



ZKTB Zeynep Kamil Tıp Bülteni

Medical Bulletin of Zeynep Kamil



Obstetrik ve Jinekoloji, Pediatri, Pediatrik Cerrahi Klinikleri

Clinics of Obstetrics and Gynecology, Pediatrics, Pediatric Surgery

Editör

Prof. Dr. Fahri OVALI

Editör Yardımcıları

Uzm. Dr. Erbil ÇAKAR

Uzm. Dr. Sadık ŞAHİN



TÜBİTAK



TÜRKİYE ATIF DİZİNİ

Tübitak Türk Tıp Dizini'ne Dahildir.

Türkiye Atıf Dizini'ne Dahildir



T.C. Sağlık Bakanlığı

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Yayın Organıdır.

OBSTETRİK ve JİNEKOLOJİ (Obstetrics and Gynecology)

Klinik Araştırma (Clinical Research)

Normozoospermik ve Oligozoospermik Erkeklerde Dondurma Çözdürme İşleminin Sperm DNA Kondensasyonuna Etkisi

The Effects Of Freezing And Thawing Process On Sperm DNA Condensation In Oligozoospermic Men And Normal Controls

Emine Aksoy, Alanur Menekşe Güven, Müşerref Sultan Mermer, Gökhan Cüce, Hasan Ali İnal

Endometrial Polip Ön Tanılı Hastalarda Histeroskopi Sonuçlarımız

Our hysteroscopy outcomes in patients with endometrial polyp

Hasan Terzi, Ahmet Kale, M.Akif Sargın

İleri Yaşta Pelvik Organ Prolapsusu (POP) Ve Stres Üriner İnkontinans(SUI) Birlikteliğinde

Gerçekleştirdiğimiz 8 Adet Le Fort Kolpoplezis ve Transobturatuar Tape (TOT) Operasyonlarımızın Retrospektif İncelenmesi

Retrospective Analysis of 8 Le Fort Colpocleisis and Transobturator Tape (TOT) Application in Advanced Age Pelvic Organ Prolapsus (POP) and Stress Urinary Incontinence

Özge Kızılkale, Mustafa Eroğlu, Gazi Yıldırım, Murat Bakacak, M. Sühha Bostancı, Rukset Attar, Zeynep Bakacak, Cem Fıçıcıoğlu

Derleme (Review)

Kanser Kök Hücreleri

Cancer Stem Cell

Süle Ayla , Gülperi Öktem, Gamze Tanrıverdi, Ayhan Bilir

Olgu Sunumu (Case Report)

Servikal İntraepitelyal Neoplazi Tip II (CIN II) Tanısı Sonrası 10. Yılda Ortaya Çıkan Vulvar İntraepitelyal Neoplazi Tip II (VIN II): Olgu Sunumu

Vulvar Intraepithelial Neoplasia Type II (VIN II) After 10 Years From Hysterectomy For Cervical Intraepithelial Neoplasia Type II: A Case Report

M. Sühha Bostancı, Mustafa Eroğlu, Rukset Attar, Özge Kızılkale, Murat Bakacak, Gazi Yıldırım, Cem Fıçıcıoğlu

Spontan Üçüz Bir Gebelikte Yapışık İkiz

Conjoined twins in A Spontan Triplet Pregnancy

Sümeyra Nergiz, Baran Özhan Baykal, Özlem Altınkaya, Hasan Yüksel, Mert Küçük, Selda Demircan Sezer

İncebarsak Mezosunda RIA: Nadir Bir Olgu

Intrauterine Device In Small Bowel Mesenterium: A Rare Case Report

Zehra Nihal Dolgun, Rakhshanda Aslanova, Emrah Turhan, Niyazi Cenk Sayın

Body Stalk Anomalisi : Olgu Sunumu

Body Stalk Anomaly : Case Report

Mesut Polat, Resul Arısoy, Emre Erdoğan, Özgür Aydın Tosun, Resul Karakuş

Oya Pekin, Ahmet Semih Tuğrul

Postmenapozal Nadir Görülen Bir Over Tümörü: Endometrioid Kistadenofibrom (Olgu Sunumu)

A Rare Ovarian Tumor In Postmenopausal Period. Endometrioid Cystadenofibroma (Case Report)

Murat Bakacak, Özge Kızılkale, Rukset Attar, Gazi Yıldırım, M. Sühha Bostancı, Elif Bağlam, Cem Fıçıcıoğlu

PEDİATRİ / (Pediatrics)

Klinik Araştırma (Clinical Research)

Prematüre Retinopatisi: Sıklık Azalıyor mu?

Retinopathy Of Prematurity: Is There A Decline In Incidence

Murat Günay, Sevilay Topçuoğlu, Gökhan Çelik, Tuğba Gürsoy

Erken Membran Rüptürünün Preterm Bebeklerde Morbidite ve

Mortalite Üzerine Etkisinin Araştırılması

Effect of Premature Rupture of Membranes on Morbidity and Mortality of Preterm-Preterm Infants

Leyla D. Kolsuz, Bilge Demirel, Tuğba Gürsoy, Güner Karatekin, Fahri Ovalı

Derleme (Review)

İskelet Displazilerine Yaklaşım ve Tanımları

Approach to Skeletal Dysplasias and Definitions

Hatip Aydın, Sarenur Yılmaz

PEDİATRİK CERRAHİ / (Pediatric Surgery)

Klinik Araştırma (Clinical Research)

Özofagus Atrezi'leri'nde Yoğun Bakım Olanaklarının Sağ Kalım Üzeri'ne Etkisi

The Impact Of Intensive Care Conditions On The Survival Rates In Cases With Esophageal Atresia.

Dolunay Alver, Ayşenur Cerrah Celayir, Oktav Bosnalı, Serdar Moraloğlu

Editör*Editor*

Prof. Dr. Fahri OVALI

Editör Yardımcıları*Assistant Editor and Secretary*

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

Yayın Kurulu*Editorial Committee*

Prof. Dr. Fahri Ovalı

Prof. Dr. Ayşenur Celayir

Doç. Dr. Murat Muşcu

Doç. Dr. Tuğba Gürsoy

Op. Dr. Sadık Şahin

Op. Dr. Erbil Çakar

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

Prof. Dr. Atıl Yüksel
Prof. Dr. Baha Oral
Op. Dr. Doğan Cantekin
Op. Dr. Fehmi Yazıcıoğlu
Prof. Dr. Hayri Ermiş
Prof. Dr. İskender Başer
Op. Dr. Mehmet Uludoğan
Doç. Dr. Murat Muşcu
Doç. Dr. Necdet Süer
Doç. Dr. Neşe Yücel
Op. Dr. Petek Arıoğlu
Prof. Dr. Recep Has
Prof. Dr. Rıza Madazlı
Prof. Dr. Selçuk Özden
Doç. Dr. Semih Tuğrul
Prof. Dr. Serhan Cevrioğlu
Prof. Dr. Seyfettin Uludağ
Prof. Dr. Sinan Bektaş
Prof. Dr. Tamer Mungan
Op. Dr. Vedat Dayıcioğlu
Prof. Dr. Zehra Kavak
Doç. Dr. Zeki Şahinoğlu
İnfertilite & Endokrinoloji
Op. Dr. Ahmet Çetin
Doç. Dr. Ahmet Zeki İşik
Prof. Dr. A. Aktuğ Ertekin
Doç. Dr. Ali Baloğlu
Op. Dr. Ali İsmet Tekirdağ
Prof. Dr. Başar Tekin
Doç. Dr. Birol Vural
Prof. Dr. Cem Fiçicioğlu
Prof. Dr. Cem Turan
Doç. Dr. Cem Tüfekçi
Prof. Dr. Engin Oral
Prof. Dr. Erkut Attar
Prof. Dr. Esat Orhon
Prof. Dr. Faruk Buyru
Prof. Dr. Fatih Durmuşoğlu
Prof. Dr. Ferit Saraçoğlu
Prof. Dr. Hakan Seyisoğlu
Prof. Dr. Hasan Serdaroğlu
Prof. Dr. Hikmet Hassa
Doç. Dr. Kadir Savran
Op. Dr. Kenan Sofuoğlu

Prof. Dr. Mehmet İdil
Doç. Dr. Niyazi Tuğ
Prof. Dr. Oğuz Yücel
Prof. Dr. Özyay Oral
Doç. Dr. Ranan Gülhan Aktaş
Prof. Dr. Sezai Şahmay
Prof. Dr. Tarık Altınok
Prof. Dr. Timur Gürkan
Prof. Dr. Y. Ziya Yergök
Jinekolojik Onkoloji
Prof. Dr. Ali Ayhan
Prof. Dr. Ateş Karateke
Doç. Dr. Ayşe Gürbüz
Prof. Dr. Demir Özbaşar
Prof. Dr. Derin Kösebay
Prof. Dr. Ergin Bengisu
Op. Dr. Gökhan Kılıç
Prof. Dr. Haldun Güner
Prof. Dr. İzzet Yücesoy
Doç. Dr. Kemal Memişoğlu (Genel Cerrahi)
Doç. Dr. Murat Api
Prof. Dr. Nil Molinas Mandel
Doç. Dr. Orhan Ünal
Op. Dr. Sadiye Eren
Doç. Dr. Selçuk Ayas
Doç. Dr. Serpil Bozkurt
Prof. Dr. Sinan Berkman
Prof. Dr. Sinan Özalp
Prof. Dr. Umur Kuyumcuoğlu
Prof. Dr. Vedat Atay
Ürojinekoloji
Prof. Dr. Bülent Tıraş
Doç. Dr. Çetin Çam
Prof. Dr. Fuat Demirci
Prof. Dr. İsmail Mete itil
Prof. Dr. Önay Yalçın
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Doç. Dr. Abdülkadir Bozaykut
Prof. Dr. Ahmet Çelebi
Doç. Dr. Ahmet Soysal
Doç. Dr. Ali Bülbül
Prof. Dr. Alp Özkan
Prof. Dr. Ayça Vitrinel
Doç. Dr. Aysu Say

Prof. Dr. Ayşe Öner
Prof. Dr. Ayşegül Üntüvar
Prof. Dr. Betül Acunaş
Doç. Dr. Bilal Yıldız
Prof. Dr. Bülent Karadağ
Prof. Dr. Bülent Zülfiyar
Doç. Dr. Celal Akdeniz
Doç. Dr. Cem Razi
Doç. Dr. Derya Büyükkayhan
Prof. Dr. Dilşad Türkoğan
Prof. Dr. Emin Ünüvar
Doç. Dr. Ender Ödemiş
Prof. Dr. Ercan Kırımı
Prof. Dr. Ercan Sivaslı
Prof. Dr. Eren Özek
Prof. Dr. Esin Koç
Prof. Dr. Fahri Ovalı
Doç. Dr. F. Emre Canpolat
Uzm. Dr. Feray Güven
Uzm. Dr. Feyza Yıldız
Prof. Dr. Fezzullah Çetinkaya
Prof. Dr. Gülnur Tokuş
Doç. Dr. Güner Karatekin
Prof. Dr. Harika Alpay
Prof. Dr. İsmail İşlek
Prof. Dr. Mehmet Vural
Uzm. Dr. Meral İnalhan
Doç. Dr. Merih Çetinkaya
Prof. Dr. Metin Karaböcöoğlu
Prof. Dr. Mustafa Bakır
Prof. Dr. Muzaffer Polat
Doç. Dr. Nafiye Urgancı
Doç. Dr. Nazan Sarper
Prof. Dr. Nedim Samancı
Prof. Dr. Nevin Yalman
Prof. Dr. Nuray Duman
Doç. Dr. Nurdan Uraş
Prof. Dr. Nursel Elçioğlu
Prof. Dr. Ömer Ceran
Prof. Dr. Öner Özdemir
Prof. Dr. Özgür Kasapoğlu
Prof. Dr. Rahmi Örs
Doç. Dr. Sinan Uslu
Doç. Dr. Suna Oğuz
Uzm. Dr. Sultan Kavuncuoğlu

