri: 0,023 mg/dl, MİK90 değeri: 0,38 mg/dl olarak tespit edildi. Elde edilen üç serogrup A suşunun ikisinde orta düzey penisilin direnci tespit edilirken bunların ikisi aynı sınıftaki erkek çocuklardan izole edildi. Orta düzey penisilin direnci için; cinsiyet farkı bulunmadığı, taşınan B ve C serogruplarında azalan penisilin duyarlılığı olmadığı, kardeş sayısının artışı ile direkt bir ilişkinin olmadığı saptandı.

Tablo-3: Penisiline orta düzey direnç gösteren suşların özellikleri

Olgu	Yaş	Sınıf	Cinsiyet	Kardeş sayısı	Bakteri	Serogrup	MİK µg/dl
1	10	3-A	E	5	<i>N. meningitidis</i>	-	0.19
2	8	1-B	K	2	<i>N. meningitidis</i>	Y/W135	<0.38
3	8	1-C	E	2	<i>N. meningitidis</i>	A	0.50
4	9	2-C	K	2	<i>N. meningitidis</i>	-	<0.75
5	9	1-C	E	2	<i>N. meningitidis</i>	A	0.75

TARTIŞMA

N. meningitidis'in tek kaynağı insandır ve sağlıklı kişilerdeki taşıyıcılık oranları çeşitli çalışmalarda epidemiler dışında % 2–10 arasında bildirilmiştir(1,7,8). Yaptığımız bu çalışmada sınıflar arası ve yaşlar arası farklılıklar vardır, ancak ortalama taşıyıcılık oranı %7 olarak bulunmuştur. Bazı sınıflarda taşıyıcılık %16'ya kadar yükselirken bazı sınıflarda hiç taşıyıcı tespit edilmemiştir. En yüksek oranın en kalabalık sınıfta, en düşük taşıyıcılığın da en az öğrenci bulunan sınıfta olmaması, okullarda mevcudu fazla sınıfta olmanın taşıyıcılıkta çok önemli bir risk faktörü olmadığını düşündürmektedir.

Bakır ve arkadaşları(9) yaşları 0–10 arasında değişen asemptomatik çocuklardaki bakteri taşıyıcılığını %1,23 bulmuş, serogrup sıklığını Y, B, A, D ve W135 şeklinde bildirmiştir. Serogrup C hiç tespit edilmemiştir. Punar ve arkadaşları(10), İstanbul'da 9–11 yaş arası 84 öğrencideki *N. meningitidis* taşıyıcılığını %21 olarak tespit etmiş, izole edilen suşların sırasıyla C, A, B ve W135 serogrubundan olduğu görülmüştür. Suşların yaklaşık yarısı sero gruplandırılmamıştır. Manisa(11) ve İzmir'de(12) taşıyıcılık oranları sırasıyla %6,3 ve %28 olarak bulunmuş, ilk sırada serogrup C bildirilmiştir. Türkiye'de farklı zaman ve bölgelerde yapılan her üç

çalışmanın sonuçlarına göre en sık serogrup C tespit edilmiş olmasına rağmen bizim çalışmamızda 24 *N. meningitidis*'ten sadece 1 tanesi serogrup C olarak bulundu. Bu nedenle C serogrubu *N. meningitidis* suşları hakkında daha fazla veri ve araştırmaya ihtiyaç vardır. Elimizdeki bulgular dikkate alınırsa ülkemiz için serogruplandırılabilen suşlar arasında çeşitli çalışmalarda en sık görülen serogruplar Y/W135 ve C serogruplarıdır. Taşıyıcılık oranları ise sağlıklı çocuklarda %6 ile %28 arasındadır. Fransa'da meningokok enfeksiyonlarının %50'den fazlasının serogrup B ile oluştuğu tespit edilmiş, serogrup C'nin de artan bir insidans gösterdiği gözlenmiştir(13). Son yıllarda Akdeniz ülkelerinde de C serogrubunun arttığına ilişkin veriler mevcuttur(14). *N. meningitidis* serogrup W135'e bağlı ilk salgın 2000 yılında hac mevsiminde Suudi Arabistan'da bildirilmiştir. Bu salgında gruplandırılabilen serogruplardan sık görülenler W135 ve A olmuştur(15). Salgın nedeni *N. meningitidis* serogrup W135 suşlarının daha önce hiç tespit edilmediği diğer Afrika ülkelerine de taşındığı tespit edilmiştir(16). *N. meningitidis* serogrup A, Afrika'da 1987'de ilk kez bildirilmesinden beri çeşitli salgınlara yol açmıştır(17). Genel olarak asemptomatik çocuklarda taşıyıcılık tespit edildiğinde bakterinin eliminasyonu önerilmemektedir. Eradikasyon çalışmaları ile toplumdaki taşıyıcılık ve salgınlara önlenemediğine dair veri de yoktur(7). İnsanlar için invaziv hastalık yapan *N. meningitidis* suşlarının serogrup dağılımında da serogruplandırılmayan suşlar olması bu bakterilerin de önemli olduğunu ve serogrup tayini için daha hassas metotlara ihtiyaç duyduğumuzu göstermektedir. Çalışmamızda kalabalık aile çocuklarında taşıyıcılık oranı %18'lere kadar çıkmış olmakla beraber, kalabalık sınıfta bulunma belirli bir risk faktörü olarak tespit edilmemiştir. Bu, aile içi temasın daha önemli olduğunu düşündürmektedir. Eşit sayıda örneklem yapıldığı halde kız öğrencilerde ve oranlara bakıldığında 6 yaş çocuklarda taşıyıcılık yüksek bulunmuştur. Ancak bu verilerin daha geniş gruplarda onaylanması gerekmektedir. *N. meningitidis*'e bağlı enfeksiyonlarda nadir de olsa orta düzey penisilin direnci görülebilir ve bu direnç penisilin bağlayan proteinlere, (özellikle PBP 2 ve 3) bağlanma ilgisinin

azalması şeklinde gelişir(3). Bugüne kadar ülkemizde penisiline dirençli meningokok bildirilmemiştir(18). Çalışmamızda elde edilen suşların penisiline çoğunlukla duyarlı olduğu görülmüş, beş suşta orta düzey penisilin direnci tespit edilmiştir. Özellikle salgınlara neden olan *N. meningitidis* serogrup A suşlarından ikisinde orta düzey direnç saptanması dikkat çekicidir. Meningokoklarla oluşan invaziv hastalığı önlemek ve salgınlara oluşmasına engel olmak için kalabalık yaşam koşullarının olduğu durumlarda aşı uygulaması yapılmaktadır. Ancak toplum sağlığını koruyabilmek için yapılan aşının o an için toplumda dolaşan serogrupları içermesi gereklidir. Bu nedenle de hastalıkları oluşturan suşlar kadar hastalık dönemleri arasında toplumda taşınan suşların serolojik dağılımlarının bilinmesi de önem taşımaktadır. Çünkü hiçbir semptom olmaksızın boğazda *N. meningitidis*'in insidansı arttığında bir epidemiy ihtimali de artacaktır.

