

Göğüs hastalıkları kliniklerinde değerlendirilen infertilite olguları

INFERTILITY CASES IN PULMONARY MEDICINE DEPARTMENTS

Sibel DORUK¹, Kemal Can TERTEMİZ², Sibel KEÇECİ³

¹Ata Sağlık Hastanesi

²DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD

³Manisa Merkez Efendi Devlet Hastanesi

ÖZ

İnfertilite nedeni ile üroloji ve kadın doğum klinikleri tarafından takip edilen iki farklı olgunun sunulması amaçlanmıştır. İlk olgu 10 yaşından beri bronşektazi ve tekrarlayan sinüziti olan, infertilite tedavisi gören 33 yaşında erkek hasta idi. Öksürük, hırıltı ve balgam yakınması olan hastanın fizik bakışında yaygın raller ve ronküsler saptandı. Toraks tomografisinde her iki akciğerde yaygın bronşektazi alanları, havalanma artışı, paranasal sinüs tomografisinde sinüzit ile uyumlu değişiklikler izlendi. İnhalasyon tobramisini ve dornaz-alfa ile azitromisin başlandı. Yakınmaları gerileyen hastanın balgam kültüründe herhangi bir üreme saptanmadı. İkinci olgu yirmi sekiz yaşında kadın hasta idi. Eksize edilen sol hidropik tuba dokusunun histopatolojik incelemesinde granülomatoz salpenjit izlenmişti. Gece terlemesi ve kasıklarda ağrı yakınması vardı. Kontrastlı toraks tomografisinde bilateral apikal sekel fibrotik değişiklikler izlendi. Genital tüberküloz tanısı konulan hastanın antitüberküloz tedavinin ikinci ayında gece terlemesi ve kasıklarda ağrı yakınması geriledi.

Anahtar Kelimeler: Genital tüberküloz, kistik fibrozis, infertilite

ABSTRACT

Herein, we present two cases of infertility who were evaluated by urologists and gynecologists. The first case was a 33-year-old man with recurrent sinusitis and bronchiectasis since 10 years old, and he was evaluated by an urologist due to infertility. He had cough, wheeze, and sputum. On his physical examination, bilateral crackles and rhonchi were detected. Bilateral diffuse bronchiectasis and hyperinflation were seen at thoracic tomography, and changes consistent with chronic sinusitis were shown on paranasal sinus tomography. He was treated with azithromycin, inhaled tobramycin, and dornase-alpha. His complaints improved and no bacterium was detected in the sputum culture. Our second case was a 28-year-old woman. Granulomatous salpingitis was identified in the histopathological examination of the excised hidropic left tuba. She had night

Sibel DORUK

Özel Ata Sağlık Hastanesi

Bornova-İZMİR

 orcid.org/0000-0003-1756-979X

sweats and pelvic pain. Bilateral fibrotic apical parenchymal changes were seen in thoracic tomography. Genital tuberculosis was diagnosed, and she received antituberculosis treatment. At two months, night sweat and groin pain resolved.

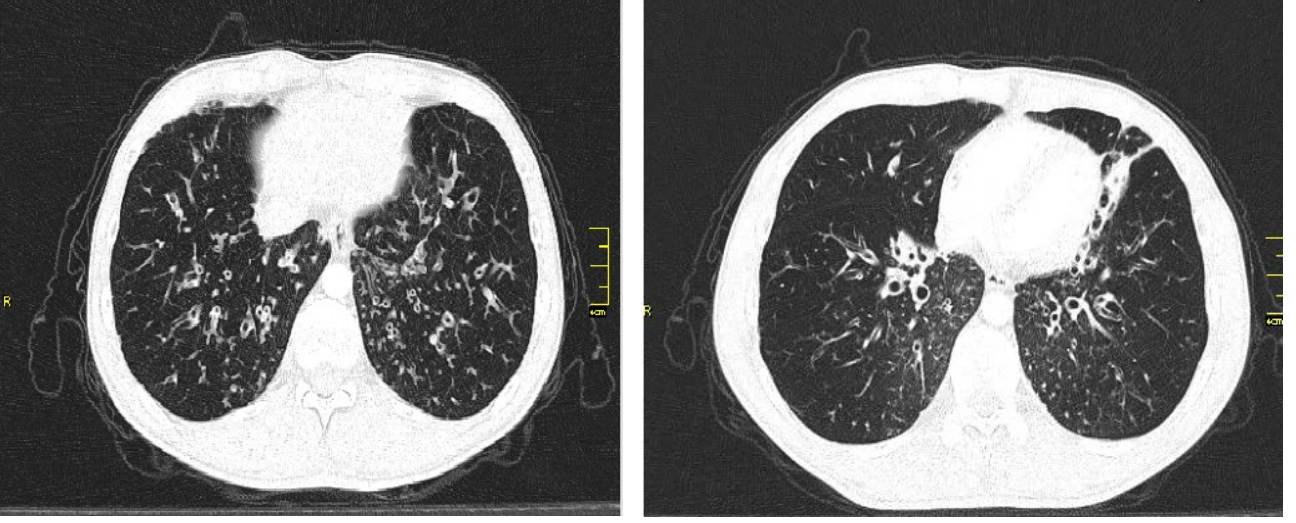
Keywords: Genital tuberculosis, cystic fibrosis, infertility

