

Seminifer tubuluslarda maturasyonda duraklama: Gastroşizis eşliğinde gerçek hermafroditizm otopsi olgusu ile geç fetal dönemde testis maturasyonunda gerileme gösteren olgunun sunumu ve kaynakların gözden geçirilmesi

Regression of seminiferous tubules: An autopsy case of true hermaphroditism associated with gastroschisis and a case of late fetal testicular regression and review of the literature

Sare Kabukçuoğlu¹ Hüseyin İlhan² Nilüfer Tel¹ Turgay Şener³ Hakan Özön⁴

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir

¹ Patoloji Anabilim Dalı

² Pediatrik Cerrahi Anabilim Dalı

³ Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

⁴ Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Özet

Giriş ve amaç: Seminifer tubuluslarda gerileme izlenen iki olgu bu patolojilerin oluşmasındaki benzerlik nedeniyle sunuldu ve ilgili kaynaklar gözden geçirildi.

Gereç ve yöntem: İki olgu klinik ve histopatolojik özellikleriyle sunulmuştur.

Bulgular: Birinci olgu gebeliğin 18. haftasında gastroşizis tanımlanan olgudur. Otopside seminifer tubuluslarda gerileme olan bir testis ile bir ovaryum bulunmasıyla "gerçek hermafroditizm" tanımlanmıştır. İkinci olgu 18 aylık, sağlıklı, genetik yapısı 46 XY olan süt çocuğu olup "monoorşidizm" tanısı almıştır.

Sonuç: Çok az görülen bu olgular, gerçek hermafroditizmde genetik kusurun Y kromozomunun cins belirleyen bölgesinde olmasına karşın, her iki olguda da seminifer tubulusların gerilemesine yol açan mekanizmanın "intra-arteriyel tromboz" oluşu nedeni ile sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Maturasyon geriliği, intrauterin fetal arteriyel tromboz, amniotik bant sendromu, monoorşidizm, gastroşizis

Summary

Introduction and purpose: Two cases who have regression in seminiferous tubules were presented because of the similarity of the pathogenesis with a review of the literature.

Material and method: Presentation of two cases with clinical and histopathologic features.

Result: The first case had prenatal diagnosis as gastroschisis at 18 weeks' of gestation. Autopsy examination revealed true hermaphroditism which had one ovary and one testis with regression of seminiferous tubules. The second case was an 18-month-old, 46 XY, healthy infant who was diagnosed as monoorchidism.

Conclusions: These rare cases were presented because of intraarterial thrombosis resulted in regression of seminiferous tubules, although medical findings in true hermaphroditism display the role of genetical abnormalities in sex determining region of Y chromosome.

Key words: Regression of organs, intrauterin fetal arterial thrombosis, amniotic band syndrome, monoorchidism, gastroschisis

Ovaryum ve testisin birlikte aynı kişide bulunması olarak tanımlanan gerçek hermafroditizm insanlarda en az görülen interseksualite formudur. Dünyada 400'ün üstünde yayınlanmış olgu sunumu vardır. Olguların çoğu 46 XX karyotipindedir ve çoğunluğunda uterus ve vajen bulunur. Bu nedenle çocuk doğurabilirler. Embriyo, fetus ya da yenidoğan gelişimini etkileyen faktörler testislerin gelişimini duraklatabilir. Bu sendromda 46 XX genotipinde kromozom yapısı bulunması bilim adamları ve klinisyenler için bir bilmece oluşturmaktadır. Olgularında ayrıca 46XY, 46XX/46XY, 45X/46 XY ve diğer mozaik karyotipler bulunabilir. Son zamanlarda, moleküler teknolojideki ilerlemeler Y kromozomundaki cins belirleyen bölgenin bu sendromun etyolojisinde rol oynayabileceğini ortaya çıkarmıştır (1-7).