Doç. Dr. Şirin Güven
Doç. Dr. Taner Yavuz
Doç. Dr. Tuğba Gürsoy
Doç. Dr. Yasemin Akın
Prof. Dr. Yüksel Yılmaz
Çocuk Cerrahi
Prof. Dr. Alaattin Çelik
Prof. Dr. Ali Avanoğlu
Prof. Dr. Ali İhsan Dokucu
Prof. Dr. Ayşenur Celayir
Op. Dr. Aytekin Kaymakçı
Prof. Dr. Cenk Büyükkunal
Prof. Dr. Feza M. Akgür
Prof. Dr. Gonca Topuzlu
Prof. Dr. Güngör Karagözel
Prof. Dr. Haluk Emir
Prof. Dr. Hüseyin Özbey
Prof. Dr. Latif Abbasoğlu
Doç. Dr. Mehmet Eliçevik
Prof. Dr. Nizamettin Kılıç
Prof. Dr. Nur Danişmend
Prof. Dr. Nurperri Gazioğlu (Beyin ve Sinir Hast. Cerrahisi)
Op. Dr. Osman Zeki Pektaş
Prof. Dr. Salih Çetinkurşun
Prof. Dr. Savaş Demirbilek
Doç. Dr. Serdar Sander
Prof. Dr. Sinan Celayir
Doç. Dr. Tufan Hiçsönmez (Beyin ve Sinir Hast. Cerrahisi)
Prof. Dr. Yunus Söylet
Patoloji
Doç. Dr. Erol Rüştü Bozkurt
Doç. Dr. Dilaver Demirel
Doç. Dr. Ekrem Yavuz
Doç. Dr. Erol Rüştü Bozkurt
Doç. Dr. Gözde Kır
Prof. Dr. Nafi Oruç
Uzm. Dr. Nimet Karadayı
Doç. Dr. Önder Peker
Prof. Dr. Rıdvan İlhan
Prof. Dr. Sevgi Küllü
Prof. Dr. Sıtkı Tuzlalı
Biyostatistik
Doç. Dr. Nural Bekiroğlu

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

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

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

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

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

**TÜBİTAK**TÜBİTAK TÜRK TIP DİZİNİ' NE Dahildir
TÜRKİYE ATIF DİZİNİ' NE Dahildir



YAZARLARA BİLGİLER

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

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

Makale Taslaklarının Gönderilmesi

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

Uzm. Dr. Sadık ŞAHİN drsadiksahin@yahoo.com
Uzm. Dr. Erbil ÇAKAR erbilcakar@yahoo.com

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

Editorial Politika

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

Taslakların Hazırlanması

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

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

-Sistemik derleme ve meta-analizler PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) beyanatu (<http://www.prisma-statement.org/>).

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

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

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

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

İnsan ve Hayvan Çalışmaları
Yazarların etik kurallara uygunluğu, yazarın sorumluluğundadır. Yayınlanmak amacıyla gönderilen taslaklarda yer alan insan çalışmalarının bir kurumsal etik komite tarafından incelenip, Helsinki Deklarasyonuna ve Tıbbi Deontoloji tüzüğüne uygun olduğu belgelenmelidir. Çalışmaya katılan tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındığı açık bir şekilde belirtilmelidir. Kişilerin kimliklerini ortaya çıkarabilecek ayrıntılar taslakta yer almamalıdır. Hayvan deneylerinin laboratuvar hayvanların bakım ve kullanımı ile ilgili olan kurumsal, ulusal ve uluslararası etik prensiplere uygun olarak gerçekleştirildiği belirtilmelidir. Hayvan çalışmalarını yazarı, OLAW (Office of Laboratory Animal Welfare) önerilerini takip ettiklerini belirtmek zorundadır (<http://grants.nih.gov/grants/olaw/olaw.htm>).

İnsan ve Hayvan Çalışmaları

Yazarların etik kurallara uygunluğu, yazarın sorumluluğundadır. Yayınlanmak amacıyla gönderilen taslaklarda yer alan insan çalışmalarının bir kurumsal etik komite tarafından incelenip, Helsinki Deklarasyonuna ve Tıbbi Deontoloji tüzüğüne uygun olduğu belgelenmelidir. Çalışmaya katılan tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındığı açık bir şekilde belirtilmelidir. Kişilerin kimliklerini ortaya çıkarabilecek ayrıntılar taslakta yer almamalıdır. Hayvan deneylerinin laboratuvar hayvanların bakım ve kullanımı ile ilgili olan kurumsal, ulusal ve uluslararası etik prensiplere uygun olarak gerçekleştirildiği belirtilmelidir. Hayvan çalışmalarını yazarı, OLAW (Office of Laboratory Animal Welfare) önerilerini takip ettiklerini belirtmek zorundadır (<http://grants.nih.gov/grants/olaw/olaw.htm>).

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

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

Çıkar Çatışması

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

Telif Hakları

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

Taslakların Nitelikleri

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

Başlık Sayfası

Başlık sayfası, taslağın başlığını, yazarların isimlerini, yazarların bağlı oldukları kurumları ve unvanlarını, eğer varsa çalışmanın kaynaklarını ve 50 karakterden daha fazla olmayacak şekilde başlık altı cümlesini içermelidir. Taslaktaki veriler başka bir yerde yayımlanmış veya yayımlanacak ise bu sayfada

belirtilmelidir. İletişim yazarının kimliği, adresi, telefon ve faks numarası ile e-posta adresi bu sayfada yer alır.

Özet

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

Anahtar Kelimeler

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

Giriş

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

Materyal ve Metod

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

Bulgular

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

Tartışma

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

Kaynaklar

Taslakta kullanıldığı sıra ile '1' den başlayarak numaralandırılmalı ve metin içerisinde uygun yerlerde parantez '()' içinde belirtilmelidir. Uluslararası kurallara uygun olarak kaynak yazım şekilleri için http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html adresinde yer alan kaynak stil ve formatları hakkındaki yönergeler takip edilmelidir. Ulusal dergilerden atıf yapılması önerilir. (www.atifdizini.com)
Makale: (1) Steiner U, Klein J, Eiser E, Budkowski A, Fetters LJ. Complete wetting from polymer mixtures. *Science* 1992;258:1122-1129.

Kitap bölümü: (2) Kuret JA, Murad F. Adenohypophyseal hormones and related substances. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed. New York: Pergamon; 1990. pp 1334-1360.

Konferans proceedings: (3) Irvin AD, Cunningham MP, Young As, editors. *Advances in the control of Theileriosis*. International Conference held at the International Laboratory for Research on Animal Diseases; 1981 Feb 9-13; Nairobi. Boston: Martinus Nijhoff Publishers; 1981.427p.

İnternetteki makale: (4) Loker WM. "Campesinos" and the crisis of modernization in Latin America. *Jour of Pol Ecol* [serial online] 1996; 3(1). Available: http://www.library.arizona.edu/ej/jpe/volume_3/ascii-lokeriso.txt via the INTERNET. Accessed 1996 Aug 11.

Websayfası: (5) British Medical Journal [Internet]. Stanford, CA: Stanford Univ; 2004 July 10 - [cited 2004 Aug 12]; Available from <http://bmj.bmjournals.com/>

Internet database: (6) Prevention News Update Database [Internet]. Rockville (MD): Centers for Disease Control and Prevention (US), National Prevention Information Network. 1988 Jun - [cited 2001 Apr 12]. Available from <http://www.cdcnpin.org/>

Tablo ve Şekiller

Tablo ve şekiller metinde kullanıldıkları sıra ile numaralandırılmalıdır. Tablo ve şekillere metinde atıf yapıldığı kontrol edilmelidir. Tüm tablo ve şekiller ayrı ayrı sayfalarda gönderilmelidir. Her tabloda açıklayıcı bir başlık olmalıdır. Tablonun içinde yatay veya dikey çizgiler yer almamalıdır. Tablodaki tüm kısaltmalar açıklanmalıdır. Tabloya ait açıklayıcı ek notlar, tablonun alt kısmına yazılmalıdır. Her şekilde açıklayıcı bir alt yazı olmalıdır. Şekiller veya resimler en az 300 dpi büyüklüğünde olmalıdır. "*.tiff", "*.jpg" veya "*.pdf" formatında her biri ayrı sayfaya kaydedilmelidirler. Gönderilen fotoğraflarda kişinin kimliği belli oluyorsa, kimliği tanınmayacak şekilde değişiklik yapılmalı veya kişiden yazılı izin alındığı eklenmelidir. Başka bir yerde yayınlanmış bir resim kullanılıyorsa özgün kaynak belirtilmeli veya yayımcısından yazılı izin alınmış olmalıdır. Anahtar Kelimelerin Türkiye Bilim Terimleri (<http://www.bilimterimleri.com/>)'nden seçilmesi önerilir.

Ölçümler ve Kısaltmalar

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

Revizyonlar

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

Kabul Edilen Makaleler

Kabul edilen makalelerin telif hakları Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne geçer, editöryal kurul makaleyi her türlü ortamda yayınlama hakkına sahip olur.

İletişim

Makaleler sadece internet adresleri ve ilgili site yoluyla kabul edilmektedir.

zeynepkamiltipbulteni@gmail.com

Adres:

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

www.zeynepkamil.gov.tr

Santral: 0216-391 06 80 (20 Hat)

Faks: 0216-391 06 90

E-mail: info@zeynepkamil.gov.tr

© Zeynep Kamil Tıp Bülteninde yayınlanan yazıların tüm hakları Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Aittir.

İçindekiler

Contents

Cilt: 44 Sayı: 4 Yıl: 2013
Volume 44 Number 4 Year: 2013
OBSTETRİK ve JİNEKOLOJİ
Obstetrics and Gynecology

Klinik Araştırma

Clinical Research

1- Normozoospermik ve Oligozoospermik Erkeklerde Dondurma Çözdürme İşleminin Sperm DNA Kondensasyonuna Etkisi

The Effects Of Freezing And Thawing Process On Sperm DNA Condensation İn Oligozoospermic Men And Normal Controls

Emine Aksoy, Alanur Menekşe Güven, Müşerref Sultan Mermer, Gökhan Cüce, Hasan Ali İnal (176 - 182)

2- Endometrial Polip Ön Tanılı Hastalarda Histeroskopi Sonuçlarımız

Our hysteroscopy outcomes in patients with endometrial polyp

Hasan Terzi, Ahmet Kale, M.Akif Sargın (183 - 185)

3- İleri Yaşta Pelvik Organ Prolapsusu (POP) Ve Stres Üriner İnkontinans(SUİ) Birlikteliğinde Gerçekleştirdiğimiz 8 Adet Le Fort Kolpoklezis ve Transobturatuar Tape (TOT) Operasyonlarımızın Retrospektif İncelenmesi

Retrospective Analysis of 8 Le Fort Colpocleisis and Transobturatorary Tape (TOT) Application in Advanced Age Pelvic Organ Prolapsus (POP) and Stress Urinary Incontinence

Özge Kızılkale, Mustafa Eroğlu, Gazi Yıldırım, Murat Bakacak, M. Sühha Bostancı, Rukset Attar, Zeynep Bakacak, Cem Fıçıcıoğlu (186 - 189)

Derleme

Review

1- Kanser Kök Hücresi

Cancer Stem Cell

Şule Ayla , Gülperi Öktem, Gamze Tanrıverdi, Ayhan Bilir (190 - 196)

Olgu Sunumu

Case Report

1-Servikal İntraepitelyal Neoplazi Tip II (CIN II) Tanısı Sonrası 10. Yılda Ortaya Çıkan Vulvar İntraepitelyal Neoplazi Tip II (VIN II): Olgu Sunumu