Kartagener ve Usher sendromları gibi silier diskinezi defektleri, kistik fibrozis (KF), genital tüberküloz (TB) infertiliteye neden olabilen, göğüs hastalıkları kliniklerinde karşılaşılabileceğimiz klinik durumlar arasındadır. Primer silier diskinezi defektlerinde silia hareket bozukluğu, KF'de azospermi ve genital TB'da genital sistemde meydana gelen kalıcı yapısal bozukluklar sonucu infertilite gelişebilmektedir. Bu makalede infertilite nedeni ile üroloji ve kadın doğum klinikleri tarafından takip edilen iki farklı olgunun sunulması amaçlanmıştır.

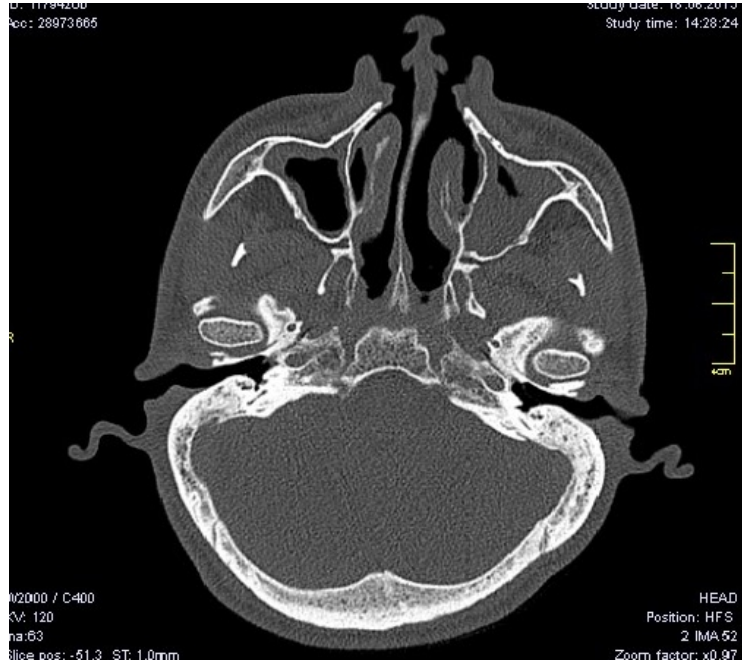
OLGU SUNUMU

Olgu 1: Otuz üç yaşında erkek olgu 10 yaşından beri bronşektazi ve tekrarlayan sinüziti mevcuttu ve infertilite nedeni ile tedavi görmekteydi. Hastanın öksürük, hırıltı ve balgam yakınmaları mevcuttu. Sistem sorgulamasında günde 2-3 defa yağlı dışkılama alışkanlığı olduğu öğrenildi. Sigara içmeyen hastanın özgeçmişinde varikosel öyküsü vardı. Fizik bakısında, vücut kitle indeksi: 18.3 kg/m² idi ve akciğer oskültasyonunda yaygın raller ve ronküsler duyuldu. Solunum fonksiyon testinde (SFT) ağır hava yolu darlığı saptandı (FEV₁: 1.62 L (%42), FEV₁/FVC: % 62,8, PEF: 2.73 L (%30) ve FEF₂₅₋₇₅: 1.0 L (%22)). Kontrastlı toraks tomografisinde her iki akciğerde yaygın bronşektazi alanları, her iki akciğer bazal ve sol akciğer üst lobda süpürasyon ile uyumlu genişlemiş hava yolları içerisinde