KAYNAKLAR

1. Fazlı ŞA. *Neisseria ve Branhamella*. In: Ustaçelebi Ş. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 371-96
2. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, et al. *Neisseria species and Moraxella catarrhalis*. *Diagnostik Microbiology*. 5th eds. New York: Lippincott, 1997: 491-537
3. Apicella MA. *Neisseria meningitidis*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R et al. *Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 2498-513.
4. Swartz M. *Acute Bacterial Meningitidis*. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. *Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 1660-67
5. Ertem S. *Akut Bakteriyel Menenjit: Etiyoloji ve Epidemiyoloji*. In: Eraksoy H, Yenen Ş. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000: 1-5
6. CLSI 2004. *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically*. (Approved standard M7-A6. CLSI)

7. Block C, Raz R, Frasch CE, et al. Re-emergence of meningococcal carriage on three-year follow-up of a kibutz population after whole-community chemoprophylaxis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1993; 12: 505–11.
8. King WJ, MacDonald NE, Wells G, et al. Relationship between parental and children's oropharyngeal colonization with *Neisseria meningitidis*. *J Pediatr*, 1995; 126:937–939.
9. Bakır M, Yağcı A, Ülker N et al. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in relation to *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* colonization in healthy children: Apropos of 1400 children sampled. *European Journal of Epidemiology*, 2001; 17(11):1015–18.
10. Punar M, Çağatay AA, Özsüt H ve ark. İstanbul'da bir ilkokulda asemptomatik *Neisseria meningitidis* taşıyıcılığı. *Klinik Dergisi*, 2001; 14(1): 17–18.
11. Gazi H, Sürücüoğlu S, Özbakkaloğlu B ve ark. Manisa'da ilkokul çağındaki çocuklarda *N. meningitidis* taşıyıcılığı ve izole edilen suşlarda penisilin direnci. XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongre Kitabı 2002: 295;76.
12. Coşkun Ş, Yanıkyürek S, Ağzitemiz M. İzmir ilinde görülen Epidemik meninjitin epidemiyolojik karakterlerinin ortaya konmasına yönelik alan çalışması. *Infeksi Derg*, 1990; 4(3): 431–5
13. Institut Pasteur Homepage. Director: Jean-Michel Alonso. 2006
14. Berron S, de la Fuente L, Martin E, Vazquez JA. Increasing incidence of meningococcal disease in Spain associated with a new variant of serogroup C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1998; 17: 85–89.
15. Lingappa JR, Al-Rabeah AM, Hajjeh R et al. Serogroup W135 meningococcal disease during the Hajj, 2000. *Emerg Infect Dis*, 2003; 9(8):1028.
16. Lal G, Balmer P, Joseph H et al. Development and evaluation of a tetraplex flow cytometric assay for quantitation of serum antibodies to *Neisseria meningitidis* serogroups A, C, Y, and W-135. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2004; 11(2):272–79.
17. Norheim G, Arne Hoiby E, Caugant DA et al. Immunogenicity and bactericidal activity in mice of an outer membrane protein vesicle vaccine against *Neisseria meningitidis* serogroup A disease. *Vaccine*, 2004; 22(17–18):2171–80.
18. Kurt H. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları. TINWEB Sitesi. 2005

PEDİATRİ CERRAHİ KLİNİKLERİ

Rex-Shunt'ında İnternal Jugular Ven Grefti Yerine Umbilikal Ven Transpozisyonunun Kullanıldığı Alternatif Bir Çözüm: Morfolojik Bir Çalışma

Ayşenur Celayir¹, Sinan Celayir², Serdar Sander³, Güler Kahraman⁴, Sergülen Dervişoğlu⁵

¹Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

²İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Bakırköy Anne Ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi : Şakacı Sok. Mehmet Sayman Ap.77-8 Kazasker, Kadıköy, İSTANBUL 34736
İSTANBUL - Türkiye

İş Tel: 0216 343 20 73 Cep Tel: 0532 326 56 69 e-mail: acelayir@ttnet.net.tr

ÖZET:

Giriş ve Amaç: Rex-Shunt operasyonu, ekstrahepatik portal ven tromboz olgularında ümit verici bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Umbilikal ven transpozisyonu, İnternal juguler ven grefti yerine lümen çapı yeterli kabul edilebilir otojen materyal olarak portal ven açıklığını sağlayabilir. Bu çalışmanın amacı rex-shunt ameliyatında bypass olarak bir hipotez olan umbilikal ven transpozisyonunun kullanılabilirliğini göstermektir.

Materyal ve Metod: 6 erişkin otopside umbilikal ven açıklığını saptamak için bir ön çalışma yapıldı. Umbilikal venin uzunluğu, görünümü ve anatomik lokalizasyonları kaydedildi. Umbilikal ven örnekleri aynı zamanda lümen açıklığı açısından histopatolojik olarak incelendi. Ayrıca üst abdominal laparotomi geçiren yedi çocuktan alınan umbilikal ven örneklerinin lümen açıklıkları ve histopatolojik özellikleri incelendi.

Bulgular: Erişkin otopsilerinde umbilikal ven makroskopik olarak çok ince ve lümen açıklıkları histopatolojik olarak kapalı bulundu. Halbuki çocuklardaki ameliyat bulgularında erişkin otopsilerinin aksine umbilikal ven lümenleri makroskopik olarak açık ve iç çapları daha geniş bulundu. Özellikle yenidoğanlarda lümen tam açıktı, çocuk büyüdükçe lümen kontrakte olmaktaydı. Rex shunt ameliyatlarında umbilikal ven transpozisyonu yapılırken Doppler ve akım ölçümleri ile umbilikal venin kullanılabilirliği ölçülebilir.