Vulvar Intraepitelial Neoplasia Type'II (Vin'II) After 10 Years From Hysterectomy For Cervical Intraepitelial Neoplasia Type'II: A Case Report

M. Sühha Bostancı, Mustafa Eroğlu, Rukset Attar, Özge Kızılkale, Murat Bakacak, Gazi Yıldırım, Cem Fıçıcıoğlu (197 - 199)

2-Spontan Üçüz Bir Gebelikte Yapışık İkiz

Conjoined Twins In A Spontan Triplet Pregnancy

Sümeysra Nergiz, Baran Özhan Baykal, Özlem Altinkaya, Hasan Yüksel,
Mert Küçük, Selda Demircan Sezer (200 - 204)

3-İncebarsak Mezosunda RIA: Nadir Bir Olgu

Intrauterine Device In Small Bowel Mesenterium: A Rare Case Report

Zehra Nihal Dolgun, Rakhshanda Aslanova, Emrah Turhan, Niyazi Cenk Sayın (205 - 207)

4-Body Stalk Anomalisi : Olgu Sunumu

Body Stalk Anomaly : Case Report

Mesut Polat, Resul Arısoy, Emre Erdoğdu, Özgür Aydın Tosun, Resul Karakuş
Özgür Aydın Tosun, Oya Pekin, Ahmet Semih Tuğrul (208 - 210)

5-Postmenapozal Nadir Görülen Bir Over Tümörü: Endometrioid Kistadenofibrom (Olgu Sunumu)

A Rare Ovarian Tumor In Postmenopausal Period. Endometrioid Cystadenofibroma (Case Report)
Endometrioid Kistadenofibrom

Murat Bakacak, Özge Kızılkale, Rukset Attar, Gazi Yıldırım, M. Sühha Bostancı,
Elif Bağlam, Cem Fıçıcıoğlu (211 - 213)

PEDİATRİ

Pediatrics

Klinik Araştırma

Clinical Research

1- Prematüre Retinopatisi: Sıklık Azalıyor mu?

Retinopathy Of Prematurity: Is There A Decline In Incidence?

Murat Günay, Sevilay Topçuoğlu, Gökhan Çelik, Tuğba Gürsoy (214 - 220)

2- Erken Membran Rüptürünün Preterm Bebeklerde Morbidite ve Mortalite Üzerine Etkisinin Araştırılması

Effect of Premature Rupture of Membranes on Morbidity and Mortality of Preterm Preterm Infants

Leyla D. Kolsuz, Bilge Demirel ,Tuğba Gürsoy, Güner Karatekin, Fahri Ovalı (221 - 226)

Derleme

Review

1-İskelet Displazilerine Yaklaşım ve Tanımları

Approach to Skeletal Dysplasias and Definitions

Hatip Aydın, Sarenur Yılmaz (227 - 232)

PEDİATRİK CERRAHİ

Pediatric Surgery

Klinik Araştırma

Clinical Research

1- Özofagus Atrezilerinde Yoğun Bakım Olanaklarının Sağ Kalım Üzerine Etkisi

The Impact Of Intensive Care Conditions On The Survival Rates In Cases With Esophageal Atresia.

Dolunay Alver, Ayşenur Cerrah Celayir, Oktav Bosnalı, Serdar Moralıoğlu (233 - 241)

Normozoospermik ve Oligozoospermik Erkeklerde Dondurma Çözdürme İşleminin Sperm DNA Kondensasyonuna Etkisi

Emine Aksoy¹, Alanur Menekşe Güven¹, Müşerref Sultan Mermer¹,
Gökhan Cüce², Hasan Ali İnal¹

¹Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Merkezi, Konya

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya

ÖZET:

Amaç: Sperm kriyoprezervasyonu yardımcı üreme tedavilerinde sık kullanılan bir yöntemdir. Dondurma çözme sonrası spermilerin en az zarar görmesi hedefdir. Çalışmamızda; sperm dondurma çözme işlemi sonrası sperm DNA kondensasyonunda değişim olup olmadığını incelemek, varsa bu değişimin azalan motilite ile korelasyonu olup olmadığını belirlemek, ayrıca semeni raw hali veya yıkama sonrası dondurmanın motilite, morfoloji ve DNA kondensasyonu üzerine etkisi olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Hastanemiz Tüp Bebek Ünitesine başvuran hastalardan 15 normozoospermili ve 15 oligozoospermili hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Hastaların semeninde hem raw haline, hem de gradient metodu ile yıkanmış numuneye motilite, morfoloji ve DNA kondensasyon değerlendirmeleri yapılmıştır. Daha sonra Sperm Cryoprotect II solusyonu ile örneklerimize dondurma işlemi yapılmıştır. 15 gün sonra spermier çözündürülüp aynı parametrelerde tekrar çalışılmıştır.

Bulgular: Normozoospermik ve oligozoospermik gruplarda yıkama işlemi raw spermilere göre anlamlı derecede progresif motiliteyi arttırmıştır. Kondensasyon ve morfoloji değerleri açısından normozoospermik ve oligozoospermik gruplarda herhangi bir farklılık bulunmamıştır. Dondurma işlemi; raw spermierde ve yıkama sonrası spermierde, hem normozoospermik hem de oligozoospermik gruplarda progresif motiliteyi anlamlı derecede azaltmış, kondensasyon ve morfolojiye anlamlı bir etkisi olmamıştır.

İletişim Bilgileri:

Sorumlu Yazar: Uzm.Dr. Emine Aksoy

Yazışma Adresi: Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Merkezi, Konya – Türkiye

Tel: 0 216 3910680

Email: emineaksoydr@yahoo.com.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 15.04.2013

Makalenin Kabul Tarihi: 30.08.2013

Yorum: Sperm dondurma çözme sonrası motiliteyi daha iyi koruyabilmek için yıkanmış spermier dondurulmalıdır. Dondurma çözme sonrası sperm DNA kondensasyonunda literatürdeki tersine değişim olmaması bizce anlamlıdır.

Anahtar Kelimeler: Sperm, Dondurma, Kondensasyon

The effects of freezing and thawing process on sperm DNA condensation in oligozoospermic men and normal controls

ABSTRACT

Objective: Sperm cryopreservation is a commonly used method in assisted reproductive treatments. In this process, during freezing and thawing, handling of specimens is crucial to preserve the viability. In this study, we aimed to evaluate the changes in the sperm concentration and to determine the correlation between motility, morphology, and DNA condensation parameters and decreased motility during freezing and thawing. Our secondary aim was to reveal the potential effects of freezing on the semen parameters in raw or washed state.

Methods: 15 oligozoospermic patients with 15 controls with normal sperm parameters were recruited to study in Konya Education and Research Hospital IVF Clinic, Turkey. Motility, morphology, and DNA condensation were analyzed in both raw and washed sperm samples by gradient method. Sperm cryoprotect II solution was used to freeze the samples. After 15 days all samples were thawed and the same parameters were studied afterwards.

Results: Compared with raw samples, washing increased the progressive motility in both groups. Condensation and morphologic parameters were not significantly different. Freezing process in raw specimens decreases the progressive motility

in both groups. However, no significant effect was observed on condensation and morphology.

Conclusion: *To protect the motility after thawing, washed sperms could be a better option during freezing process. Interestingly, in our study group, we failed to demonstrate any significant effect on DNA condensation in both groups.*

Keywords: *Sperm, freeze, condensation*

GİRİŞ

Sperm dondurma-çözdürme (kriyoprezervasyon) işlemi yardımcı üreme tedavilerinde sık kullanılan bir yöntemdir. Radyoterapi sonrası, kemoterapi sonrası, bazı kanserlere bağlı ve invaziv cerrahi sonucu ejakulatuvar fonksiyon bozukluğu ile testiküler yetmezlik oluşabilir. Bu gibi durumlar sonrası çiftlere çocuk sahibi olma konusunda yardımcı olabilecek tek ispatlanmış metot semen kriyoprezervasyonudur (1). Kriyoprezervasyon işleminde spermier kriyoprotektan kullanılarak dondurulup, -196 °C sıvı azot içinde yıllarca saklanabilir. Daha sonra çözdürme işlemi sonrası spermier intrauterin inseminasyon (IUI), invitro fertilizasyon (IVF) ya da intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) işlemi için kullanılabilir. Kriyoprezervasyon sırasında oluşan fiziksel ve kimyasal stres; spermierin membran lipid yapısını, sperm hareketliliğini, canlılığını ve akrozom durumunu olumsuz etkiler. Tüm bu değişimlerin sonucunda spermierin fertilizasyon kabiliyeti azalır. İnsan spermier için dondurma hasar mekanizmaları birçok etkene bağlıdır. Dondurma ve çözme sırasında birçok hasar oluşabilir: termal şok, hücre içi buz kristalleri oluşumu, hücrel dehidrasyon oluşumu, tuzların yoğunluğunda artış, oksidatif stres ve ozmotik şok (2). Kriyoprezervasyon işleminde öncelikli hedef spermier dondurma ve çözmenin zararlı etkilerinden korumaktır. Sperm kriyoprezervasyonu sonrasında çözülen örnek ile taze örnek arasındaki en belirgin farklılık kriyoprezervasyon sonrasında motilitenin azalmasıdır. Özellikle şiddetli oligospermi olgularında bu durum daha da belirgindir. Bu nedenle kriyoprezervasyon tekniklerindeki çalışmalar motilite ve canlılık oranlarını arttırmaya yöneliktir. Dondurma ve çözdürme sonrası

sperm motilite oranı en az % 50 üzeri korunmalıdır. Dondurma çözdürme sonrası spermde şiddetli morfolojik anomalilerin daha yüksek olduğu görülmüştür. Fertil bireylerde semen kriyoprezervasyonu ve çözülmesi sonrasında normal yapılarda azalma olduğu, büyük başlı spermierin oranının arttığı ancak boyun bölgesi hasarlarında ise düşüş olduğu belirtilmiştir. Sperm yıkama işlemi sonrası dondurulan örneklerde ise normal yapıların azaldığı, amorf baş ve büyük başlı yapıların arttığı boyun bölgesi kusurlarında ise azalma olduğu tespit edilmiştir. İnfertil erkeklerde ise hem semen hem de hazırlanan spermierin kriyoprezervasyonu sonrasında, fertil erkeklerle oranla normal morfolojiye sahip sperm yüzdesinde daha yüksek oranlarda düşüş olmuştur. (3,4,5)

Spermatozoa nükleer kondansasyonu oluşurken DNA yapısındaki histonlar yerini protaminlere bırakır. Böylece kromatin yoğunlaşır, spermatozoa DNA'sı daha sağlam olur ve sabitliği sağlanarak mutajenlerden korunur. Sperm DNA kondensasyondaki bozulma IVF uygulamalarında, ICSI işlemlerinde başarıyı olumsuz etkiler (6,7,8). Bazı çalışmalar kriyoprezervasyonun sperm DNA hasarına yol açtığını belirtmektedir. (1) DNA hasarının temelinde oksidatif stres pozitif bir etken olarak görülmüş, reaktif oksijen radikalleri ise düşük semen kalitesi ile ilişkili olarak bulunmuştur. Bazı çalışmalar ise sperm DNA'sının dondurma çözdürme işleminden etkilenmediğini yönündedir. (9,10) Sperm DNA kromatinini araştıran birçok yöntem vardır. Tüm bu testler histon ile bağlanan anilin blue veya nükleik asit ile bağlanan acridin orange, cromomycin boyalarını kullanırlar. Daha sonra flow sitometrisi ile histolojik olarak değerlendirilirler. (11) Bu çalışmanın amacı semen ve hazırlanmış spermier için; dondurma çözme işlemi sonrası sperm DNA kondensasyonunda değişim olup olmadığını incelemek, varsa bu değişimin azalan motilite ile ilişkisi olup olmadığını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