Gerçek hermafroditizm bulunan olgularda başka bir konjenital malformasyon bulunmaz. Gastroşizis, karın duvarındaki tam kat defekt nedeniyle barsak ve diğer iç organların abdominal kaviteden dışarı çıkmasıdır. Organların üzeri membranla örtülü olmayıp karın duvarındaki defekt göbek kordonunun giriş yerinin sağında yer alır. Onbin canlı doğumda bir görülen çok seyrek bir anomalidir. Maternal α -feto protein taraması ve obstetrik ultrasonografinin (US) yaygın kullanımı ile gebeliğin 12. haftasından sonra gastroşizis prenatal tanı alabilir. Olguların çoğunda, gastroşizis izole anomali biçimindedir. Gastrointestinal sistem dışındaki anomalilerin bulunma olasılığı azdır (8,9). Haddock ve ark. 50 olgudan oluşan dizilerinde, yalnız 1 olguda el ve ayaklarda kısmi amputasyon defektleri ve sindaktili bildirmiştir (10).

Amacımız ilgili kaynakların ışığında, seminifer tubulusların gelişiminde duraklama izlenen iki olgumuzun etyopatogenezini ve morfolojik özelliklerini tartışmaktır. Bu olguların patogenezinde vasküler tıkanıklıkların rolü olduğu kabul edilmektedir. Gerçek hermafroditizm ölümcül bir malformasyon olmayıp kaynaklarda prenatal tanı almış olguya rastlanmamıştır.

Gereç ve yöntem

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda saptanan olgulardan ilki, 18. gebelik haftasında US'de gastroşizis tanımlanan, gerçek hermafroditizmle birlikte seminifer tubulus gelişiminde duraklama ve amniotik bant sendromuna ait bazı bulguları gösteren otopsi olgusu idi. İkinci olgu ise 18 aylık monoorşidizm nedeniyle opere edilen, 46 XY, erkek fenotipinde sağlıklı çocuktu.

Bulgular

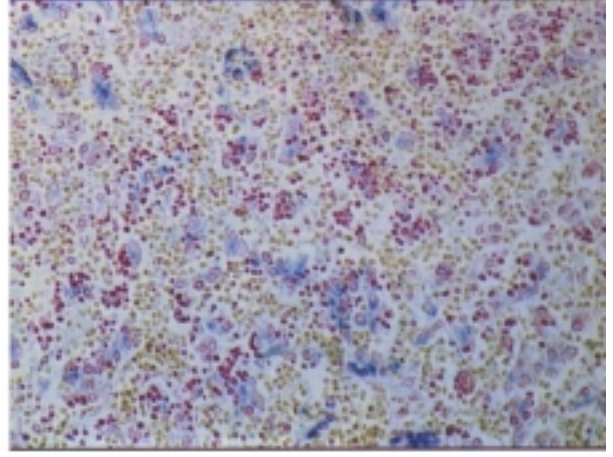
1. Olgu: 28 yaşındaki kadının ilk gebeliği sırasında, US inceleme ile gastroşizis saptanması sonucunda düşürülen fetusa tam otopsi yapıldı. Fetus 240 gr (N=188±87) ağırlığında, 22 cm (N=20±4) boyunda idi. Fizik bakıda baş ve göğüs kafesinde anomali saptanmadı. Her iki parotis bezi 0.4x0.4x0.2 cm boyutlarında olup, mandibula köşesinde yer almıştı. Tiroid bezi normal yerinde izlendi. Skolyoz saptandı. Göbek normal lokalizasyonda olup sağ tarafta karın ön duvarında geniş açıklık vardı. Karaciğer, dalak, ince ve kalın barsaklar, sağ ovaryum, sol böbrek dışarıda yer alıyordu. Barsaklarda inkomplet malrotasyon görüldü. Sol adrenal bulunamadı. Dışarıda yer alan organların serozalarında eski ve yeni kanama alanları vardı. Klitorisin belirgin olması ve labial füzyonun kısmen görülmesiyle "ambigius genitalia" tanımlandı. Sol elde üçüncü parmağın distal falanksı gelişmemişti. 3 ve 4. parmak arasında distal tarafta ince fibröz bağlantı vardı. Her iki ayakta, tüm parmaklarda distal sindaktili izlendi. Kemik gelişimi yaklaşık olarak 10-14 hafta arasındaki bir dönemde etkilenmişti (Resim 1).