Tartışma: İlk ön çalışmalarımızın ışığında umbilikal venin çocuklarda açık bulunduğu ve daha önce kullanılmadıysa Rex shunt ameliyatlarında kullanılabilirliği söylenebilir. Yinede alternatif bir teknik olduğunu söylemeden önce bu konuda ilave deneysel araştırmalar yapılması uygundur.

Anahtar Kelimeler: Rex-shunt, portal hipertansiyon, umbilikal ven

SUMMARY:

An alternative solution for Rex-Shunt by using Umbilical Vein Transposition instead of İnternal Jugular Vein graft: A morphological study

Background and Aim: Improvement in outcome of portal vein thrombosis was seen with the introduction of new promising treatment modalities to extra-hepatic portal vein thrombosis, like Rex-shunt. Using the umbilical vein instead to internal jugular vein has a readily accessible autogenous vein of adequate caliber that can maintain patency rigorous conditions. The aim of this study is to demonstrate the feasibility of the using of umbilical vein for mesenterico-umbilical venous shunts as a hypothetical technique.

Material and Method: A preliminary study was done to investigate the patency of the umbilical vein in 6 adult autopsies. The length, appearance and anatomic localizations were noted. The umbilical vein specimens were also investigated histopathologically in regard to the lumen patency. Additionally the umbilical veins of 7 children who underwent upper laparotomy were also examined for the patency in the same way.

Results: In adult autopsies the umbilical vein was macroscopically very thin and the lumens were also found occluded histopathologically in all. However the operational findings in children were not corresponding with the adult autopsy findings, showing macroscopically open lumens, which also had longer internal diameter. Especially in newborn patients the lumens were found full open. In older children the lumens were also found open but contracted. For clinical use the flow within the umbilical vein should be measured with preoperative or with an intra-operative Doppler and flow probe in rex-shunt operations.

Conclusion: In the light of these preliminary findings we assume the use of mesenterico-umbilical venous shunts in those instances of extra-hepatic portal hypertension, in which umbilical vein were found open and not used previously in other operations. However we think that additional experimental studies and operative observations might be very helpful before stating this technique as an alternative.

Key Words: Rex-shunt, portal hypertension, umbilical vein

INTRODUCTION

With the introduction of new promising treatment modalities to extra-hepatic portal vein thrombosis, like Rex-Shunt and improvement in outcome of portal vein thrombosis, mesenterico-umbilical vein anastomosis may represent a sound alternative with patients of portal hypertension (1, 2). Using of internal jugular vein graft has high morbidity. However the umbilical vein has a readily accessible autogenous vein of adequate caliber that can maintain patency rigorous conditions. Its use can be an alternative solution in constructing mesenterico-umbilical venous shunts in those instances of extra-hepatic portal hypertension in which umbilical vein is not used previously in other operations (3). The aim of the study is to investigate the patency of the umbilical vein in children and adults. A morphological study is planned and adult autopsies and additionally the umbilical veins of children who underwent upper laparotomy were examined for patency in regard to examine the feasibility of the using of umbilical vein in portal hypertension patients, for the use of a mesenterico-umbilical venous shunt.

MATERIAL AND METHODS

The umbilical veins of 6 adult autopsies and umbilical vein specimens from 7 operated children were examined and the length, appearance and anatomic localizations were noted. The umbilical vein specimens were also investigated histopathologically in regard to the lumen patency. Additionally the umbilical veins of 2 newborns and 5 older children who underwent upper laparotomy were also examined for the patency and internal diameter

macroscopically and microscopically with Hematoksilen-Eosin staining. The ethical committee approved the study.

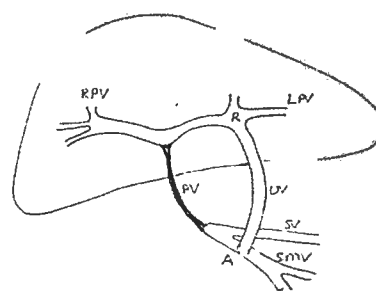
TECHNICAL INNOVATION OF THE NEW METHOD

A vein graft is procured usually from the internal jugular vein in Rex-Shunt operation. In this new technique, chosen graft is umbilical vein. If the intra-hepatic portal vein is adequate, the superior mesenteric vein is then exposed below the transverse mesocolon. The anastomosis could be created between abdominal wall tip of umbilical vein and the superior mesenteric vein at the beginning of the portal vein (3).

Umbilical vein is divided at its junction with abdominal wall. After the umbilical lumen reopened with a style, the patency of umbilical vein should be confirmed via venogram in the beginning of vein anastomosis, and is brought around the back or in front of the antro-pyloric region (according to the best positioning) and then through the transverse mesocolon toward the superior mesenteric vein, where it is implanted terminolaterally (**Fig.1**). Flow within the umbilical vein could be measured with an intra-operative Doppler and flow probe (3).

RESULTS

Figure.1: Diagram of the mesenterico-umbilical anastomosis for portal bypass.



- R: Rex Area
- UV: Reopened Umbilical Vein
- PV: Portal Vein
- RPV: Right Portal Vein
- LPV: Left Portal Vein
- SV: Splenic Vein
- SMV: Superior mesenteric vein
- A: Anastomosis between umbilical vein and superior mesenteric vein

Table 1: Autopsy findings

	Sex	External Diameter (mm)	Length (cm)	Histopathology
Case1	Male	3	10.5	Fibrotic, occluded
Case2	Male	2	9.5	Fibrotic, occluded
Case3	Male	3	11.4	Fibrotic, occluded
Case4	Female	2	11.0	Fibrotic, occluded
Case5	Male	3	15.6	Fibrotic, occluded
Case6	Male	3	18.2	Fibrotic, occluded

Fig 2: Samples of autopsy dissections

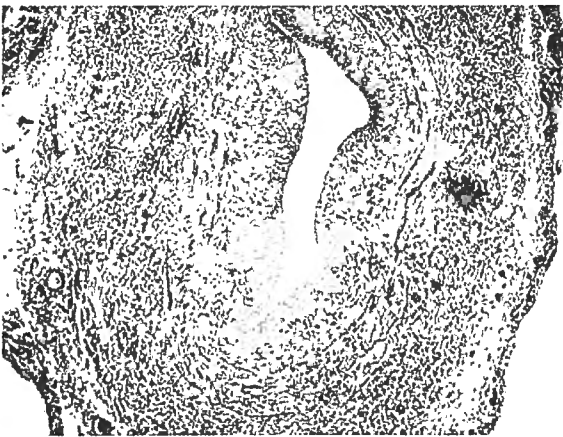
Case 1:

Case 3:

Case 4:

Table 2: Operation and histopathology findings: The removed part of the umbilical veins were opened and examined for patency during the operation and send to histopathology for further investigation.