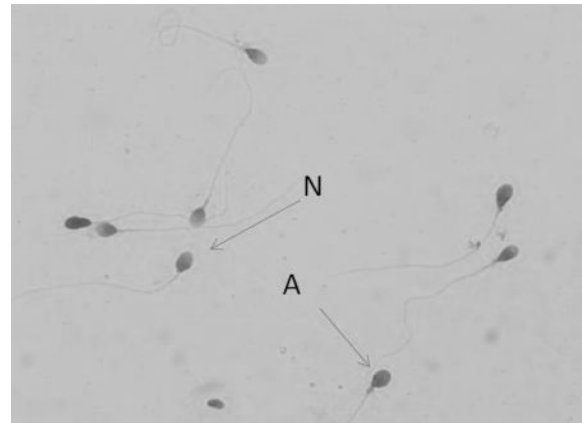
Bu çalışmada Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tüp Bebek Merkezine başvuran hastalardan 15 normozoospermili ve 15 oligozoospermili hasta çalışma kapsamına

alınmıştır. Çalışmanın etik kurul onayı Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınmıştır. Hastaların 3 günlük cinsel perhiz süresini takiben masturbasyonla steril kaba alınan semenleri likefaksiyon süresini takiben semen analizi için değerlendirmeye alındı. Volüm, renk, vizkosite değerlendirmesi yapıldıktan sonra makler kamerasına damlatılan numune ışık mikroskobunda sperm sayımı ve motilite için değerlendirildi. Morfoloji değerlendirmesi için hazır diff-quick boyası; DNA kondensasyon değerlendirmesi için hazırladığımız anilin blue boyası kullanıldı. Hazırladığımız preparatlar metil alkolde 15 dakika fiske edildikten sonra 35 dakika anilin blue boyası ile boyanıp birkaç kez % 95'lik etil alkole batırılıp kurumaya bırakıldı. Hazırladığımız preparatta 200 sperm hücresi değerlendirildi. Daha sonra numuneye; % 0,5 human serum albumin ilave edilmiş sperm hazırlama medyumumu Sil-Select Plus (FertiPro, Belgium) ile gradient metodu işlemi yapılarak, HEPES bazlı Fercicult Flushing (FertiPro, Belgium) medyumumu ile yıkandı. Hazırlanmış spermelere motilite, morfoloji ve DNA kondensasyon değerlendirmesi yapıldı. Motilite değerlendirmesi için spermeler; progresif motil (PM), nonprogresif motil (NPM) ve İmmotil (IM) sperm olmak üzere üç grupta değerlendirildi. Değerlendirmeler WHO 2010 ilkelerine göre yapıldı. Daha sonra taze semene ve hazırlanmış spermelere sıvı azot içinde saklanmak üzere hızlı dondurma (freezing) işlemi yapıldı. Çalışmamızda dondurma için optimize edilmiş düşük konsantrasyonda gliserol içeren Sperm Cryoprotect II (Biocare-Nidacon, Italy) solusyonu kullanıldı. Dondurma işlemi için hazırlanmış spermeler az miktarda yıkama medyumumu içinde süspanse edildi. 3/1 oranında sperm cryo protec II ilave edilip karıştırıldı. Straw sperm süspansiyonu ile doldurulup kapatıldı. 1 saat buzdolabında bekletilen strawlar yatay bir şekilde 30 dakika sıvı nitrojenin yaklaşık 1 cm üzerinde nitrojen gazında tutuldu ve daha sonra strawlar hızlı bir şekilde sıvı nitrojene bırakılıp depolandı.15 gün sonra numuneler çözündürüldü. Çözme yönteminde straw tanktan çıkarıp 30 saniye 37 derecede bekletildi. Strawı kurularıp üst ucunu keserek 5 ml yıkama medyumumu içinde karıştırıp 10 dak. 500 g'de santrifüj edip

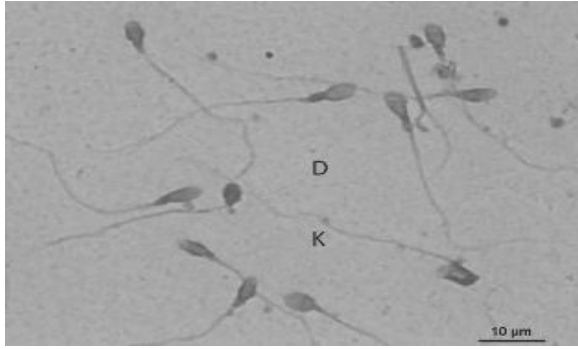
pelleti alındı. Daha sonra sperm motilitesi, morfolojisi ve DNA kondensasyonu için değerlendirme yapıldı. Bu çalışmanın istatistiksel analizi SPSS for Windows 15.0 programında yapıldı. Gruplar arasındaki farklılıkları belirlemek için One Way Anova Testi kullanıldı. Hangi gruplar arasındaki fark olduğunu bulmak içinse Tukey Testi ile değerlendirildi. P < 0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı bulundu

BULGULAR

WHO 2010 sperm değerlendirme kriterlerine göre motilite değerlendirmesi yapıldı. Her bir grup için sperm progresif motilite ortalaması tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmamızın sonucuna göre normozoospermik (Grup 1,Grup 2) ve oligozoospermik gruplarda (Grup 5, Grup 6) yıkama işlemi taze spermelere göre anlamlı derecede progresif motiliteyi arttırmıştır. Dondurma işlemi; taze spermelerde (Grup 3,Grup 7) ve yıkama sonrası spermelerde(Grup 4, Grup 8), hem normozoospermik hem de oligozoospermik gruplarda progresif motiliteyi anlamlı derecede azaltmıştır. Bu istatistiksel olarak anlamlıdır. Diff-quick boyası ile boyanmış spermelerde net bir şekilde sperm morfoloji değerlendirme yapıldı. WHO 2010 sperm değerlendirme kriterlerine göre 200 sperm hücresinde % 5 ve üzeri olanlar normal morfolojili, %5 altı olanlar anormal morfolojili sperm kabul edildi. (Şekil 1) Hem normozoospermi hem de oligozoospermi gruplarında dondurup çözme sonrası sperm normal morfolojisinde hafif bir azalma görülmüş fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.



Şekil 1: Diffquick boyası ile boyanmış spermeler (N: normal morfoloji, A: anormal morfoloji) FMBx 330



Şekil 2: Diffquick boyası ile boyanmış spermler (N: normal morfoloji, A: anormal morfoloji) FMBx 330

Anilin blue ile boyanmış preparatlarda sperm başında akrozom çekirdek oranı 2/3 oranında ve net bir şekilde (açık-koyu renk) değerlendirilebiliyorsa sperm DNA'sının kondanse olduğu söylenebilir. Dekondanse DNA'ya sahip spermde ise baş tamamen boyayı almıştır ya da 2/3 akrozom çekirdek oranı görülemiyordur (Şekil 2). Buna göre 200 sperm hücresinde yaptığımız değerlendirmede normozoospermik grupta sperm DNA kondensasyonu % 22,2 ve üzeri iken oligozoospermik grupta sperm DNA kondensasyonu % 14,2 ve altı değerde çıkmıştır. Dondurma sonrası DNA kondensasyonunda tüm gruplar için istatistiksel olarak fark bulunamamıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Semen Kalite Değerleri

	PM	K	M
	Ortalama +SE	Ortalama +SE	Ortalama +SE
Grup1 (n=15)	40,5 ± 4,04 -b	23,7± 2,82-a	4,86± 0,55-a
Grup2 (n=15)	64,6 ± 7,63 -a	24,0± 2,75-a	4,33± 0,72-a
Grup3 (n=15)	6,93 ± 2,01 -c	22,4± 2,64-ab	3,80± 0,47-ab
Grup4 (n=15)	7,93 ± 1,46 -c	22,2± 2,55-ab	3,80± 0,55-ab
Grup5 (n=15)	28,8 ± 4,25 -b	13,0± 1,38-c	2,13± 0,29-bc
Grup6 (n=15)	37,7 ± 8,80 -b	14,2± 1,88-bc	2,13± 0,42-bc
Grup7 (n=15)	6,00 ± 0,37 -c	12,2± 1,44-c	1,66± 0,23c
Grup8 (n=15)	2,73 ± 1,56 -c	12,4± 1,72-c	1,86± 0,29-bc

Aynı sütunda farklı harfler birbirinden istatistiksel olarak anlamlı farkı $P < 0,05$, 2 harf taşıyan sütunlarda ise birbirine benzer grupları ifade etmektedir ($P > 0,05$). PM: Progressif Motilite, K: Kondensasyon, M: Morfoloji, SE: Standart Hata

Grup 1: Normozoospermik taze numune
Grup 2: Normozoospermik yıkanmış numune

Grup 3: Normozoospermik dondurma sonrası taze numune
Grup 4: Normozoospermik dondurma sonrası yıkanmış numune
Grup 5: Oligozoospermik taze numune
Grup 6: Oligozoospermik yıkanmış numune
Grup 7: Oligozoospermik dondurma sonrası taze numune
Grup 8: Oligozoospermik dondurma sonrası yıkanmış numune

TARTIŞMA

Sperm kriyoprezervasyonu yardımıyla üreme alanında erkek fertilitésinin korunmasında önemli bir yere sahiptir. Dondurma çözme işlemi sırasında oluşan dondurma hasarını en aza indirmek için optimalizasyon gereklidir. Bunlar; dondurmadan önce sperm kalitesini geliştirme, sperm seçimi, optimal kriyoprotektanların kullanılması ve uygun çözme tekniklerinin uygulanması şeklinde sıralanabilir (12). Taze ve yıkanmış spermlerin kriyoprezervasyonu sırasında katalaz ilavesi ile sperm hareketliliği, canlılığı ve DNA bütünlüğü artırılabilir (13). Yıldız ve ekibi yaptıkları bir çalışmada fare spermlerinin dondurulmasının nükleer DNA bütünlüğüne, IVF ve invitro embriyo gelişimine etkilerini incelemişler. Gliserol içeriği yüksek kriyoprotektanla yaptıkları dondurmada sperm DNA bütünlüğünün korunduğunu görmüşler (9). Gliserol içerikli kriyoprotektan kullandığımız çalışmamız, literatür bilgisiyle uyumludur. Ozkavukcu ve ekibinin yaptıkları bir çalışmada kriyoprezervasyonun insan sperminin ultrastrüktürel morfolojisi ve sperm parametrelerine etkisini araştırmışlar. Dondurma çözme sonrası sperm motilitesinde ve morfolojisinde önemli azalma görmüşler. Özellikle zararlı etkilerin sperm plasmalemma, akrozom ve kuyruk kısmında olduğunu görmüşler (14). Nallella ve ekibinin farklı kriyoprezervasyon tekniklerini ve kriyoprotektanları karşılaştırdığı bir çalışmada çözme işlemi sonrasında tüm gruplarda % 50'ye yakın motilite kaybı olduğunu gözlemiştir (15). Sperm kromatin yapısının bütünlüğü fertilizasyon için çok önemlidir. Fortunato ve ekibi dondurulmuş çözdürülmüş spermlerde anilin blue boyası ile nükleer DNA yapısını incelediklerinde oligospermili hastalarda sperm DNA hasarının ve şiddetli morfolojik anomalilerin daha yüksek olduğunu görmüşler. Özellikle 90 gün ve üzeri dondurma süresinde, kromatin decondensas-

yonunun daha çok arttığı sonucunu bulmuşlar (4). Oligoastenoteratospermili hastalarda DFI (DNA fragmentasyon indeksi) oranı fertil erkeklere göre daha yüksek olup, fertilizasyon oranı anlamlı oranda düşüktür (16). Kalthur ve ekibi teratospermili 44 hastada DNA integritesi üzerine kriyonun etkisini incelemişler. Teratospermili hastalarda dondurma çözme sonrası DNA hasarının üç kat daha fazla olduğunu ve anormal morfolojili spermilerin kriyo hasarına daha yatkın olduklarını görmüşler (17). Ahmad ve ekibi fertil ve infertil hastalarda dondurmanın sperm DNA bütünlüğü üzerine etkilerini araştırmak için bütün örnekleri swim-up ve percoll dansite gradient metodu ile hazırlayıp dondurmuşlar. Çözdürme işlemi sonrası bütün örneklerde alkalın comet assay kullanılarak sperm DNA integritesini belirlemişler. Fertil hasta grubunda DNA bütünlüğü nonfertil gruba göre daha yüksek bulunmuş.