mukus görünümü ve hafif havalanma artışı (Resim 1a ve 1b), paranasal sinüs tomografisinde tüm paranasal sinüslerde sinüzit ile uyumlu mukozal kalınlaşmalar izlendi (Resim 1c). Balgam kültür antibiyogramında *P. aeruginosa* üremesi oldu. Siprofloksasin, amikasin, gentamisin, karbapenem ve piperasilin - tazobaktam duyarlı idi. Hastanın iki ay önceki balgam örneğinde de *P. aeruginosa* üremesi olduğu görüldü (karbapenem, sefepim, gentamisin, seftazidim, piperasilin - tazobaktam duyarlı idi). IgG, IgA, IgM, IgE, kompleman 3 ve kompleman 4 seviyeleri normaldi. Ter testi sınırda idi (51 mMol/L). KF ön tanısı ile yapılan genetik analizinde F508 del, 1677 delTA, N1303K ve G542X mutasyonları saptanmadı. Hastaya 14 günlük PO 400 mg/gün sefiksim ve 400 mg/gün siprofloksasin başlandı. Hasta klinik ve radyolojik bulguları ile atipik KF olarak değerlendirildi. Ayırıcı tanıda yer alan silier diskinezi gibi hastalıklar açısından ileri inceleme yapılmadı. İnhalasyon tobramisin (600 mg/gün), dornaz alfa (2,5 mg/gün), oral azitromisin 500 mg/gün aşırı başlandı. Üçüncü ay kontrolünde solunumsal yakınmalarında belirgin gerileme saptandı. FEV₁: 2.21 (%56), FEV₁/FVC: % 66,4, PEF: 3.54 (%38) ve FEF₂₅₋₇₅: 1.56 (%33,0) idi. Tedavinin 6. ayındaki kontrol balgam kültüründe üreme saptanmadı. Hastanın testis ultrasonografisi normal iken spermogramda azospermi saptandı.



Resim 1 a ve b: Her iki akciğer bazal ve sol akciğer üst lobda süpürasyon ile uyumlu genişlemiş hava yolları içerisinde mukus görünümü



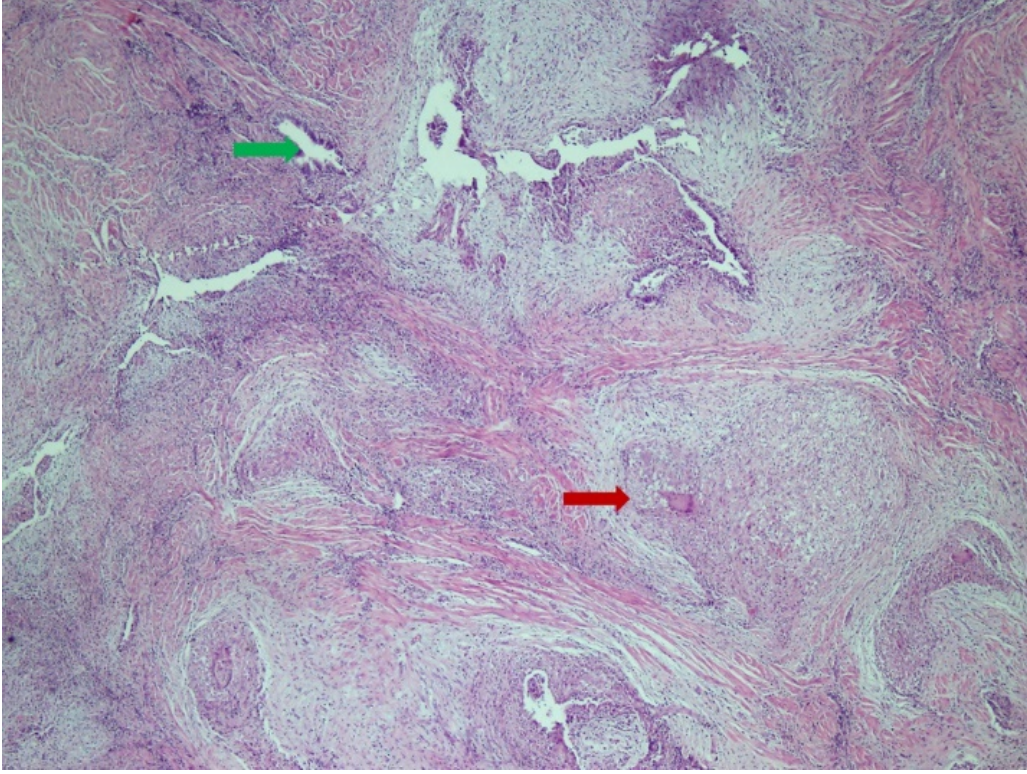
Resim 1-c: Tüm paranasal sinüslerde kronik sinüzit ile uyumlu mukozal kalınlaşmalar