	Sex, Age	External Diameter (mm)	Histopathology
Case 1	M, 3/365	5	Open
Case 2	M, 6/365	6	Open
Case 3	M, 2y	6	Open / Collapsed
Case 4	M, 2y	4	Open / Collapsed
Case 5	K, 2.5y	4	Open / Collapsed
Case 6	M, 2.5y	4	Open / Collapsed
Case 7	M, 6y	4	Open / Collapsed

Fig 3: Sample of histopathology (Hemotoksilen – Eosin light microscopy was used for the examination)

Case 1: Open lumen (HE*200)

DISCUSSION

Decompressing of extra-hepatic portal hypertension by directly bypassing the portal vein thrombosis has been reported in case of children with idiopathic portal vein obstruction

by de Ville de Goyet (4). The portal vein in the fissure between the medial and lateral segments of the left lobe is accessible after the division of the liver bridge between segments 3 and 4. This part of the portal vein generally is intact and is separated the changes after thrombosis that may have occurred in the main trunk of the portal vein. Furthermore, this area generally is not involved with the cavernous transformation that may occur after thrombosis and recanalisation. In a second report, de Ville de Goyet et al, described the experience in the application of this technique in reconstituting portal venous flow to the liver in non-transplant patients (5). Experiences with the applications of the Rex-Shunt in children with symptomatic portal vein obstruction have been excellent (6). The Rex-Shunt has proven to be an affective method of resolving portal hypertension caused by extra-hepatic portal vein thrombosis including thrombosis after living donor transplantation (4, 5, 6). In our study we found that the umbilical vein was macroscopically very thin in all adult autopsy cases. These lumens were also found occluded histopathologically. However the operational findings in children were not corresponding with the adults, showing macroscopically open lumens, which were also had longer internal diameter. According to these findings using the umbilical vein in children is more justified than in adults. However although rare, umbilical vein and ductus venosus were reported as open in adult patients (7). In such cases these shunt operation can be one of the options. Why the umbilical vein (if it is intact) is used as shunt material instead of internal jugular vein? We know that umbilical vein obliterated after three-month old age but its lumen is patent (8), and the patency of the umbilical vein is also demonstrated in intra-abdominal operations done via supra-umbilical incisions (3). Additionally umbilical vein had been devised in a number of arterializations methods for portal hypertension in previous years. Side to end anastomosis between the right gastroepiploic artery and the reopened umbilical vein, or end to end anastomosis between the splenic artery and reopened umbilical vein have been formed, Adamson's had reviewed much of the literature and had reported a personal series of 32 cases. The only reported experience

since Adamson's review was that described by Otte (9). In these arterialisation methods, after using of the umbilical vein as a shunt, umbilical vein was found competent (9,10). At last, a congenital native bypass via umbilical vein was determined in a patient with an in-utero portal vein obstruction. Congenital anomalies of the portal and umbilical venous system are rare, with few reported cases. A native umbilical vein had acquired mesenteric venous out flow to bypass an in-utero portal vein obstruction and restore normal venous return to the liver (11). This is an analogue to the recently described Rex-Shunt. This is also an analogue to the new described technique. However, because there is no documented experience with this operation, it is still a clearly experimental technique. Additionally, related to the function in the prenatal period, the arterial nature of the umbilical vein should also be encountered in this technique (3). This new operative technique, like other procedures currently in vogue, is predicated on the concept that the maintenance of liver blood flow is beneficial and should reduce the risk of liver failure and improve long-term survival. This technique allows bypassing the thrombosed portion of the portal vein but avoiding dissection of the jugularis internal vein and related intra-operative risk (3). Furthermore; because of only one anastomosis between umbilical vein and mesenteric vein, operating time and morbidity related with anastomosis will be decreased (3).

Conclusion: We think that additional experimental studies are required to validate this theory. For the future use of umbilical vein, operative observations might also be very helpful to have a scientific description and a definite recommendation of this technique as an alternative.

REFERENCES

1. Dasgupta R, Roberts E, Superina RA, Kim PC. Effectiveness of Rex-shunt in the treatment of portal hypertension. *J Pediatr Surg* 41(1): 108-12, discussion 108-12, 2006.
2. Ates O, Hakguder G, Olguner M, Akgur FM. Extrahepatic portal hypertension treated by

anastomosing inferior mesenteric vein to left portal vein at Rex recessus. J Pediatr Surg 38(10): 10-11, 2003.

3. Cerrah Celayir A. A new hypothesis about the rex-shunt operation: using of umbilical vein transposition instead of intestinal jugular vein graft *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 37(4): ---, 2006.

4. de Ville de Goyet J, Gibbs P, Clapuyt P, et al: Original extrahilar approach for hepatic portal revascularizasyon and relief of extrahepatic portal hypertension related to later portal vein thrombosis after pediatric liver transplantation: Long term results. *Transplantation* 62: 71-75, 1996

5. de Ville de Goyet J, Alberti D, Clapuyt B, et al: Direct bypassing of extrahepatic portal venous obstruction in children: A new technique for combined hepatic portal revascularization and treatment of extrahepatic portal hypertension. *J Pediatr Surg* 33: 597-601, 1998

6. Bambini DA, Superina R, Almond PS, et al: Experience with the Rex Shunt (mesenterico-left portal bypass) in children with extrahepatic portal hypertension. *J Pediatr Surg* 35: 13-19, 2000

7. Yoshimoto Y, Shimizu R, Saeki T, Harada T, Sugio Y, Nomura S, Tanaka H. Patent Ductus Venosus in Children: A Case Report and Review of the Literature. *J Pediatr Surg* 39(1): 1-5, 2004

8. Moore KL. Fetal and neonatal circulation in the developing human. *Clinical oriented embryology. (4th Ed) WB Saunders Company*, pp: 321-330, 1998

9. Otte JB, Reynaert M, de Hemptine B, et al: Arterialization of the portal vein in conjunction with a therapeutic portacaval shunts: Hemodynamic investigations and results in 75 patients. *Ann Surg* 196: 656-663, 1982