Percoll dansite gradient metodu ile hazırlanan spermelerde swim-up metodu ile hazırlanan spermelere oranla sperm kromozom hasarı daha az görülmüş(5). Nassira ve ekibinin yaptıkları bir çalışmada infertilite kliniğine başvuran 29-47 yaş arası 15 erkek hastadan alınan semen örneğinde kriyoprezervasyon öncesi ve sonrası gerçekleştirilen TUNEL(Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP Nick End Labeling) ve Oxy-DNA analizleri ile DNA fragmentasyonu ve DNA oksidasyonu incelenerek, insan semeninin sıvı nitrojen ile kriyoprezervasyonunun sperm motilitesi, canlılığı ve DNA bütünlüğü üzerindeki etkilerini araştırmışlar. Azoospermili ve ciddi oligozoospermili hastalar çalışma dışında bırakılmış. Likefiye semen örnekleri %15 gliserol içeren Sperm Freeze'in kullanıldığı standart protokol ile dondurulmuş. Minimum kriyoprezervasyon süresi 7 gün olarak belirlenmiş. Kriyoprezervasyon sonrası semen örnekleri 15 dakika oda sıcaklığında çözdürülmüş ve hızlıca örnekler motilite, canlılık ve DNA fragmentasyonu ve oksidasyonu açısından analiz edilmiş. Çalışma grubunda 5 olguda normal semen analizi elde edilirken 10 olguda anormal semen analizi elde edilmiş. Kriyoprezervasyon sonrası sperm motilite ve canlılığında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmış. DNA fragmentasyonu bakımından kriyop-

rezervasyon öncesi anormal grupta normal gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yükseklik izlenirken, çözünme sonrası bu anlamlı fark ortadan kaybolmuş. Çalışma grubunda kriyoprezervasyon sonrası fragmente DNA'ya sahip hücre oranı artmış. Kriyoprezervasyon öncesi ve sonrası 8-oksoguanin değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiş. Çalışma grubunda DNA oksidasyonu gösteren sperm oranı kriyoprezervasyon sonrası istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiş. Bu çalışma kriyoprezervasyonun sperm DNA'sı üzerinde DNA fragmentasyonu ve oksidasyonuna yol açtığını göstermekle birlikte, kriyoprezervasyon sonrası, çalışma grubunda hem DNA fragmentasyonunda hem de oksidasyonunda anlamlı artış izlenirken, normal ve anormal semen grupları arasında sadece DNA fragmentasyonu, anlamlı fark göstermiştir. Kriyoprezervasyon, yardımcı üreme tekniklerinde faydalı bir araç olmasına rağmen sperm kompetansı üzerinde olumsuz etkilere sahiptir sonucunu bulmuşlar (1). Ngamwuttiwong ve ekibi sperm kromatini üzerine kriyo hasarını göstermek için yaptıkları çalışmada; sperm motilitesi, viabilitesi, morfolojisi ve kromatin integritesini incelemişler. Çözme sonrası bu parametrelerde anlamlı azalma olmuş. Sadece normal morfolojili sperm sayısında farklılık görülmemiş (18).

Somsin ve ekibi spermleri dondurup sperm DNA integritesi üzerine dondurmanın etkisini sıvı nitrojen ve bilgisayar programlı dondurma yöntemi ile araştırmışlar. Her iki yöntemde de dondurma çözme sonrası sperm vitalitesi, morfolojisi, motilitesi ve DNA integritesi anlamlı olarak azalmış (169).

Eilish ve arkadaşları 40 hasta üzerinde comet assay ve tek hücreli gel elektroforezi kullanarak yaptıkları bir çalışmada, semen kriyoprezervasyonu ve sperm hazırlamasının motilite parametreleri ve DNA integritesine etkisini araştırmışlar. Dondurma öncesi ve sonrası taze spermlerle hazırlanmış spermleri incelediklerinde taze spermlerin dondurmanın zararlarına karşı daha dirençli olduğunu göstermişler (20). Yine Eilish ve arkadaşları fertil ve infertil erkeklerin ejakülat sperminde kriyoprezervasyon öncesi ve sonrası sperm morfolojisini, DNA bütünlüğünü değerlendirmişler. 17 fertil ve 40 infertil

erkek semeninde yaptıkları çalışmada fertil erkeklerde semende ve yıkanmış spermelerde dondurup çözme sonrası DNA bütünlüğünün etkilenmediğini görmüşler. İnfertil erkeklerin sperm DNA'sında ise dondurma-çözme sonrası anlamlı hasar olduğunu görmüşler. Ayrıca kriyoprezervasyonun fertil ve infertil erkeklerin semeninde ve hazırlanmış numunesinde sperm morfolojisi üzerinde zararlı etkisi olduğunu görmüşler (21).

Kromatin kondensasyonu dondurma hasarını değerlendirmede önemli bir parametredir. Hammadeh ve arkadaşları 20 fertil, 72 subfertil hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada; dondurma çözme işleminin sperm DNA kromatin stabilitesi, sperm morfolojik değişiklikleri ve membran bütünlüğü üzerine etkilerini araştırmışlar. Anilin blue boyası ile kromatin kondensasyonunu ve sperm morfolojisini incelemişler. Dondurma çözme işleminin sperm morfolojisini ve kromatin yapısını anlamlı olarak azattığını bulmuşlar. Buna bağlı olarak fertilizasyon oranının düştüğünü görmüşler (22). İnsan sperminde dondurup çözme sonrası kromatin değişimleri olmaktadır. Royere ve ekibi dondurma çözme sonrası sperm fertilizasyon kabiliyetinde ciddi kayıp ile kromatin değişimleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için yaptıkları bir çalışmada akridin orange boyası ve Feulgen-DNA boyası ile kantitatif mikrospektrofotometriyi kullanarak sperm nükleer değişimlerini incelemişler. Dondurup çözme sonrası sperm DNA hasarı ve buna bağlı olarak fertilizasyon yeteneğinde azalma olduğunu görmüşler (23). Çalışmamızda literatür bilgisiyle uyumlu olarak hem normozoospermili hemde oligozoospermili grupta yıkama sonrası progresif motilitenin arttığı görülmüştür. Dondurma işlemi hareketli sperm oranını azaltmaktadır. Ayrıca literatür bilgisinin tersi olarak dondurma çözme işlemi sonrası tüm gruplarda sperm morfolojisi ve DNA kondensasyonunda anlamlı bir değişim görülmemiştir.

SONUÇ

Yıkanmış spermelerde motilite artmaktadır. Dondurma işleminin motiliteye olan azaltıcı etkisini hafifletmek için, taze semen yerine yıkanmış spermelerin dondurulması ile moti-

lite daha iyi korunabilir. Dondurmadan önce sperm hazırlama metotları ile en iyi spermeleri elde edip, en ideal dondurma şartlarını sağlayıp uygun çözme tekniklerinin uygulanması sperm motilitesi, morfolojisi ve sperm DNA bütünlüğünün dondurma çözme işleminden en az zarar görmesine sebep olacaktır. Önerimiz, farklı dondurma teknikleri ve kriyoprotektanlar kullanarak, çok merkezli daha çok hasta katılımlı bir çalışma ile sperm DNA bütünlüğüne dondurmanın etkilerinin araştırılması yönündedir.

KAYNAKLAR

1. Nassira Zribi, B.Sc., Nozha Feki Chakroun, M.D., Henda El Euch, M.D., Jalel Gargouri, M.D., Ali Bahloul, M.D., and Leila Ammar Keskes, M.D. *Effects of cryopreservation on human sperm deoxyribonucleic acid integrity. Fertility and Sterility* 93(1), 2010;159-166
2. J.C. Martínez-Soto et al, *Assessment of two thawing processes of cryopreserved human sperm in pellets. Cryobiology Model 5G Page:1-6, 2011.*
3. Donnelly ET, Steele EK, McClure N, Lewis SE. *Assessment of DNA integrity and morphology of ejaculated spermatozoa from fertile and infertile men before and after cryopreservation. Hum Reprod.* 2001 Jun;16(6):1191-9.
4. Fortunato A, Leo R, Liguori F. *Effects of cryostorage on human sperm chromatin integrity. Zygote.* 2012 Mar 8:1-7.
5. Ahmad L, Jalali S, Shami SA, Akram Z, Batoool S, Kalsoom O. *Effects of cryopreservation on sperm DNA integrity in normospermic and four categories of infertile males. Syst Biol Reprod Med.* 2010 Feb;56(1):74-83.
6. Sakkas D, Mariethoz E, Manicardi G, Bizzaro D, Bianchi PG, Bianchi U. *Origin of DNA damage in ejaculated human spermatozoa. Reviews of Reproduction* 1999, 4:31-7.
7. Sakkas D, Urner F, Bizzaro D, Manicardi G, Bianchi U, Shoukir Y, Campana A: *Sperm nuclear DNA damage and altered chromatin structure: effect on fertilization and embryo development. Hum Reprod* 1998, 13:11-9.

8. Tomlinson MJ, Moffatt O, Manicardi GC, Bizzaro D, Afnan M, Sakkas D. Interrelationships between seminal parameters and sperm nuclear DNA damage before and after density gradient centrifugation: implications for assisted conception. *Hum Reprod* 2001, 16 (10): 2160-5
9. Yildiz C, Ottaviani P, Law N, Ayearst R, Liu L and McKerlie C. Effects of cryopreservation on sperm quality, nuclear DNA integrity, in vitro fertilization, and in vitro embryo development in the Mouse. *Reproduction*, March 1, 2007;133 pg585-595 .
10. Marlea DS, Tarozzi N, Nadalini M, and Borini A. Human Sperm Cryopreservation: Update on Techniques, Effect on DNA Integrity, and Implications for ART. *Advances Urology* 2012;Pg 12.
11. Gülekli R. Üreme Endokrinolojisi Teknikleri ve Cerrahisi, Üreme Tıbbi Derneği, 2008, Sayfa377.
12. Chen Y, Liu RZ. Cryopreservation of spermatozoa. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2007 Aug;13(8):734- 8.
13. Moubasher AE, El Din AM, Ali ME, El-Sherif WT, Gaber HD. Catalase improves motility, vitality and DNA integrity of cryopreserved human spermatozoa. *Andrologia*. 2012 May 16. doi: 10.1111/j.1439-0272.
14. Ozkavukcu S, Erdemli E, Isik A, Oztuna D, and Karahuseyinoglu S. Effects of cryopreservation on sperm parameters and ultrastructural morphology of human spermatozoa. *J Assist Reprod Genet*. 2008 August; 25(8): 403–411.
15. Nallella KP, Sharma RK, Allamaneni SS, Aziz N, Agarwal A. Cryopreservation of human spermatozoa: comparison of two cryopreservation methods and three cryoprotectants. *Fertil Steril*. 2004 Oct;82(4):913-8.
16. Chi HJ, Chung DY, Choi SY, Kim JH, Kim GY, Lee JS, Lee HS, Kim MH, Roh SI. Integrity of human sperm DNA assessed by the neutral comet assay and its relationship to semen parameters and clinical outcomes for the IVF-ET program. *Clin Exp Reprod Med*. 2011 Mar;38(1):10-7.
17. Kalthur G, Adiga SK, Upadhya D, Rao S, Kumar P. Effect of cryopreservation on sperm DNA integrity in patients with teratospermia. *Fertil Steril*. 2008 Jun;89(6):1723-7. Epub 2007 Oct 22.
18. Ngamwuttiwong T, Kunathikom S. Evaluation of cryoinjury of sperm chromatin according to liquid nitrogen vapour method. *J Med Assoc Thai* 2007; 90 (2): 224-8
19. Somsin Petyim M.D, Roungsin Chavaratana M.D, Somboon Kunathikom M.D, Pitak Laokirkkiat M.D, Japarath Prechapanich, M.D. Freezing Effect on Post-Thawed Sperm Characteristics Especially Sperm DNA Integrity Comparing between Liquid Nitrogen Vapour and Computerized Program Freezer. *Siriraj Medical Journal* vol: 59, NO:6, 2007
20. Eilish T Donnelly, Ph D, Neil McClure, MD, Sheena E.M Lewis, PhD. Cryopreservation of human semen and prepared sperm effects on motility parameters and DNA integrity. *Fertil Steril*. Nov; 76 (5) :892 -900. 2001
21. Eilish T Donnelly, E Kristine Steele, Neil McClure and Sheena EM Lewis. Assessment of DNA integrity and morphology of ejaculated spermatozoa from fertile and infertile men before and after cryopreservation. *Human Reproduction*, Volume 16, No: 6 .Pp. 1191-1199, 2001.
22. Hammadeh ME, Askari AS, Georg T, Rosenbaum P, Schmidt W. *Biol Reprod*. Effect of freeze-thawing procedure on chromatin stability, morphological alteration and membrane integrity of human spermatozoa in fertile and subfertile men. *Int J Androl*. 1999 Jun;22(3):155-62.
23. Royere D, Hamamah S, Nicolle JC and Lansac J. Chromatin alterations induced by freeze-thawing influence the fertilizing ability of human sperm. *International Journal of Andrology*, 1991.14: 328–332.