Olgu 2: İnfertilite nedeni ile değerlendirilen yirmi sekiz yaşında kadın hastaya yapılan laparoskopide; omentum uterus ön ve arka yüzeylerine, batın ön duvarına

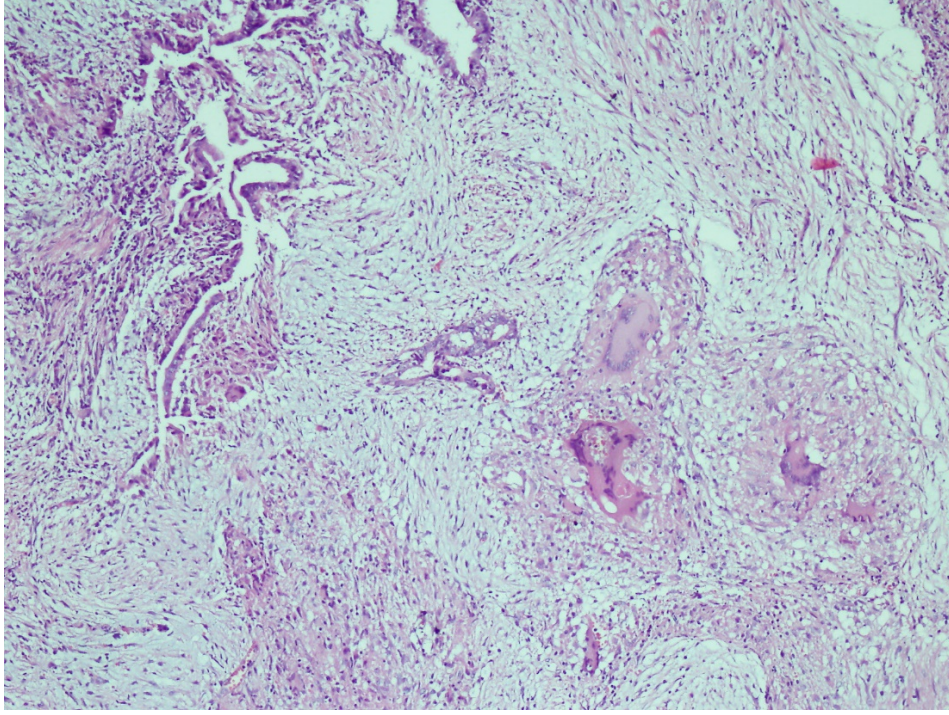
ve mesane yüzeyine yapışık, her iki adneks konglomere kitle şeklinde yapışık ve sol tuba uterina hidropik ve uterus arka yüze yapışık olarak izlenmişti. Elde edilen

materyallerde endometriozise ek olarak sol hidropik tuba dokusunun histopatolojik incelemesinde granülatöz salpenjit saptanan hasta göğüs hastalıkları bölümü tarafından konsulte edildi (Resim 2a, 2b). Ayırıcı tanıda genital tüberküloz düşünülmeyen hastanın operasyon materyallerinden mikrobiyoloji incelemesi için örnek gönderilmediği sadece patoloji incelemesi planlandığı öğrenildi. Sistem sorgulamasında gece terlemesi, kasıklarda ağrı ve alerjik rinit düşündürülen yakınmaları vardı. Tüberküloz teması ve geçirilmiş tüberküloz öyküsü yoktu. Soygeçmişinde annesinin astım olduğu öğrenildi. Fizik bakısında taşikardi ve öksürmekle ortaya çıkan ronküsleri saptandı. SFT ve reverzibilite testi astım ile

uyumlu idi. PPD ölçümü 21 mm saptanan hastanın bir adet BCG skarı mevcuttu. Rutin biyokimya analizleri, hemogram, tam idrar tetkiki, tiroid fonksiyon testleri, serum ACE düzeyi (26 U/L) normaldi. Kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografisi bilateral apikal sekel fibrotik parankimal değişiklikler dışında normaldi. Hastaya klinik, patolojik bulguları ve tüberkülin deri testi ile olası genital tüberküloz (TB) tanısı konuldu ve dörtlü antitüberküloz tedavi (izoniazid, etambutol, pirazinamid, rifampisin) başlanması planlandı. Tedavinin ikinci ayında gece terlemesi ve kasıklardaki ağrı yakınmasının gerilediği ve kilo aldığı görüldü.