Mikroskopik incelemede timusta 2. derecede stres involusyonu görüldü. Büyümüş olan parotis bezlerinde asiner yapılar maturasyon geriliği, stromada ödem ve konjesyon görüldü (Resim 2). Tiroid bezinde folliküler yapılar gelişmemiş olup kolloid izlenmedi. Akciğer gelişimi kanaliküler fazda idi. Akciğer ve plevradaki lenfatiklerde dilatasyon ve konjesyon görüldü. Karaciğer ve dalakta kanama, hemosiderin birikimi vardı. Hepatositler atrofikti (Resim 3-4). Genital organların incelenmesinde sağ tarafta ovaryum izlendi. Hilustaki damarlar dilate ve konjesyone olup bir alanda intraarteriel kalsifikasyon görüldü. Sol gonad testis olup maturasyonda duraklama bulunan seminifer tubuluslar ve epididim izlendi (Resim 5-6). Beyinde periventriküler leukomalazi ve konjesyon saptandı.

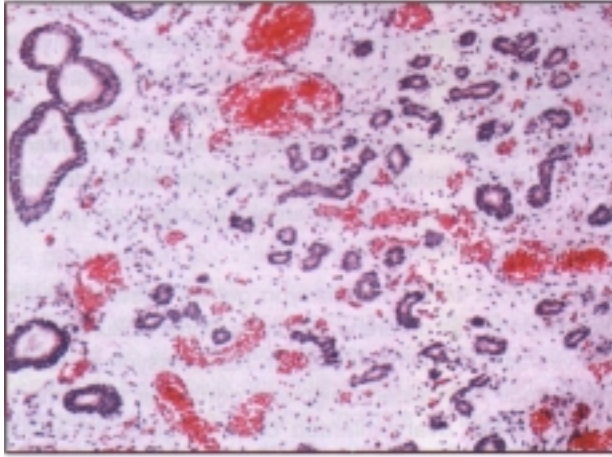
2. Olgu: 18 aylık erkek hasta, iki taraflı inmemiş testis nedeniyle hastanemize getirildi. Öyküsünden, testislerin 2 aylıktan beri skrotumda bulunmadığı öğrenildi. Anne ve baba arasında akrabalık yoktu. Fizik bakıda sistemler doğal olup, dış genital organlar testislerin inmemesi dışında normal görünümde idi. Üriner sistemin US incelemesinde patoloji saptanmadı. Genetik çalışmada kromozom kuruluşu 20 metafaz plağının incelenmesinde 46 XY olarak saptandı. FSH, LH, testosteron, kortizon, DHEA-S düzeyleri normal sınırlarda idi. Olguya uygulanan gonadotropin sonucunda sol testis inguinal kanalın dış deliği hizasında ele gelmeye başladı. Sol testise



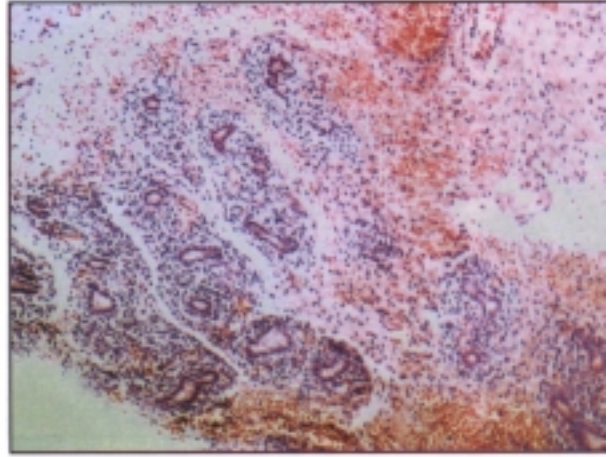
Resim 1. Ayaklarda kemik maturasyonunda gerilik ve proksimal sindaktili.