Endometrial Polip Ön Tanılı Hastalarda Histeroskopi Sonuçlarımız Hasan Terzi, Ahmet Kale, M.Akif Sargın

Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kocaeli

ÖZET:

Amaç: Endometrial polip öntanısı almış olgular-
da histeroskopi etkinliğinin retrospektif olarak
değerlendirilmesi

Materyal ve Metod: Kasım 2011 ve Şubat 2012
tarihleri arasında kliniğimizde görülen; preme-
nopozal ve postmenopozal 64 hasta retrospektif
olarak değerlendirildi. Endometrial kaviteyi de-
ğerlendirmek için transvajinal ultrasonografi ve
histeroskopi uygulandı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 49.4±8.78
yıl. 26 (%40.6) hastada endometrial polip, 14
(%21.9) hastada siklus düzensizliklerine bağlı en-
dometrial değişiklikler, 11 (%17.2) hastada at-
rofik endometrium, 6 (%9.4) hastada submüköz
myom, 5 (%7.8) hastada endometrial hiperplazi,
1 (%1.6) hastada endometrium adenokarsinomu,
1 (%1.6) hastada servikal polip saptandı.

Sonuç: Histeroskopi; premenopozal ve postme-
nopozal hastalarda endometrial patoloji tanısın-
da önemli bir yardımcı yöntemdir .

Anahtar kelimeler: polip, histeroskopi, ultraso-
nografi

İletişim Bilgileri:

Sorumlu Yazar: Dr. Mehmet Akif Sargın

Yazışma Adresi:

Tel: 0 505 350 82 59

E-mail: drmehmetakifsargin@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 15.03.2013

Makalenin Kabul Tarihi: 24.09.2013

GİRİŞ

Endometrial polip; endometrium yü-
zeyinden uterin kaviteye veya uzağa çıkıntı
gösteren çeşitli büyüklükteki tek veya çoğul
doku kitlesi için kullanılan bir terimdir. Büt-
tün yaş gruplarında görülebmesine rağmen
çoğunlukla 29-59 yaş aralığında görülür .

Boyutları 1-2 mm çaptan, bütün endo-
metrial kaviteyi dolduran büyüklüklere kadar

**Our hysteroscopy outcomes in patients with en-
dometrial polyp.**

ABSTRACT:

Objective: A retrospective evaluation of the effec-
tiveness of hysteroscopy in patients with a diag-
nosis of endometrial polyps

Methods: We conducted a retrospective study of
64 premenopausal and postmenopausal patients
seen at a Education and Research Hospital from
November 2011 to February 2012. Patients
underwent transvaginal ultrasonography and
hysteroscopy as part of endometrial cavity evalu-
ation.

Results: Mean gestational age of patients was
49.4±8.78 . Twenty six (%40.6) patients diagno-
sed as endometrial polyp , 14 (%21.9) patients
endometrial disorders, 11 (%17.2) diagnosed as
atrophic endometrium, 6 (%9.4) patients diagno-
sed as submucous myoma , 5 (%7.8) patients
diagnosed as endometrial hyperplasia, 1 (%1.6)
patients diagnosed as endometrial adenocarci-
noma; 1 (%1.6) patients diagnosed as cervical
polyp at hysteroscopy.

Conclusion: Hysteroscopy is today a valuable
tool in diagnosis of endometrial pathology in pre-
menopausal and postmenopausal patients.

Keywords: polyps, hysteroscopy, ultrasonography

olabilir. Polipler sıklıkla fundus bölgesinden
kaynaklanıp, aşağı doğru uzanır. Nadiren en-
dometrial polipler servikal kanal dışına çıkabi-
bilir. Malign transformasyon göstermesi na-
dirdir (1). Endometrial polipleri olan hastalar
menoraji, intermenstrual veya premenstrual
kanamalarla başvurabilirler. Transvajinal ult-
rasonografi endometrial patolojilerin değer-
lendirmesinde noninvaziv ve güvenilir bir
tanı yöntemi olarak bilinmektedir. Jinekoloji

kliriklerinde en fazla kullanılan görüntüleme yöntemidir (2,3). Histeroskopi endometrial polip, submüköz myom, uterin anomali ve sineşilerin cerrahi tedavisinde güvenle kullanılan bir yöntemdir (4). Transvajinal ultrasonografinin (TVUSG) kanama anomalileri olan hastalarda ön tanı amacıyla kullanılması tavsiye edilirken, histeroskopinin tanımı doğrulamak için kullanılması önerilmiştir (5, 6). Çalışmamızda TVUSG ile endometrial polip öntanısı almış ve ardından histeroskopi uygulanmış olgular değerlendirilip, patolojik sonuçlar analiz edilerek; histeroskopinin endometrial patolojileri saptamadaki etkinliğini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM VE GEREÇ

Kasım 2011 ve Şubat 2012 tarihleri arasında hastanemizin kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine; anormal uterin kanama ve postmenopozal kanama şikayeti ile başvuran hastalar jinekolojik muayene sonrası transvajinal ultrasonografi ile değerlendirildi. TVUSG , voluson 730 pro (GE) marka 4-8 Mhz transvajinal probu kullanılarak yapıldı. Endometrium oblik ve transvers planda değerlendirildi. Transvajinal ultrasonografide; endometrial kalınlık artışıyla beraber normal endometrial ekojeniteden daha ekojen ve endometriyum-myometriyum birleşim çizgisini aşmayan fokal kalınlaşma tespit edilen hastalara endometrial polip ön tanısı ile histeroskopi planlandı. Endometrial polip düşünülen hastalara siklusün 6-12. günleri arasında histeroskopi yapıldı. Histeroskopide 5.5 mm rijit Storz (Germany) aleti kullanıldı ve uterin distansiyon %0.9 NaCl sürekli akım ile sağlandı. Servikal kanal, tüm kavite ve her iki tubal ostium görülmesi yeterli histeroskopi bulgusu olarak kabul edildi.

Rezeksiyon uygulanan materyallerin tümü patolojik inceleme için gönderildi. Operasyonlar genel ve lokal anestezi altında gerçekleştirildi. Endometrial polip ön tanısı almış premenopoz (n:26) ve postmenopoz (n:38) toplam 64 hasta retrospektif olarak analiz edildi. SPSS programı kullanıldı, veriler ortalama \pm SD (\pm standart deviasyon) ve yüzdeler şeklinde belirtildi.

BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 49.4 ± 8.78 yıl. Operatif histeroskopi ile kavite içinde yer kaplayan lezyonlar bipolar elektrokoter kullanılarak rezeke edildi ve patolojik incelemeye yollandı. Kavitede lezyon saptanmayan vakalara endometrial örnekleme yapılarak işleme son verildi. Histeroskopi sırasında 2 hastaya perforasyon şüphesiyle diagnostik laparoskopisi uygulandı. Eş zamanlı yapılan laparoskopide 1 hastada perforasyon tespit edilerek, koter ile kanama kontrolü sağlandı; diğer hastada kanama izlenmedi ve ek bir uygulama yapılmadı. 1 hastanın serviksinde tenekulum ile tutulan alanda kanama olması sebebiyle postoperatif suture edildi. Histopatolojik sonuçların dağılımı (tablo 1); 26 (%40.6) hastada endometrial polip, 14 (%21.9) hastada siklus düzensizliklerine bağlı endometrial değişiklikler, 11 (%17.2) hastada atrofik endometrium, 6 (%9.4) hastada submüköz myom, 5 (%7.8) hastada endometrial hiperplazi, 1 (%1.6) hastada endometrium adenokarsinomu, , 1 (%1.6) hastada servikal polip saptandı

Tablo 1: Histopatolojik sonuçların dağılımı

Histopatolojik Tanı	N (%)
Endometrial polip	26 (%40.6)
Siklus düzensizlikleine bağlı Endometrial değişiklikler	14 (%21.9)
Atrofik Endometrium	11 (%17.2)
Submüköz myom	6 (%9.4)
Endometrial hiperplazi	5 (%7.8)
Endometrium Adenokarsinomu	1 (%1.6)
Servikal polip	1 (%1.6)

TARTIŞMA

Endometrial polip bulunan hastaların %70 den fazlası menoraji veya metrorajiden yakınıdır (7). Çalışmamıza anormal uterin kanama ve postmenopoz kanama nedeni ile başvuran 26 premenopoz, 38 postmenopoz toplam 64 hasta dahil edildi. Poliplerde maligniteye dönüşüm riski düşüktür. Artan yaş, hipertansiyon, tamoksifen kullanımı ve polibin 1.5 cm'den büyük olması bu riski artırır (8). Çalışmamızda endometrial polip ön tanısı ile histeroskopi yaptığımız postmenopozal dönemdeki

1 (%1.6) hastada endometrium adenokarsinomu tespit edildi. Çalışmalarda transvajinal ultrasonografinin endometrial patolojileri tanımadaki sensitivitesi %54, spesivitesi %90, pozitif prediktif değeri %79,5 olarak belirtilmiştir (2,9). Çalışmamızda anormal uterin kanama ve postmenopozal kanama nedeni ile başvuran ve transvajinal ultrasonografi yapılarak, ultrasonografide; endometrial kalınlık artışıyla beraber normal endometrial ekojeniteden daha ekojen ve endometriyum-myo-metriyum birleşim çizgisini aşmayan fokal kalınlaşma tespit edilen hastalara endometrial polip ön tanısıyla histeroskopi yapıldı. Histeroskopi ile alınan materyaller patolojiye yollandı. Histopatoloji sonuçlarında 26 (%40.6) hastada polip tespit edildi. 25 (%39) hastada patoloji saptanmadı. Endometrial patoloji için pozitif prediktif değer %61 bulundu. Histeroskopi günümüzde gelişen aletlerle beraber kolay ve düşük komplikasyon oranı ile güvenli bir şekilde kullanılmaktadır. Köken ve arkadaşları çalışmalarında histeroskopinin endometrial patolojileri tanımadaki sensitivitesi %96.4, spesivitesi %89.2, pozitif prediktif değeri %88.3, negatif prediktif değeri %96.7 olarak saptamışlardır (10-11).