Resim 2a: Tuba epitelini ortadan kaldıran endometriozis alanları (yeşil ok), dev hücre ve epitelioid histiyositlerden oluşan granülom yapıları (kırmızı ok) (HE&10).



Şekil 2b: Aynı alanın büyük büyütmesinde bu alanlarda nekroz saptanmadı (HE&20).

TARTIŞMA

Poliklinik uygulamaları sırasında farklı anabilim dallarına ait değişik klinik, radyolojik ve histopatolojik özelliklere sahip olgular karşımıza çıkmakta, bu olguların değerlendirilmesinde multisistemik inceleme büyük önem taşımaktadır. Bu makalede üroloji ve kadın doğum kliniklerinde infertilite nedeni ile takip edilen ve etiyolojide farklı hastalıklar saptanan iki olgu sunulmuştur.

İlk olgu infertilite nedeni ile değerlendirilen ve KF tanısı konulan erkek hastadır. KF akciğer, pankreas ve gastrointestinal sistemi etkileyen ve beyaz ırkta en sık görülen otozomal resesif geçişli genetik hastalıktır (1). Ekzokrin bezlere ait sekresyonların kıvamını ve cAMP aracılığı ile ter sodyum klorür konsantrasyonunun düzenleyen CFTR (Kistik fibrozis transmembran regülatör) gen mutasyonu sonucu gelişir.

Adolesan/erişkin dönemde tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlar, nazal polip, bronşektazi, alerjik bronkopulmoner aspergillozis, solunum yolu hastalığı ile birlikte atipik diyabet, distal intestinal

obstrüksiyon sendromu, pankreatik yetmezlik, gecikmiş puberte ve konjenital bilateral vas deferens agenezisine sekonder azospermi gibi pek çok sisteme ait bulgulara neden olabilir (2).

En sık tutulan organ akciğerlerdir (3). CFTR proteinini kontrol eden gendeki mutasyona bağlı olarak hava yolu yüzeyinde oluşan dehidratasyon siliyer fonksiyonları bozar, mukus birikimi ve kronik bakteriyel enfeksiyon başlar (4, 5). *P. aeruginosa* geç dönemde akciğer enfeksiyonlarında en sık saptanan patojendir ve eradike edilmesi oldukça güçtür (6, 7). Olguda inhale tobramisin tedavisi ile 3. ayda *P. aeruginosa* eradikasyonu sağlanmış ve bu durum 6. ayda devam etmiştir.

KF tanısı ter testi, genetik mutasyon analizi, nazal potansiyel farkı ölçümü gibi yöntemlerle konulabilir. Ter testinin > 60 mmol/L olması tanıda önemlidir ve fenotipik özelliklerin varlığında tipik KF tanısı konulmasını sağlar (2). Atipik KF hastalarında en azından bir KF fenotipik özelliği görülürken ter testi normal veya sınırdadır (< 40 mmol/L ya da 40 – 60 mMol/L). Olgumuzun ter testi 51 mMol/L idi. Eğer ter testi sonuçları 40 – 60 mmol/L ise

tekrarlanması önerilir. Bu hastalara tanı için KF'e yol açan mutasyonun gösterilmesi ve 2'den az mutasyon saptanmış ise nazal potansiyel farkı ölçümü önerilir (2). Olgumuzda ter testi tekrarlanamadı. Azalmış ya da hiç salgılanamayan CFTR proteini sonucunda farklı hastalık şiddetine yol açan 1700'den fazla mutasyon ortaya konulmuştur (8). KF tarama panellerinin çoğu klinik bulguları olan hastalarda saptanmış olan 30-50 mutasyonu (en sık F508del, 5T, 7T ve 9T varyantları) içerir (9, 10). Mutasyon saptanmaması hastanın KF olmadığını göstermez, özellikle ülkemizde genetik analizin faydasının sınırlı olduğu bilinmelidir (2).