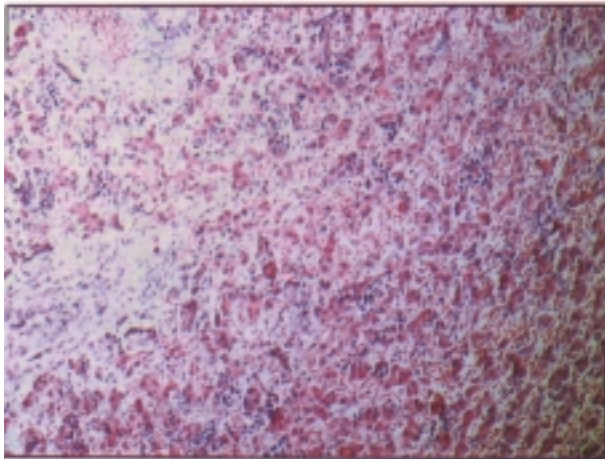
Resim 4. Hemosiderin depolanmasına bağlı karaciğer zedelenmesi (H+E X20).



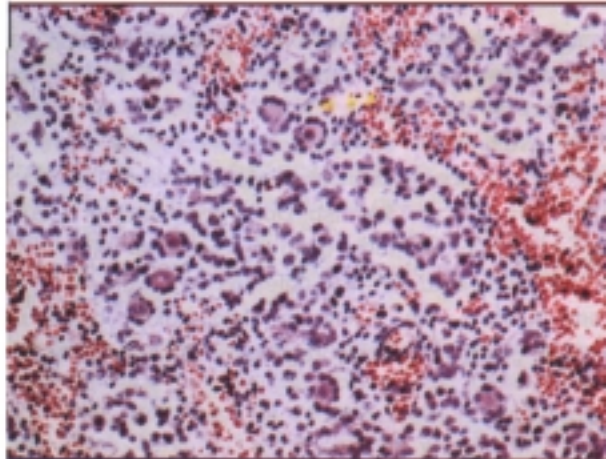
Resim 2. Ektopik yerleşimli tükrük bezinde hiperplazi (H+E X10).



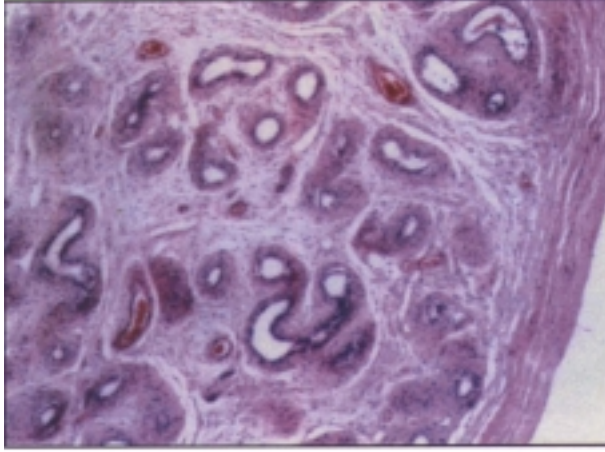
Resim 5. Maturasyon geriliği gösteren testis dokusu, henüz tunika albuginea oluşmamış (H+E X10).



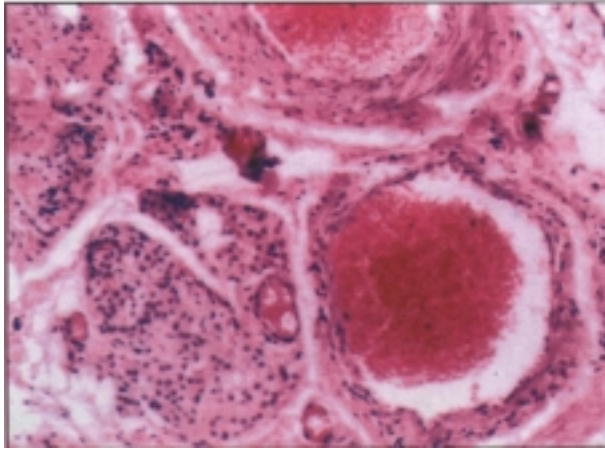
Resim 3. Karaciğer dokusunda atrofi (H+E X10).



Resim 6. Ovaryumda primordiyal folliküller (ok)(H+E X20).



Resim 7. Tunika albuginea gelişmiş olduğundan geç fetal dönemde meydana gelmiş olduğu düşünülen seminifer tubulusta maturasyon geriliği (H+E X10).