Kılınç ve arkadaşlarının çalışmalarında; histeroskopinin endometrial patolojileri değerlendirilmesindeki etkinliğine bakıldığında, patolojinin endometrial polip tanısı koyduğu 69 olgunun histeroskopide 59'u (%55,6) aynı şekilde tanı almış ve testin duyarlılığı %85,51 olarak, özgüllüğü %67,57 olarak saptanmıştır. Pozitif prediktif değeri %83,10 ve negatif prediktif değeri ise %71,43 olarak tespit edilmiştir (12). Çalışmamızda, histeroskopinin endometrial patolojileri saptamadaki sensitivitesi %87, spesivitesi %96, pozitif prediktif değeri %97.5 ve negatif prediktif değeri %81 saptandı. Sonuç olarak histeroskopi; uterin kavitenin direkt gözlemlenmesi, endometrial polip tanısının konması ve rezeksiyonu için kullanılabilen, kullanım sıklığı giderek artan bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Kupfer MC, Schiler VL, Hansen G. Transvaginal sonographic evaluation of endometrial polyps. *J Ultrasound Med* 1994; 13:535-39.
2. Arslan S, Yüksel K, Samay ÖG, , et al. Offi-

ce hysteroscopy versus transvaginal ultrasonography in the evaluation of patients with excessive uterine bleeding. *Gynecol Obstet Reprod Med* 2001;7:36-40.

3. Şimşek T, Üner M, Karaveli Ş, et al. Endometrial patolojilerin değerlendirilmesinde diagnostik histeroskopi ve sonografik endometrial kalınlığın değeri. *T Klin J Gynecol Obst* 1999; 9: 272-75.

4. Bakour SH, Jones SE, O'Donovan P. Ambulatory hysteroscopy: evidence-based guide to diagnosis and therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2006; 20: 953-75

5. Gimpelson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. A review of 276 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158: 489-92.

6. Cacciatore B, Ramsay T, Lehtovirta P, et al. Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 413-16.

7. Preutthipan S, Herabutya Y. Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril* 2005; 83: 705.

8. Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida PG, et al. Endometrial polyps: prevalence, detection and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21: 180.

9. Özyürek EŞ, Tanrikulu İ, Kaya T, et al. Endometrial polip ön tanılı olgularda histeroskopi sonuçları (79 olgu). *Uzmanlık Sonrası Eğitim ve Güncel Gelişmeler Dergisi* 2006;3(3):187-90.

10. Mercorio F, De Simone R, Landi P, Sarchianaki A, et al. Oral dexketoprofen for pain treatment during diagnostic hysteroscopy in postmenopausal women. *Maturitas* 2002; 43:227-81.

11. Köken NG, Coşar E, Kır FŞ, et al. Endometrial Patolojilerin Değerlendirilmesinde Transvajinal Ultrasonografi ve Histeroskopinin Yeri. *The Medical Journal of Kocatepe* 2008; 9: 1-4.

12. Kılınç H, Cengiz H, Kaya C, et al. Endometrial patolojilerin değerlendirilmesinde transvajinal ultrasonografi ile ofis histeroskopinin karşılaştırılması. *Yeni Tıp Dergisi* 2012; 29: 23-26.

İleri Yaşta Pelvik Organ Prolapsusu (POP) Ve Stres Üriner İnkontinans(SUI) Birlikteliğinde Gerçekleştirdiğimiz 8 Adet Le Fort Kolpoklezi ve Transobturatuar Tape (TOT) Operasyonlarımızın Retrospektif İncelenmesi

Özge Kızılkale¹, Mustafa Eroğlu², Gazi Yıldırım¹, Murat Bakacak³,
M. Sühha Bostancı⁴, Rukset Attar¹, Zeynep Bakacak⁵, Cem Fıçıcıoğlu¹

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.,

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

³Kahramanmaraş Şehir Devlet Hastanesi, ⁴Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., ⁵Serbest Hekim.

ÖZET:

Amaç: İleri yaşta, fiziksel kondisyonları düşük, anestezinin riskli olduğu POP+SUI tanılı hastalarda Le Fort Kolpoklezi + TOT operasyonlarının etkili, postoperatif mortalite ve morbiditesi düşük, gerekirse lokal anestezi ile yapılabilecek güvenilir bir prosedür olduğunun gösterilmesi.

Materyal Ve Metodlar: Son 3 yıl içinde Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran ve POP+SUI tanısıyla Le Fort Kolpoklezi + TOT operasyonu yapılan 8 hastamız retrospektif incelendi.

Bulgular: Kliniğimize başvuran bu hastaların ortalama yaşı 82,8 idi. Hepsinin muayenesinde ileri derecede pelvik organ prolapsusu izlendi. Stres testte hepsinde idrar kaçağı mevcut idi. Hastalarımızın hiçbirinin aktif bir cinsel yaşamı ve cinsel yaşam beklentisi yoktu. Tüm hastalarımızda hipertansiyon, 3 hastamızda diyabet, 2 hastamızda geçirilmiş serebrovasküler hastalık hikayesi, 1 hastamızda KOAH ve 1 hastamızda da idiyomatik akciğer ödemi mevcut idi. Tüm hastalar operasyon öncesi ilgili branşlar ve anesteziyoloji ile konsulte edildiler. Hastalarımızdan 3 tanesi sedasyon+lokal, 3 tanesi genel, 2 tanesi de regional anestezi altında opere edildiler. Bütün hastalarımızın vajen ön ve arka duvarlarından dikkörtgen şekilli mukozalar çıkarıldı. Her iki yanda oluk

birakacak şekilde vajen ön ve arka duvarları birbiri üzerine sütüre edildi (Le Fort Kolpoklezi). Buna ilaveten hastalara TOT operasyonu da yapıldı. Peroperatif hastalarda herhangi bir problem yaşanmadı. Post operatif birinci günlerinde sondalar çıkarılarak rezidü idrar ölçüldü. Tüm hastalarda miktar 100 cc'den azdı. Post operatif herhangi bir komplikasyon oluşmayan hastalar ortalama ikinci günlerinde taburcu edildiler. Operasyon sonrası altıncı aylarındaki muayenelerinde hiçbirinde SUI saptanmadı.

Sonuç: Kolpoklezi, ileri yaş grubunda, aktif cinsel hayatı olmayanlarda POP varlığında kullanılabilen etkili bir yöntemdir. Post operatif mortalite ve morbiditesi düşüktür. Operasyon sonrası hastaların pelvik tabanla ilgili şikayetleri ortadan kalkar. Beraberinde SUI varlığında TOT bu seçilmiş hasta grubunda ilave edilmesi uygun, etkin ve güvenilir bir prosedürdür.

Anahtar Kelimeler: Pelvik Organ Prolapsusu , Üriner stres inkontinans, Trans-Obturator Teyp

Retrospective Analysis of 8 Le Fort Colpocleisis and Transobturator Tape (TOT) Application in Advanced Age Pelvic Organ Prolapsus (POP) and Stress Urinary Incontinence

ABSTRACT

AIM: To show that Le fort colpocleisis+TOT operations are effective, safe procedures with low mortality and morbidity which can be applied with local anesthesia in advanced aged patients with low physical conditions and high anesthesia risks.

İletişim Bilgileri:

Sorumlu Yazar: Gazi Yıldırım

Yazışma Adresi: Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum

Tel:0 532 4301513

Email: gaziylidirim@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 14.03.2013

Makalenin Kabul Tarihi: 01.05.2013

Patients And Methods: 8 patients visiting Yeditepe University Hospital Obstetrics and Gynecology Clinic for POP and SUI and undergoing Le Fort Colpocleisis+TOT operation in the last 3 years were included in the study.

Results: The mean age of our patients was 82,8 years. All patients had advance pelvic organ prolapsus on examination. They also had urinary incontians on stress test. Neither of the patients had active sexual life or sexual life expectance. All our patients had hypertension, 3 of them had diabetes, 2 had cerebrovascular accident history, 1 had COPD, and 1 had idiopathic pulmonary edema. They were all consulted with anesthesiology and other related disciplines preoperatively. Three of our patients received sedation+local anesthesia, 3 had general anesthesia and 2 had regional anesthesia. Rectangular shaped mucosa was removed from anterior and posterior vaginal wall of all patients. The denude areas were sutured onto each other leaving grooves on lateral parts of vagina(Le Fort Colpocleisis). Also TOT operation was performed for each patient. No complication was encountered peri/postoperatively. Urinary catheters were removed on the first postoperative day and residual urine amounts were measured. Residual urine amount was less than 100 mls for each patient. Neither of our patients had postoprative complications and they were all discharged from the hospital on the second postoperative day. All our patients underwent repeat gynecologic examination and none of them had stress incontinance.

Conclusion: Colpocleisis is a safe and efficient way of correcting POP in advanced age patients with no sexual life. The procedure has low postoperative mortality and morbidity. In the presence of SUI TOT is a safe,efficient and reliable procedure to be combined with Le Fort in a selected population of patients.

Keywords: Pelvic Organ Prolapse , Urinary Stress Incontinence, Trans-Obturator Tape

GİRİŞ

Günümüzde artan yaşam beklentisi giderek daha çok sayıda kadının pelvik organ prolapsusu (POP) ve üriner inkontinans için tedavi arayışına girmesine sebep olmaktadır (1). Artan sayı ve bu kadınların üçte birinin

tekrar ameliyat olma ihtimali (2) prolapsus ve inkontinans cerrahisinde kullanılan değişik teknikleri, bunların endikasyonlarını, risklerini, kısıtlamalarını ve tedavi sonuçlarını anlamamızı zorunlu kılmaktadır. POP tedavisinde birçok faktör hasta ve cerrahın tercihini etkilemektedir. Üriner, rektal ve pelvik semptomlara yol açan defektin özellikleri, cinsel ilişkinin devamı konusundaki beklenti ve hastanın tıbbi durumu öncelikle belirleyicidir. İlerlemiş prolapsus olguları saatlerce süren, kan kaybı ve uzun anestezi süreleri nedeniyle morbiditeye yol açan total pelvik rekonstrüksiyon operasyonları gerektirmektedir. Yaşlı, düşkün, fonksiyonel vajinal anatomi beklentisi olmayan hastalarda kolpocleisis uygun bir yöntem olabilir. Kolpocleisis operasyonu yapılan birçok hastada eşlik eden SUI mevcuttur (3).

Vajinal prolapsus üretra açısını değiştirerek SUI' i maskeleyebileceği için operasyon geçirecek kadınların gizli SUI açısından taranmaları gereklidir (4). Bu hastaların kolpocleisis sırasında ya da sonrasında Mid uretral sling (MUS) operasyonu olması gerekmektedir. Pelvik cerrahlar ilk operasyon sırasında veya sonrasında MUS yerleştirme tercihiyle karşı karşıya kalmaktadırlar ve bu tercihi yönlendirecek randomize geniş tabanlı araştırmalar mevcut değildir. MUS yerleştirilmesi hem prolapsus hem inkontinans için destek vermekte ancak cerrahi riski arttırmaktadır (5). Postoperatif dönemde stress kaçağı, uzamış postop idrar retansiyonu riski nedeniyle daha sonra yapılacak ilave cerrahi riskler, anestezi maruziyeti ve postop nekahat dönemi göze alınabilmektedir (5). Bu çalışmanın amacı ileri yaşta fiziksel kondisyonları düşük, anestezinin riskli olduğu POP + SUI tanılı hastalarda LeFort Kolpocleisis + TOT operasyonlarının etkili, postoperatif mortalite ve morbiditesi düşük, gerekirse lokal anestezi ile bile yapılabilecek güvenilir bir prosedür olduğunun gösterilmesidir.