Atipik KF olgularının çoğunda pankreas fonksiyonu yeterlidir ve akciğer hastalığı daha hafiftir. Olgu gastroenteroloji tarafından değerlendirilmiş pankreas yetmezliği olmadığı düşünülmüştür. Olgunun gelişme geriliği, vücut kitle indeksi düşüklüğü ve balgamda *P. aeruginosa* üremesi olması nedeni ile klinik olarak hafif seyirli KF olduğu düşünüldü.

CFTR geni ejakülatör kanal, seminal vezikül, vas deferens ve epididimisin distal 2/3'ünün oluşumunu da etkiler, CFTR genindeki mutasyon vaz deferens agenezisi ile sonuçlanır (11). KF'li erkeklerin çoğunda obstruktif azospermi ile sonuçlanan konjenital bilateral vas deferens agenezisi (%95) görülmektedir (8). Olgumuzun azospermisi bulunmakta iken testis ultrasonografisinde bilateral vas deferens agenezisi izlenmedi.

Bu makalede sunulan diğer olgu infertilite nedeni ile değerlendirilen ve genital TB tanısı konulan kadın hasta idi. Son 10 yılda Dünya'da tüberküloz (TB) insidansı artmıştır. Genitoüriner TB tüm TB olgularının %2 - 4'ünü, ekstrapulmoner TB olgularının %15'ini oluşturur. Olguların çoğunda belirgin bir klinik tablo olmadığından ve tesadüfen tanı konulduğundan gerçek insidansı belirlemek güçtür (12). Genital TB genellikle sekonder infeksiyon olarak gelişir (13), erkeklerde epididim, kadınlarda fallop tüpleri genital infeksiyonun primer odağıdır (14).

Genital TB'un en sık bulgusu infertilitedir (%10 - 85) (15). Genç kadınlarda fallop tüplerinde infertiliteye neden olan, medikal ve cerrahi metodlarla düzeltilmesi güç kalıcı hasara neden olur (16). Endometrial tutulum nedeni ile implantasyonda bozulma, over tutulumu nedeni ile over yetmezliği gelişebilir. Latent genital TB tekrarlayan invitro fertilizasyon (IVF) başarısızlığına neden olabilir (17).

Olgumuzun daha önce IVF denemesi olmamıştı, infertilite açısından yapılan ilk histerosalpingografi (HSG) incelemesinde pelvik alanda belirgin yapışıklıklar ve tuba tıkanıklığı saptanmıştı. Hastalık hafif ve kronik hipogastrik/pelvik ağrıya ve genel yakınmalara (ateş, iştahsızlık, zayıflama, terleme, ishal, dispepsi, ovarain kitle) neden olabilir (18). Olgumuzun kasıklarda uzun zamandır olan çok şiddetli olmayan ağrısı ve gece terlemesi yakınması vardı.

Genital TB'da primer odak fallop tüpleridir, genellikle bilateral asimetric tutulum izlenir (19 - 21). Olgumuzda sol tuba uterina hidropik izlenmişti. Tanı için en sık saptanan HSG bulgusu fallop tüplerinde daralma ya da istmus ve ampulla bölümleri arasındaki tıkanıklıktır (12, 19, 20). HSG incelemesinde unilateral/bilateral tubal tıkanıklık (%58), unilateral/bilateral hidrosalpinks (%19), genişlemiş tüpler (%12) izlenebilir ve bu bulgular tanıyı destekler (18, 22). Olgunun HSG incelemesinde literatür ile uyumlu bulgular izlenmiştir. Tanıda aynı zamanda biyopsi örneklerinde histopatolojik olarak epitelioid granülom izlenmesi önemlidir (23). Literatürde kültür veya histopatolojik incelemenin genital tüberküloz tanısında altın standart olarak kullanıldığı yayınlar bulunmaktadır (24). İkinci olguda sol hidropik tuba dokusunun histopatolojik incelemesinde granümatöz salpenjit izlenmiş ve olgu genital tüberküloz olarak değerlendirilmiştir. Genital TB tanısında patolojik bulgular önemlidir, aynı zamanda biyopsi örneklerinde asidorezistan basil bakısı ve tüberküloz kültürü yapılması da uygun olacaktır.