Resim 8. Testis dokusunda organizasyon bozukluğu, izole Leydig hücre adaları ve genişlemiş kalın duvarlı damar yapıları (H+E X20).

orşiopeksi uygulandı. Sağ testisin inguinal kanalda ve abdomende olmadığı saptandı. 4 x 0.5 x 0.5 cm boyutlarında yumuşak, gri beyaz görünümde doku içerisinde atrofik testis dokusu bulunabileceği düşünülerek çıkarıldı. Histopatolojik incelemede seminifer tubulusta maturasyon geri kalmıştı. Doku organizasyon bozukluğu gösteriyordu. Fibröz doku içerisinde yer almış adalar biçiminde epididim, vas deferens ve Leydig hücreleri vardı (Resim 7-8). Klinik ve histopatolojik bulgularla olguya, geç fetal testiküler regresyon tanısı konuldu.

Tartışma

Genital organların erkek yönünde gelişimi için Y kromozomunda cins belirleyen bölgenin (SRY) testis gelişimi

mini uyarması, testislerin oluşumundan sonra da testislerde sentezlenen Müllerian kanalları geriletken madde ve testosteronun sentezlenmesi gereklidir (11-13).

Müllerian kanalların inhibisyonunun seminifer tubulustan sekrete olunan bir protein yoluyla olduğu düşünülmektedir. Bir testisten sekrete olan bu inhibitör maddenin karşı taraftaki Müllerian kanallara etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Gebelik sırasında testisteki Leydig hücrelerinden sekrete edilen testosteron Wolf kanallarına doğrudan etkiyle vas deferens, epididim ve seminal veziküllerin erkek fenotipinde gelişmesini sağlar. Genital organların kız tipinde gelişmesi ise, bu etkilerin yokluğunda, fetal gonad dokuları henüz oluşmadan olmaktadır (12,13).

Testiküler gerilemenin klinik şekilleri embriyolojik olayın olma zamanı ile ilgilidir. Erken ve geç embriyonik, erken, orta ya da geç fetal dönemde ya da erken neonatal dönemde testis zedelenebilir. Son iki durumdaki infantların genotipleri 46 XY şeklindedir. Dış genital organlar da erkek tipindedir (12). Bu dönemlerde testisteki incinmenin torsiyon ya da vasküler tıkanma sonucunda meydana geldiği, tunika albugineanın oluşmadığı, erken dönemlerde ise spermatik damarlardaki tromboz sonucunda olduğu ileri sürülmektedir (14,15).

Histopatolojik olarak maturasyon geriliği gösteren testis biopsilerinde vas deferens, epididim, fibröz dokular, sinir, kas ve vasküler elemanlar izlenir. Kalsifikasyon ve kanamaya bağlı hemosiderin pigmenti görülebilir (7). Embriyo'da testisler ovaryumlardan önce gelişirler ve 44-48 günlük embriyonda (15-19 mm) glomerüller komşuluğunda yer alırlar. Tunika albuginea geliştiği anda Müllerian kanallar disintegre olur. Embriyon 53 mm boyunda iken Müllerian kanallar kaybolur. Androjenik uyarı yoksa Wolf kanalları 70 ci günde gerilemeye başlar. Androjenin ilk etkisi ile dış genital organlar erkek tipinde gelişmeye başlar. Bu olay embriyo 40 mm iken (65-70 günlük) gerçekleşir. Üretranın kavernöz yapısı 70-75. günlerde oluşur. Füzyonda duraklama ile dış genital organların görünümünde değişen derecelerde belirsizlik oluşur. Sol spermatik ven, anatomik yapısı nedeniyle, sol renal vene dökülürken katlantı yapmaya meyilli olduğundan testiküler regresyon genellikle sol tarafta görülür. Ancak sağ tarafta ya da bilateral olabilmesi etyolojide başka faktörlerin de olabileceğini düşündürmektedir.