10. Adamsons RJ: Arterialization of the portal vein: Techniques and results. In Rutherford RB (ed.): *Vascular surgery, 2nd ed.*, Philadelphia, WB Saunders, pp: 1061-1070, 1984

11. Rahman N, Al-Nassr S, Davenport M. Congenital mesenterico-portal (Rex) shunt. *Pediatr Surg Int* 18: 514-516, 2002

2007 EUPSA, Torino' da poster olarak sunulmuştur.

Prenatal Olarak Fetal OICS Sendromunun Yanlış Tanılanması

Ayşenur Cerrah Celayir

Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi: Şakacı sok. Mehmet Sayman Ap. 77-8 Kazasker 34736 İstanbul – Türkiye

İş Tel: 0 216 343 20 73 Cep Tel: 0532 326 56 69 e-mail:acelayir@ttnet.net.tr

ÖZET :

Giriş ve Amaç: Kloaka ekstrofisi veya OICS sendromu gibi anomaliler çok nadirdir ve yaşam kalitesi açısından çok ağır anomalilerdir. Ultrasonla prenatal dönemde tanılama mümkündür. Bu çalışmanın yapılmasının amacı; uzman bir ekip tarafından prenatal değerlendirme ile OICS sendromu gibi ciddi konjenital lezyonların doğru prenatal tanılaması yapılabileceğinin önemini göstermek ve vurgulamaktır.

Olguların Sunumu: Ocak 2005 ve Eylül 2006 arasında 2 OICS sendromlu olgu kliniğimizde opere edildiler. Hasta özellikleri, prenatal tanılama zamanları, çocuk cerrahisi konsültasyonu olup olmaması, eşlik eden diğer patolojiler; medikal ve cerrahi tedaviler ve hastaların son durumları hastane kayıtlarından retrospektif olarak incelendi, bulgular tartışıldı. Her iki olguda omfalosel, kloaka ekstrofisi ve spina bifida ve meningomyelosele mevcut olup özel merkezlerde antenatal periodda mesane ekstrofisi olarak takip edilmişlerdi. Anomalilerle ilgili branşlarda prenatal konsültasyon yapılmamıştı. Her iki hasta hastanemizde doğdu ve yaşamlarının ikinci gününde çocuk cerrahisi kliniğinde opere edildiler. Her ikisinin ameliyatında hemiblader'ların barsaktan ayırılarak rekonstrüksiyonu, ince ve kalın barsağın onarımı sonrası distal uç kolostomi, omfalosel onarımı ve karın duvarı onarımı yapıldı. Birinci hasta postoperatif ilk saatler içinde exitus oldu. İkiz eşi olan ikinci hasta postoperatif 19.gün septik tablodaki kaybedildi. Situs inversus totalis saptanan ikiz eşi ise 8 günlük iken çekumdan NEC perforasyonu nedeniyle opere edildi, çekostomili olarak taburcu edildi.

Sonuç: Ciddi cerrahi anomalilerde prenatal tanılama yapıldığı zaman, önce patoloji ile ilgili branşlarda gerekli konsültasyonlar yapılmalı; ebeveynler doğumdan sonraki dönemde bebeklerindeki beklenen olası kötü sonuçlar hakkında bilgilendirilmelidir. Bu gibi ciddi malformasyonların antenatal dönemde bilinmesi, 25. gebelik haftasından önce erken dönemde elektif olarak ebeveynlere gebelik terminasyonu şansını verir.

Anahtar Kelimeler: Prenatal tanı, Kloaka ekstrofisi, OICS sendromu, OEIS sendromu.

SUMMARY:

Misdiagnosis of fetal OICS syndromes in prenataly

Background and Aim: Cloacal abnormalities including cloacal extrophies or OICS syndrome are very rare and very severe pathologies in regards of life qualities. It can be diagnose in prenataly by ultrasound. The aim of this study is to show ana emphasiss the importance of the true prenatal diagnosis in a comprehensive perinatal approach to congenital severe lesions like OICS' syndrome as a team include of gyneecologists and pediatricians and pediatric surgeons.

Cases Reports: Between October 2005 and September 2006, two cases with OICS syndrome were born in our hospital. Patient demographics, time of prenatal diagnosis, consultate any pediatric surgeon, medical and surgical treatments, associated pathologies, outcomes were analised from patient records retrospectively. Results were discussed. Although both fetuses had got omphalocele, cloacal extrophies and meningomyolecele, and both of them followed up as an extrophia vesicalis all antenatal periods in private practise. There was no any conculatation to pediatric surgery at pregnancy. Two babies were burn in our hospital and operated on second day of his lifes. Separation of the vesicalis, repair of the hemivesicalis, repair of intestinum, end-kolostomi, repair of omphalocele and abdominal wall closure were done. One patient died postoperative first day. The other patient died postoperative 19th days old. Second patient was a twin. His couple had situs inversus totalis and he also operated on 8th day due to NEC perforation of the caecum. This twin is good now.

Conclusion: When prenatal diagnosis was made in severe sugical anomalies, conculatations of the related branches (pediatrics, pediatric surgery, neurosurgery...) must be done as the first; than the parent must be informed about the poor outcome of their child with severe malformations before the birth. Antenatal knowledge of like these severe abnormalities give a chance to parents an termination opportunity as an electively in early pregnancy before the 25th gestasyonel weeks.

Key Words: Prenatal diagnosis, Extrophia of cloaca, OICS's syndrome, OEIS' s syndrome.

GİRİŞ VE AMAÇ

Hayvanlarda kalıcı olarak devam etmesine rağmen insan embriyonik yaşamında 4-7. haftalar arasında görülen üriner, genital ve gastrointestinal traktusun tek bir orifis halinde perineye açılmasına kloaka denilir. Nadiren insan embriyosunda bu durumun devam etmesiyle oluşan patolojiye kloaka anomalisi veya persistent cloaca denilir (1,2). Kloaka anomalisinde yer alan üç sistem mukozal yapılarının karın duvarına açılmasıyla karşımıza çıkan patolojiye koaka ekstrofisi denilir. Kloaka ekstrofisinde tıpkı bir fil kafasını andıran tarzda gastrointestinal sistem karınduvarından sarkmış olup ve bu yapının her iki yanınada ürogenital sistem pubik bölgeye doğru açılmış olup bu mukozalar yapıların üst tarafında hipogastrik yerleşimli omfalosel mevcuttur (2,3,4,5,6).