Sonuç olarak belirtmek isteriz ki; hangi bilim dalında olursa olsun bir olgunun tüm özellikleri dikkate alınarak değerlendirilmesi doğru tanıya dolayısıyla doğru tedaviye ulaşılmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Liou TG, Rubenstein RC. Carrier screening, incidence of cystic fibrosis, and difficult decisions. JAMA 2009; 302: 2595 - 2596.
2. Türk Toraks Derneği Kistik Fibrozis Tanı ve Tedavi Rehberi. Türk Toraks Dergisi 201; 12: 2.

3. Gadsby DC, Vergani P, Csanády L. The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature* 2006; 440: 477 – 483.
4. Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med* 2007; 58: 157 - 170.
5. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax* 2007; 62: 360 – 367.
6. Harrison F. Microbial ecology of the cystic fibrosis lung. *Microbiology* 2007; 153: 917 – 923.
7. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 194 – 222.
8. Radpour R, Gourabi H, Dizaj AV, Holzgreve W, Zhong XY. Genetic investigations of CFTR mutations in congenital absence of vas deferens, uterus, and vagina as a cause of infertility. *J Androl* 2008; 29: 506 – 513.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG Committee Opinion No. 486: Update on carrier screening for cystic fibrosis. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 1028 – 1031.
10. Pratt VM, Caggana M, Bridges C, Buller AM, DiAntonio L, Highsmith WE, et al. Development of genomic reference materials for cystic fibrosis genetic testing. *J Mol Diagn* 2009; 11: 186 – 193.
11. Quinzii C, Castellani C. The cystic fibrosis transmembrane regulator gene and male infertility. *J Endocrinol Invest.* 2000; 23: 684 – 690.
12. Farrokh D, Layegh P, Afzalaghaee M, Mohammadi M, Fallah Rastegar Y. Hysterosalpingographic findings in women with genital tuberculosis. *Iran J Reprod Med.* 2015; 13: 297 – 304.
13. Akbulut S, Arikanoglu Z, Basbug M. Tubercular tuboovarian cystic mass mimicking acute appendicitis: a case report. *J Med Case Reports* 2011; 5: 363.
14. Kapoor R, Ansari MS, Mandhani A, Gulia A. Clinical presentation and diagnostic approach in cases of genitourinary tuberculosis. *Indian J Urol* 2008; 24: 401-405.
15. Tripathy SN, Tripathy SN. Infertility and pregnancy outcome in female genital tuberculosis. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 76: 159-163.
16. Varma TR. Genital tuberculosis and subsequent fertility. *Int J Gynaecol Obstet* 1991; 35: 1-11.
17. Dam P, Shirazee HH, Goswami SK, Ghosh S, Ganesh A, Choudhary K, et al. Role of latent tuberculosis in repeated IVF failure in Indian clinical setting. *Gynecol Obstet Invest* 2006; 61: 223-227.
18. Gurbuz A, Karateke A, Kabaca C, Kir G, Cetingoz E. Peritoneal tuberculosis simulating advanced ovarian carcinoma: is clinical impression sufficient to administer neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer? *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 307-312.
19. Chavhan GB, Hira P, Rathod K, Zacharia TT, Chawla A, Badhe P, et al. Female genital tuberculosis: hysterosalpingographic appearances. *Br J Radiol* 2004; 77: 164-169.
20. Ahmadi F, Zafarani M, Shahrzad GS. Hysterosalpingographic appearance of female genital tract tuberculosis: Part 1 Fallopian tube. *Int J Fertil Steril* 2014; 7: 245-252.
21. Sharma JB, Pushparaj M, Roy KK, Neyaz Z, Gupta N, Jain SK, et al. Hysterosalpingographic findings in infertile women with genital tuberculosis. *Int J Gynecol Obstet* 2008; 101: 150-155.
22. Kulshrestha V, Kriplani A, Agarwal N, Singh UB, Rana T. Genital tuberculosis among infertile woman and fertility outcome after antitubercular therapy. *Int J Gynecol Obstet* 2011; 113: 229-234.
23. Sharma JB. Current Diagnosis and management of female genital tuberculosis. *J Obstet Gynaecol India* 2015; 65: 362-371.

24. Mala YM, Prasad R, Singh N, Baweja CP, Tripathi R, Yedla N. Role of laparoscopy in diagnosing genital tuberculosis in suspected women: A cross-sectional study from a tertiary care hospital in Northern India. *Indian J Tuberc.* 2018; 65: 23-29.