Tanımladığımız bulgularla gerçek hermafroditizm tanısı alan 1. olgumuzda seminifer tubulustaki regresyonun 53-60 gün dolayında, embriyo yaklaşık 40mm iken oluştuğunu söyleyebiliriz. 2. olgumuzda izlenen geç fetal

testiküler regresyonun ise embriyolojik yaşamın 140. gününden sonra oluştuğu bildirilmektedir (12). Otopsi olgumuzda izlediğimiz, gastroşizis ile birlikte karaciğerin karnın dışında yer alışı, el ve ayak kemikleri ile organ amputasyonları, sıkışma, distal tip sindaktili amniotik bant sendromunun esas bulguları arasındadır. Gastroşizisin etyolojisinde en çok kabul gören teori umbilikal ven ya da omfalomezenterik arterde oluşan vasküler tıkanıklıktır (16). Umbilikal ven, fetusta, karaciğer dolaşımının %50'sini sağlar. Umbilikal vendeki oklüzyon karaciğerin büyüme ve gelişmesini etkiler. 1. olguda histolojik incelemede karaciğer ve dalakta hemosiderin depolanması ve buna bağlı zedelenme (serbest radikal etkisi) izlenmiştir. Hepatositler ileri derecede atrofiktir.

Gerçek hermafroditizm ovaryum ve testis dokusunun aynı kişide bulunması olarak tanımlanır. Gonad ovaryum olduğunda o tarafta epididim dokusunun gelişimi ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Ancak genellikle bu durumda epididimin gelişmeyeceğine inanılır. Gonad, ovotestis ise 2/3 oranında epididim izlenir. Gonad, testis ise o tarafta genellikle epididim izlenir. Uterusun bulunuşu değişken olup, sıklıkla yapısal anomali eşlik eder. Olguların çoğunda, dış genital organların görünümünde belirsizlik vardır (1).

Her iki olguda, seminifer tubuluslardaki gelişme geriliği ile gastroşizisin etyolojisinde ileri sürülen teorilerin benzerliği dikkat çekicidir. Olgularda seminifer tubulusların histolojik yapısındaki disorganizasyon, damar lümeninde tıkanıklık ve anormal angiogenez testiküler regresyonun temelinde bir genetik anomalinin bulunabileceğini düşündürmektedir. Etkenin yaptığı incinme sonucunda başlayan gelişim anomalisi, etkinin süresine ve şiddetine göre klinik bir spektrum oluşturmaktadır. Daha açık bir deyişle zedeleyici etken, koagülasyon faktörlerinin yapımı, proteazların oluşumu ile tetiği çekilen koagülasyon sisteminin işleyişi, oluşan fibrinin eritilmesi ve bunun sonucunda kompleman aktivasyonunun oluşumu aşamaları sırasında rol oynamaktadır. Yeni doğanlarda asfiksi, asidoz, sepsis, şok ve kateter kullanımı gibi nedenlere bağlı olarak %3.6-%59 arasında tromboz geliştiği bildirilmiştir (17).

Yaşayan olgularda arteriyel ve santral sinir sistemi trombozuna eğilimin artması nedeniyle bu konu önemlidir. Gerçekten de gastroşizisli ve amniotik bant sendromlu olgularda gangrenle sonuçlanan ekstremité amputasyonları, paraplejiler, intestinal nekroz, renal hipertansiyon ve tromboz sonucu ölüm oluşabilir (8-10,17-19). Bu olgularda prokoagulan aktivite, aktive protein C'ye dirençlilik klinik olarak araştırılabilir. Faktör V Leiden ve protein C ile S eksikliklerinde venöz tromboz görülmektedir. Protrombin mutasyonu ise çocuklarda sıklıkla arteriel trombozla sonuçlanır ve santral sinir sistemini etkiler (20,21).

Yakın zamanlarda, hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve hepatosit büyüme faktörü benzeri faktörün (HGFL) kanın pıhtılaşmasında ve embriyonun gelişimindeki rolü gösterilmiştir. İnsanlarda HGF geninin 7.ci kromozomda q21.1 de yer aldığı gösterilmiştir (22). HGFL geni ise 3. kromozomda p21'de (DNF15S2 lokusu) yer almaktadır. Bu lokusun bir ya da birkaç tümör baskılayıcı geni kodladığı ileri sürülmüştür. Küçük hücreli karsinomlarda, diğer akciğer karsinomlarında, renal hücreli karsinomlarda ve von Hippel-Lindau sendromunda bu lokusta DNA delesyonu olduğu bildirilmiştir (23). 3p21.1 de bulunan bu genin DNA mutasyonlarını onaran bir gen olduğu da bilinmektedir.