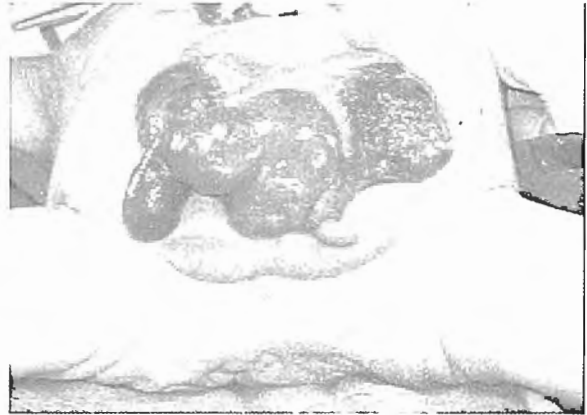
OICS Sendromu ise Omfalosel, Imperfore anüs, Cloaca ekstrofisi ve Spina bifidanın baş harfleriyle isimlendirilen spina bifida ile beraber kloaka ekstrofisinin birlikte olduğu yenidoğanın en ağır cerrahi anomalilerinden biridir. Alt midline anomalisi veya OEIS Complex olarak da adlandırılan bu anomalili bebeklerin doğum sonrası yaşam şansı az olup yaşayan olgularda ise pekçok sistem tutulumu mevcut olduğu için morbiditesi yüksek ve hayat kalitesi düşüktür (2,4,5,6). Kloaka ekstrofisi ve eşlik ettiği diğer sendromların prenatal dönemde tanılanması mümkündür (4,5,7,8). Prognozları birbirinden farklı olduğu için kloakal membranla ilgili gelişimsel tüm patolojilerde ayırıcı tanı yapılması prenatal dönemde önemlidir. Bu çalışmamızda, zamanında ve doğru prenatal tanılama yanısıra ve anomali ile ilgili branşlarda konsültasyonların zaman kaybedilmeden yapılmasının öneminin vurgulanması amaçlanmıştır.

OLGULARIN SUNUMU

Ocak 2005 ve Eylül 2006 arasında hastanemizde doğan ve çocuk cerrahisi kliniğinde opere edilen iki OICS sendromlu olgunun özellikleri, prenatal tanılama zamanları, çocuk cerrahisi konsültasyonları olup olmadığı, eşlik eden diğer patolojiler, medikal ve cerrahi tedavilerin sonuçları, hastaların son durumları hastane kayıtlarından geriye dönük olarak

incelendi, bulgular değerlendirildi. Özel merkezlerde antenatal periodda mesane ekstrofisi ön tanısıyla takip edilen her iki olgunun anneleri hastanemize doğum yapmak amacıyla başvurmuşlardı. Değişik merkezlerde takip edilen her iki olguda doğum öncesi dönemde prenatal tanılama yapılmış olmasına rağmen ilk tanılamadan itibaren çocuk cerrahisi konsültasyonu yapılmamıştı. Prenatal tanılama zamanları birinci olguda 25. haftadan önce ikinci olguda 25. haftadan sonra yapılmıştı. Her iki olgunun doğum sonrası yapılan ilk muayenelerinde fotoğraflarından da görüleceği gibi fil kafasını andırır tarzda ileumun prolabe olduğu, perineal bölgede skrotuma benzer dış genitelya yapılarının çok ayrıık olduğu, içlerinde gonada benzer yapıların palpe edildiği, fallusun izlenmediği, pubis kollarının ayrıık olduğu, anüsün kapalı olduğu ve anal karaltının olmadığı, raphenin izlenmediği, intergluteal sulkusun silindiği, lumbosakral bölgede spina bifidası olduğu saptandı (**Resim 1 ve 2**).

Resim 1: OICS sendromlu birinci olguda skrotuma benzer dış genitelyanın çok ayrıık olduğu ve spina bifidanın gluteal sulkusu sildiği izlenmektedir.



Resim 2: OICS'lı ikinci olguda skrotuma benzer dış genitelyanın birbirinden çok ayrıık olarak her iki yanda olduğu ileumun ve kolonun dışarıya prolabe olduğu izlenmektedir.



Doğum sonrası ilk muayenelerinde genel durum ve canlılıkları iyi olan her iki olguda kardiovasküler sistem muayenelerinde bir patoloji saptanmadı. Kloaka ekstrofisi yanısıra spina bifidaları olduğu için OICS sendromu tanısı alan her iki olgu çocuk cerrahisi kliniği yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatırılarak gerekli sıvı elektrolit replasman tedavileri acil olarak başlandı. İkinci olgu aynı zamanda ikiz eşi olup ikizinde prenatal dönemde bir patoloji saptanmamış ancak hafif sonunum sıkıntısı ve kardiak üfürümü olması nedeniyle doğum sonrası erken dönemden itibaren yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılmıştı.

Hazırlıkları takiben yaşamlarının ikinci gününde her iki olgu opere edildiler. Ameliyatta (fil kafası görünümünün kulaklarını oluşturan) hemiblader'leri barsaktan ayrılarak orta hatta anastomozla tek mesane şeklinde mesane rekonstrüksiyonu yapıldı, ince ve kalın barsağın ekstrofiye kısmı yaklaşık 3 cm X 20 cm boyutunda olup lümen oluşturacak tarzda onarımı tamamlanarak yaklaşık 20 cm'lik barsak kazanılmış oldu, pelviste kör sonlanan sonbarsağın en uç kısmı distal uç kolostomi şeklinde karın duvarına ağızlaştırıldı, duplike appendikslere dokunulmadı, omfalosel onarımı ve karın duvarı onarımı yapıldı.

Resim 3: Mesane ekstrofili bir olguda sadece mesane mukozasının karın duvarında izlendiği ve dolayısıyla fil hortumu gibi ileumun prolabe olmadığı, dış genitalyanın fizik muayene ile rahatlıkla ayırt edilebildiği, skrotumun bifid olmadığı, erkek olgularda epispadiak penisin rahatlıkla izlendiği görülmektedir.