HGF birçok dokuda büyümeyi ve farklılaşmayı düzenleyen, çok sayıda işlevleri olan bir sitokindir. Bu konudaki kaynak birikimi HGF'nin karaciğer yanı sıra beynin büyüme ve gelişmesinde, akciğer, böbrek, barsak, meme, düz ve çizgili kas, kalp kası, üreme ve boşaltım sistemine etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur. HGF hücre bölünmesi ve hareketini etkileyen bir sitokindir. HGF'ün delesyonu ile oluşan mutant gen ya da onun reseptörü olan Met benzer fenotiplerin gelişimine yol açar. Her iki durumda da embriyo'da karaciğer, plasenta ve iskelet kasının etkilendiği, ölümlü sonuçlanacak gelişme bozukluklarının olduğu bildirilmiştir. Karaciğerde hücre sayısı azalır ve atrofi görülür. Bu bulgu 1.ci olguda da izlenmiştir. İnsan plazmasından saflaştırılan HGF heterodimer glikoprotein yapısında heparini bağlayan bir sitokindir. Aminoasit diziliminin incelenmesi koagülasyon sistemi ve fibrinolizis ile ilişkili homolog yapıyı ortaya çıkarmıştır. En çok homoloji (%39) HGF ile plasminojen arasında bulunmuştur. Faktör XII, urokinaz tipi plazminojen aktivatörü (u-PA), protrombin ve doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA) de HGF ile homolog kring domainler içermektedir. Faktör XII ve u-PA, HGF'ün aktivasyonunu sağlar (22).

HGFL'nin aminoasit yapısı HGF ile %40 oranında homoloji gösterir, plazminojen ile de homoloji saptanmıştır. HGFL ve onun reseptörü olan c-Ron'un, meme duktus epitel hücrelerinin ve keratinositlerin çoğalmasında, megakaryositlerin maturasyonunda, keratinositlerin hareketinde, kemik rezorpsiyonunda ve osteoklastik aktivitede rolleri olduğu gösterilmiştir (22). 1. olguda izlenen parotislerdeki adenom benzeri gelişim bu türde bir stimulusla gelişmiş olabilir.

Trombozla sonuçlanan diğer bir mekanizma ise antifosfolipid antikorlarının varlığıdır. Bu grupta, fosfolipidlerin bağlandığı, protrombin ya da beta 2-glikoprotein 1 gibi moleküllere karşı oluşan heterojen yapıda bir grup otoantikor rol oynar. Bu antikorlar çocuklarda az olup 10 yaşından önce tanımlanan olgu olmamıştır (19).

Sonuç olarak, yukarıdaki bilgilerin ışığında, gastroşiziste tromboz ve kanamanın oluşmasında, zedeleyici ajanın etkisi ile, karaciğer hücrelerinde yapılan protombinin mutasyona uğramasının rolü olabileceğini düşündük. Mutant protrombin içeren protrombin kompleksi pıhtının

zayıf oluşunun ve HGF ve HGFL'ün yetersiz aktive edilmesinin nedeni olabilir. Bu konuda yapılacak çalışmalar, etiyolojik faktörün saptanmasına, patogeneze ve sağaltım şeklinin belirlenmesine ışık tutabilir.

Kaynaklar

- Hasty LA, Rock JA. True Hermaphroditism. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, Eds. Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology. Volume I. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; 977-88.
- Talerman A, Verp MS, Senekjian E, Gilewsky T, Vogelzang N. True hermaphrodite with bilateral ovotestes, bilateral gonadoblastomas and dysgerminomas, 46, XX/ 46, XY karyotype, and a successful pregnancy. Cancer 1990; 66: 2668-72.
- Tegenkamp TR, Brazzell JW, Tegenkamp I, Labidi F. Pregnancy without benefit of reconstructive surgery in a bisexually active true hermaphrodite. Am J Obstet Gynecol 1979; 135: 427-8.
- Abbas NE, Toubanc JE, Boucekine C, Toubanc M, et al. A possible common origin of "Y-negative" human XX males and XX true hermaphrodites. Hum Genet 1990; 84: 356-60.
- Berkovitz GA, Fechner PY, Marcantonio SM, Bland G, et al. The role of the sex-determining region of the Y chromosome (SRY) in the etiology of 46,XX true hermaphroditism. Hum Genet 1992; 88: 411-416.
- Tho SPT, Layman LC, Lanclous KD, Plouffe L, et al. Absence of the testicular determining factor gene SRY in XX true hermaphrodites and presence of this locus in most subjects with gonadal dysgenesis caused by Y aneuploidy. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 1794-1802.
- Smith NM, Byard RW, Bourne AJ. Testicular regression syndrome-a pathological study of 77 cases. Histopathology 1991; 19: 269-72.
- Langer JC, Khanna J, Caco C, Dykes EH, Nicolaidis KH. Prenatal diagnosis of gastroschisis: Development of objective sonographic criteria for predicting outcome. Obstet Gynecol 1993; 81: 53-6.
- Lenke RR, Persutte WH, Nemes J. Ultrasonographic assesment of intestinal damage in fetuses with gastroschisis: Is it clinical value? Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 995-8.
- Haddock G, Davis CF, Raine PAM. Gastroschisis in the decade of prenatal diagnosis: 1983-1993. Eur J Pediatr Surg 1996; 6: 18-22.
- Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH, Taylor A, et al. Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor. Nature 1990; 348: 448-50.
- Coulam CB. Testicular regression syndrome. Obstet Gynecol 1979; 53: 44-9.
- Edman CD, Winters AJ, Porter JC, Wilson J, et al. Embryonic testicular regression. A clinical spectrum of XY gonadal individuals. Obstet Gynecol 1977; 49: 208-17.
- Connors MH, Styne DM. Familial functional anorchism: A review of etiology and management. J Urol 1985; 133: 1049-51.
- Burge DM. Neonatal testicular torsion and infarction: Aetiology and management. Br J Urol 1987; 59: 70-3.
- Alsulyman OM, Monteiro H, Ouzounian JG, Barton L, et al. Clinical significance of prenatal ultrasonographic diagnosis in fetuses with gastroschisis. Am J Obstet Gynecol 1966; 175: 982-4.
- Patterson K, Donnelly WH. The Cardiovascular System. In: Stocker JT, Dehner LP eds. Pediatric Pathology. Volume II. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001, 519-630.
- Aktuğ T, Uçan B, Olguner M, Akgur FM, Özer E, et al. Amnio-allantoic fluid exchange for the prevention of intestinal damage in gastroschisis. III: Determination of the waste products removed by exchange. Eur J Pediatr Surgery 1998; 8: 326-8.
- Api A, Olguner M, Hakgüder G, Ateş O, Özer E, et al. Intestinal damage in gastroschisis correlates with the concentration of intraamniotic meconium. J Pediatr Surg 2001; 36: 1811-5.
- Hundsdoerfer P, Vetter B, Stover B, Bassir C, et al. Homozygous and double heterozygous Factor V Leiden and Factor II G20210A genotypes predispose infants to thromboembolism but are not associated with an increase of foetal loss. Thromb Haemost 2003; 90: 628-35.
- Young G, Manco-Johnson M, Gill JC, Dimichele DM, et al. Clinical manifestations of the prothrombin G20210A mutation in children: a pediatric coagulation consortium study. J Thromb Haemost 2003; 1: 958-62.
- Zamegar R, DeFrances MC, Michalopoulos GK. Hepatocyte Growth Factor: Its Role in Hepatic Growth and Pathobiology. In: Arias IM, Boyer JL, Chisari FV, Fausto N, Schachter D, Shafritz DA, Eds. The Liver. Biology and Pathobiology. Fourth ed. London: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; 611-629.
- Han S, Stuart LA, Degen SJ. Characterization of the DNF15S2 locus on human chromosome identification of a gene coding for four kringle domains with homology to hepatocyte growth factor. Biochemistry 1991; 30: 9768-80.

Yazışma adresi:

Dr. Sare Kabukcuoğlu
Vişnelik Mah. Taşkoprü Cad. Yalçın Sitesi B-Blok D-13,
26020, Eskişehir
E-mail : skabukcuoglu@yahoo.com
Tel : 0222 239 29 79 – 45 39