Aynı seansta spina bifida onarımı ve pelvik osteotomi ile simfiz pubis yaklaştırma işlemi de yapılan birinci olgunun ameliyatı yaklaşık

6 saat sürdü, ekstübe edilmeden mekanik ventilasyona bağlandı ancak postoperatif ilk saatler içinde exitus oldu. Ameliyatı yaklaşık iki saat süren ikinci olguda spina bifida onarımı, simfiz pubis yaklaştırma işlemi, osteotomi yapılmadı. Ekstübe olarak ameliyattan çıkan ve postoperatif yedinci gün ağızdan beslenmeye geçilen ve anne yanına verilen ikinci olgu genel durumunun aniden bozulması ile üç günlük entübasyon dönemi sonunda postoperatif 19.gün septik tabloda kaybedildi. Aynı dönemde yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan hastanın ikiz eşinde situs inversus totalis saptandı, 8 günlük iken çekumdan gelişen nekrotizan enterokolit perforasyonu nedeniyle kliniğimizde opere edildi ve sağlıklı olarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

OICS sendromu kloaka ekstrofisi ile beraber spina bifidanın bir arada olduğu çok nadir görülen (1/100.000) ağır bir konjenital bir anomalidir. Monozigotik ikizlerde artmış insidanslar bildirilmektedir. Kromozom anomalisi saptanması genetik geçiş açısından düşündürücüdür. Ürogenital, gastrointestinal ve santral sinir sistemini ilgilendiren yaşamla bağdaşması mümkün ancak yaşayan olgularda çok ciddi sorunları da beraberinde getiren bir anomalidir. Bu olgularda kloaka ekstrofisi nedeniyle karışık cinsiyet görünümü olduğu için cinsiyet açısından çoğunlukla kromozom analizi de yapılması gereklidir (8,9,10). Ekstrofi epispadias kompleks (EEC) olarak da adlandırılan kloakal membranla ilişkili bu bölgenin tüm patolojileri en basitten en ağır anomaliye kadar çok çeşitlidir. Anomali yelpazesinde epispadias, mesane ekstrofisi, kloaka ekstrofisi, kloaka ekstrofisinin spina bifida ile beraber olduğu OICS sendromu gibi pekçok anomaliler, isimlendirme yapılamayacak kadar karışık yapılı anomaliler yer almaktadır. Bazen perinede hiçbir orifisyel açıklığın olmadığı cloacal dysgenesis veya cloacal sequences olarak da adlandırılan anomalilerin de literatürde farklı isimlendirmelerle yer aldığı, hatta bu olguların da bazen kloaka ekstrofisi olarak adlandırıldığı görülmektedir (1,2,4,5). Etiopatogenez bilinmemekle beraber embriyonik gelişim esnasında kloakal membranın hiç gelişmemiş olması veya

ürogenital septum ile kloakal membranın karşılaşma döneminde 5. haftada mezodermal yetersizlik sonucu kloakal membranın rüptüre olması ile bu bölgeden kaynaklanan bir takım anomalilerin gelişebileceği yönünde görüşler mevcuttur (2,4,5,7,8). Tavuk embriyolarında deneysel çalışmalarla kloaka ekstrofisi modelleri oluşturulmuş olup bu konudaki çalışmalar halen devam etmektedir (2).

OICS sendromu prenatal olarak US ile tanılanabilir (4,7,8). 16. gebelik haftasından itibaren prenatal US'deki hipogastrik yerleşimli omfaloselle beraber ön karın defektinin olması, ciltle kaplı nöral tüp defektinin bulunması, mesanenin izlenmemesi, pubislerin ayrık olması ve orta kısımdan fil hortumu şeklinde karın duvarından dışarıya doğru prolabe olan ileumun izlenmesi, skrotal yapılar olan olgularda fallusun izlenmemesi durumunda ilk olarak OICS sendromu düşünülmelidir. Anal atreziyi ultrason ile göstermek mümkün olmamaktadır. Bazen karın içi diğer organ anomalileri de beraberinde izlenebilir. Fetal ultrasonografide OICS sendromunun major tanı kriterleri mesanenin izlenmemesi, hipogastrik bölgede karın duvarı defekti ve omfalosel olması, ciltle kaplı nöral tüp defektinin izlenmesi; minor tanı kriterleri ise club foot şeklinde alt ekstremit malformasyonu, renal anomaliler, asit, ayrık pubik kollar, dar göğüs kafesi, kifoskolyoz, hidrosefali ve tek umbilikal arter izlenmesidir (8). Ayrıca bu olgularda prolabe ileumun olması mesane ekstrofisinden ayrıntı tanı açısından önemlidir. Bu olgularda artmış nuchal translusensinin, artmış intratorasik, vasküler veya hemodinamik baskıya bağlanmaktadır (8,11).

OICS sendromu prenatal tanılamada en sıklıkla kloaka ekstrofisi ve mesane ekstrofisi ile karışabilir. Mesane ekstrofisi olgularıyla kloaka ekstrofisi olgularını prenatal olarak ayırmak her zaman mümkün değildir. Mesane ekstrofisinde patoloji sadece ürogenital sistemde olup diğer sistemlerde ek patoloji oranı düşüktür, genellikle skrotum veya labium majuslar OICS veya kloaka ekstrofisindeki kadar ayrık değildir. Ayrıca mesane ekstrofilerinde epispadias veya bifid klitoris olsa da bebeğin kız yada erkek cinsiyet olduğu fizik muayene ile kolaylıkla saptanabilir; kloaka ekstrofisindeki gibi anüs kapalı değildir, ileum prolabe değildir, genellikle nöral tüp defekti

izlenmez. Mesane ekstrofilerinde cinsiyet açısından kromozom analizi yapmağa gerek yoktur, eksternal genitalya görünümü ile cinsiyet kolaylıkla saptanabilir. **Resim 3'** de bir mesane extrofil erkek olgu görülmektedir. Ayrıca doğum sonrası dönemde opere edilmeseler dahi mesane ekstrofileri yaşayabilmektedirler (7,8).

Kloaka ekstrofisinde spina bifida olmadığı için OICS sendromuna göre nispeten daha hafif anomali imiş gibi görülmekle beraber mortalite ve morbidite açısından aralarında pek fark yoktur. Her iki patolojide de mortalite ve morbiditeyi belirleyici en önemli faktör ürogenital ve gastrointestinal yapıların mukozalarının karışık halde olmaları ve kısa barsak nedeniyle gelişen sıvı elektrolit dengesizliğidir. Etyopatolojilerin gerçek nedenleri bilinmemekle beraber bu olgularda ciddi elektrolit imbalansının olması ve genitalyanın karışık görünümü zeminde ayrıca konjenital adrenal hiperplazi olup olmadığı sorusunu da akla getirmektedir. Olgularımızda su tuz kaybı sendromu yada konjenital adrenal hiperplazisi açısından herhangi bir test materyali alınmamıştır. Ayrıca literatür incelememizde bu olgularda bu yönde yapılmış bir çalışma izlenmemiştir. Nadir görülen bir anomali olması açısından tanısal anlamda bu yönde tetkikler ve değerlendirmenin de yapılması yönünde kadın doğum ve çocuk cerrahisi ekibinin bilgilendirilmesi önemlidir.

Prenatal tanılamada kloaka ekstrofisi ile OICS sendromu, vertebral defekt ve spina bifidanın olup olmamasına göre birbirinden ayırt edilebilir. Literatürde de kloaka ekstrofisi ile mesane ekstrofisinin prenatal dönemde her zaman kolaylıkla birbirinden ayırt edilemediği, tanıda yanılmalarda olduğu bildirilmektedir (3,7,8). 15 olguluk bir OICS serisinde sadece 8 olguda doğru prenatal tanılama yapılabildiği, bu gibi olgularda gerçek tanının ancak doğum sonrası ilk muayene ile konulabildiği bildirilmektedir. Bizim her iki olgumuzda da mesane ekstrofisi olarak prenatal tanılama yapılmış ve gerçek tanılama ise doğum sonrası çocuk cerrahisi muayenesi sonrası olmuştur. Her iki olgumuzda da prenatal tanı yapılmış olmasına rağmen çocuk cerrahisi konsültasyonu yapılmamış olması olguların eksik

değerlendirilmesine ve dolayısıyla olguların yanlış tanılanmasına neden olmuştur. Çocuk cerrahisi konsültasyonu yapıldığında belki yine yanlış tanılama yapılabilirdi; ancak mesane ekstrofisi ve onun en çok karışabileceği kloakal patolojiler açısından da bilgilendirme yapılacağı için doğum sonrası farklı bir tanı konulsa dahi ailenin doğum sonrası ağır anomaliyi kabullenmesi bebeklerini kaybetme olasılıklarını bilmeleri açısından hazır olması sağlanmış olacaktır. Kloakal ekstrofisi ve OICS sendromu, 25. gebelik haftasından önce tanılandığında aileye morbidite ve mortalite açısından detaylı bilgi verilerek terminasyon şansı sunulması gereken en ağır cerrahi patolojilerden biridir (4,7,8). Tıbbi ekibin ve ailenin OICS sendromu ve prognozu hakkında detaylı bilgilendirilmiş olması; aileye terminasyon şansının verilmesini veya zamanlama açısından terminasyon şansı yitirilmiş ya da ailenin gebeliğe devam kararı almış olması durumunda ise doğum sonrası erken önlemler alınacak bir merkezde doğumun gerçekleşmesini sağlayacaktır. Ayrıca tanı konulur konulmaz gerekli konsültasyon ve bilgilendirmelerin yapılması, termine edilmemiş olgularda doğuma kadar ailenin böyle ağır bir anomalili bebeği kabullenebilmesi açısından faydalı olacaktır, ayrıca psikolojik destek verilerek doğum anında ağır bir patoloji süpriziyle karşılaşmaya hazır olmaları sağlanacaktır (3,6,7,8).

Sonuç olarak, OICS sendromu gibi mortalite ve morbiditesi çok yüksek olan ciddi malformasyonların antenatal dönemde tanılandığında gerekli konsültasyonlar zamanında yapılmak kaydıyla muayenehanelerde veya özel hastanelerde de rahatlıkla takip edilebilir, ancak doğumları çocuk cerrahisi açısından müdahale edilebilecek ve yenidoğan yoğun bakım şartları olan hastanelerde gerçekleştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Levitt MA, Pena A. Pitfalls in the management of newborn cloacas. *Pediatr Surg Int* 21: 264-269, 2005
2. Manner J, Kluth D. The morphogenesis of the extrophy-epispadias complex: a new concept based on observations made in early embryonic cases of cloacal extrophy. *Anat Embriyol*. 210: 51-57, 2005

3. Vasudevan Pc, Cohen MC, Whitby EH, Anumba DO, Quarrell Ow. The OEIS complex: two case reports that illustrate the spectrum of abnormalities and a review of the literature. *Prenat Diagn*. 26:267-272, 2006

4. Kaya H, Oral B, Dittrich R, Özkaya O. Prenatal diagnosis of cloacal extrophy before rupture of the cloacal membrane. *Arch Gynecol Obstet*. 263: 142-144, 2000

5. Sahinoglu Z, Mulayim B, Ozden S, Etker S, Celayir A, Ozkan F, Bilgic R. The Prenatal Diagnosis Of Cloacal Dysgenesis Sequence In Six Cases: Can The Termination Of Pregnancy Always Be The First Choice?" *Prenat Diagn*, 24: 10-16, 2004

6. Ben-Neriah Z, Withers S, Thomas M, Toi A, Chong K, Pai A, Velscher L, Vero S, Keating S, Toylar G, Chitayat D. OEIS complex: prenatal ultrasound and autopsy findings. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 29:170-177, 2007

7. Kosaki R, Fukuhara Y, Kosuga M, Okuyama T, Kawashima N, Honna T, Ueoka K, Kosaki K. OEIS complex with del(3)(q12.2q13.2). *Am J Med Genet A*. 135: 224-226, 2005

8. Keppler-Noreuil K, Gorton S, Foo F, Yankowitz J, Keegan C. Prenatal ascertainment of OEIS complex/cloacal exstrophy - 15 new cases and literature review. *Am J Med Genet A*. 2007, 2122-2128, 2007

9. Noack F, Sayk F, Gemburch U. Omphalocoele-exstrophy-imperforate anus-spinal defects complex in dizygotic twins. *Fetal Diagn Ther*. 20: 346-348, 2005

10. Shanske AL, Pande S, Aref K, Vega-Rich C, Brion L, Reznik S, Timor-Tritsch IE. Omphalocoele-exstrophy-imperforate anus-spinal defects (OEIS) in triplet pregnancy after IVF and CVS. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 67:467-471, 2003

11. Schemm S, Gembruch U, Germer U, Janig U, Jonat W, von Kaisenberg CS. Omphalocoele-exstrophy-imperforate anus-spinal defects (OEIS) complex associated with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 22:95-97, 2003

III. Uludağ Pediatri Kış Kongresinde 2007 poster olarak sunulmuştur.