MATERYAL VE METODLAR

Son 3 yılda kliniğimizde POP + SUI veya aşırı prolapsus nedeniyle üriner retansiyon tanısıyla Le Fort Kolpocleisis + TOT operasyonu yapılan 72- 88 yaşları arasında

(ortalama: 82.8 yaş) 8 hasta retrospektif olarak incelendi. Tüm olgular ayrıntılı anamnez, tam bir jinekolojik muayene, transvajinal ultrasonografi ve stress testi ile değerlendirildi. Tüm hastalar cerrahi süresini kısıtlayan ek medikal problemleri, uygulanan anestezi tipi, hastanede kalış süresi, postop 1. gün rezidü idrar miktarı ve 6 ay sonra kontrol bulguları + hasta memnuniyeti yönünden değerlendirildi. SUI tanısı dolu mesane ile ikındırılan hastalarda idrar kaçağı gözlemlenerek kondu.

Cerrahi yöntem şu şekilde uygulandı: vajinal mukoza arkada himenal halkadan başlayıp önde uretral meatusa 1,5 cm mesafeye kadar yanlarda servikal akıntı için drenaj olukları bırakacak şekilde uzaklaştırıldıktan sonra ön ve arka vajinal duvarlar sütürle yaklaştırıldı. SUI için TOT prosedürü eklendi.

BULGULAR

Hasta grubumuzun ortalama yaşı 82,8 idi. Tüm hastalarda Evre 3-4 POP ve stress testinde idrar kaçağı mevcuttu. Hastalarımızın hiçbirinin aktif cinsel yaşamı ve cinsel yaşam beklentisi bulunmuyordu. Tüm hastalarımızda hipertansiyon, 3 hastamızda diyabet, 2 hastamızda geçirilmiş serebrovasküler hastalık hikayesi, 1 hastamızda KOAH ve 1 hastamızda da idiopatik akciğer ödemi mevcut idi. Tüm hastalar operasyon öncesi ilgili branşlar ve anesteziyoloji ile konsulte edildiler. Hastalarımızdan 3 tanesi sedasyon+lokal, 3 tanesi genel, 2 tanesi de regional anestezi altında opere edildiler. Bütün hastalarımızın vajen ön ve arka duvarlarından dikdörtgen şekilli mukozalar çıkarıldı. Heriki yanda oluk bırakacak şekilde vajen ön ve arka duvarları birbiri üzerine sütüre edildi (LeFort Kolpoplekzis).

Buna ilaveten hastalara TOT operasyonu da yapıldı. Peroperatif hastalarda herhangi bir problem yaşanmadı. Postoperatif birinci günlerinde sondalar çıkarılarak rezidü idrar ölçüldü. Tüm hastalarda miktar 100 cc'den azdı. Postoperatif herhangi bir komplikasyon oluşmayan hastalar ortalama ikinci günlerinde taburcu edildiler. Operasyon sonrası altıncı aylarındaki muayenelerinde hiçbirinde SUI saptanmadı.

TARTIŞMA

Le Fort kolpoplekzisin belirgin vajinal prolapsusu olan ileri yaş hastalarda kalıcı ve etkili bir tedavi olduğu kanıtlanmıştır (6,7). Bizim vakalarımızın değerlendirilmesi sonucunda da tüm hastalarda anatomik ve fonksiyonel başarı elde ettiğimizi gözlemledik. Seçilmiş hastalarda kolpoplekzis sonrası hasta memnuniyeti yüksektir (8,9). Yaşa bağlı olarak artan sıklıkta karşılaşılan ilave medikal problemler pelvik taban disfonksiyonu olan bu hastaların dikkatli değerlendirilmesini gerekli kılar.

Bizim çalışmamıza dahil olan hastaların her birinin en az bir komorbiditesi mevcuttu. Buna rağmen hiçbir hastamızda komplikasyon gelişmedi. Stepp ve arkadaşlarının 2005te yapmış oldukları çalışma da Le Fort kolpoplekzisin yüksek riskli hasta grubunda kabul edilebilir morbidite ile uygulanabilir bir yöntem olduğunu göstermiştir (10). Operasyon sonrası komplikasyonların çoğu minor gruptandır.

En sık görüleni üriner sistem enfeksiyonudur. Ürosepsis yaşlı hastalarda mortlitesi nedeniyle korkulan bir komplikasyondur. Bu nedenle postoperatif takipte titiz davranmak gerekir (11).

Zebede ve arkadaşları 310 vakalık çalışmalarında preoperative dönemde %52 hastada bağırsak semptomları, %28 hastada stress inkontinans, %5 hastada sıkışma inkontinansı tespit etmiş, bu hastaların %70'ine miduretral sling uygulamışlardır. Bu şekilde minimal postop işeme disfonksiyonuna ve idrar retansiyonu riskine karşılık yüksek kontinans oranlarına ulaşılmıştır. Ayrıca bu hastalarda sıkışma tipi şikayetlerde de azalma izlenmiştir (11-13).

Bizim çalışmamız başlıca zayıflığı sınırlı sayıda hasta üzerinde yapılmış olmasıdır. Bir diğer zayıf yönü ise hastalarımızın ilave medikal sorunları ve farklı bölgelerden gelmiş olmaları nedeniyle kısa süre takip edilebilmiş olmalarıdır. Bununla beraber literature ile aynı yönde sonuçlara ulaşılmıştır.

Sonuç olarak kolpoplekzis, ileri yaş grubunda, aktif cinsel hayatı olmayanlarda POP varlığında kullanılabilen etkili bir yöntemdir. Post operatif mortalite ve morbiditesi

düşüktür. Operasyon sonrası hastaların pelvik tabanla ilgili şikayetleri ortadan kalkar. Beraberinde SUI varlığında TOT bu hasta grubunda ilave edilmesi uygun, etkin ve güvenilir bir prosedürdür.

KAYNAKLAR

1. Boyles SH, Weber AM, Meyn L. Procedures for pelvic organ prolapse in the United States, 1979–1997. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:108–115.
2. Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1997; 89:501-505.
3. Fitzgerald MP, Richter HE, Siddique S, et al. Colpocleisis: a review. *Int Urogynecol J* 2006; 17: 261-271.
4. Visco AG, Brubaker L, Nygaard I, et al. The role of preoperative urodynamic testing in stress-continent women undergoing sacrocolpopexy: the Colpopexy and Urinary Reduction Efforts (CARE) randomized surgical trial. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19(5): 607-614.
5. Koski ME, Chow D, Bedestani A, et al. Colpocleisis for Advanced Pelvic Organ Prolapse. *Female Urology* 2012; 80: 542-546.
6. Oliphant SS, Shepherd JP, Lowder JL. Midurethral Sling for Treatment of Occult Stress Urinary Incontinence at the Time of Colpocleisis: A Decision Analysis. *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery* 2012; 18(4): 216-220.
7. Harmanli OH, Dandolu V, Chatwani AJ, Grody MT. Total colpocleisis for severe pelvic organ prolapse. *J Reprod Med* 2003; 48: 703–6.
8. Goldman J, Ovadia J, Feldberg D. The Neugebauer-LeFort operation: a review of 118 partial colpocleisis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1981; 12:31-5.
9. Fitzgerald MP, Richter HE, Bradley CS et al. Pelvic support, pelvic symptoms, and patient satisfaction after colpocleisis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008; 19:1603–1605.
10. Stepp KJ, Barber MD, Yoo EH, et al. Incidence of perioperative complications of urogynecologic surgery in elderly women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1630–6.
11. Zebede S, Smith AL, Plowright LN, et al. Obliterative LeFort Colpocleisis in a Large Group of Elderly Women *Obstetrics & Gynecology* 2013; 121(2 pt 1):279-284.
12. Smith AL, Karp DR, Lefevre R, Aguilar VC, Davila GW. Le Fort colpocleisis and stress incontinence: weighing the risk of voiding dysfunction with sling placement. *Int Urogynecol J* 2011; 22:1357–62.
13. Foster RT Sr, Barber MD, Paraiso MF, Walters MD, Weidner AC, Amundsen CL. A prospective assessment of overactive bladder symptoms in a cohort of elderly women who underwent transvaginal surgery for advanced pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:821–4.

Kanser Kök Hücreleri

Şule Ayla¹, Gülperi Öktem², Gamze Tanrıverdi³, Ayhan Bilir⁴

¹Zeynep Kamil Kadın Hastalıkları ve Doğum EAH, Tüp Bebek Bölümü

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.,

³İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.,

⁴İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.

ÖZET:

Kök hücrelerin sağlıklı organizma ve hastalıklar üzerindeki rolü son yıllarda yapılan çalışmalarda önemli gelişmelere neden olmuştur. Kanser dokusunda, patogenezden sorumlu tutulan artmış büyüme potansiyeline sahip, uzun ömürlü hücre popülasyonu kanser kök hücreleri (KKH) olarak adlandırılırlar. KKH'lerinin kemoterapiye dirençli, saldırgan ve tekrarlayan tümörlerden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Klinik tıpta hücre biyolojisine dair bildirimler artmıştır, özellikle tümör metastazı ile gelişmelerde önemli bir rol oynamaktadır. Kanser kök hücreleri tümör metastazında önemli bir role sahip olabilir ve prognostik belirleyiciler anlaşıldığı takdirde gelecekte yapılacak çalışmalar kanserin tedavisi için KKH'lerini hedef alan tedavilerin geliştirilmesine öncülük edecektir.

Anahtar kelimeler: Kök Hücre, kanser kök hücre, kanser kök hücreleri belirteçleri, Notch, Wnt/β katenin.

İletişim Bilgileri:

Sorumlu Yazar: Uzm.Dr. Şule AYL A

Yazışma Adresi: Zeynep Kamil Kadın Hastalıkları ve Doğum EAH, Tüp Bebek Bölümü

Tel: 0 216 391 0680

Email: suleayla@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 06.06.2013

Makalenin Kabul Tarihi: 16.07.2013

GİRİŞ

Kanser, hücrelerin anormal şekilde farklılaşması ve kontrolsüz olarak çoğalması ile karakterize önemli bir hastalık grubudur. Kanser dünyadaki ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Sadece Amerika'da 2004 istatistiklerine göre yaklaşık >550.000 kişi kanserden ölmüştür (1). Kanser tedavisi

Cancer Stem Cell

ABSTRACT:

There has been a growing important in recent years in the role stem cells play in health and disease. In the cancer tissue, this population of long lived cells with extraordinary expansion potential has been called tumor initialing cells or cancer stem cells (CSCs). It is thought that CSCs are responsible for these aggressive and recurrent tumors. Research has been increasing in recent years into the application of stem cell biology to clinical medicine, particularly it's role in the evolution and metastasis tumours. Cancer stem cell may have a specific role in tumour metastasis, and their understanding may provide insight into the development of predictive and prognostic markers, future studies should lead to development of CSCs targeted therapies for cancer treatment.

Key words: Stem cell, Cancer stem cell, Cancer stem cell markers, Notch, Wnt/β katenin.

şansını artırmayı amaçlayan kanser araştırmacıları, kanserin biyolojik yapısı, genetik değişiklikleri ve kanser oluşumunda etkili olan sinyal ileti yollarını açıklamak amaçlı bir çok çalışma yürütmektedir (1).

Derleme niteliğinde olan bu çalışmada kanser kök hücre biyolojisi, güncel uygulama ve gelişmeler üzerinde durulmuştur.

Kök hücreler

Kök hücreyi tanımlayan kendini yenileme özelliği; organizmanın yaşamı boyunca bir hücrenin kendi kopyasını yapacak şekilde çoğalması ve gerektiğinde organ ve dokuya özgü öncü hücrelere dönüşebilmesi anlamına gelir (2,3). Kök hücreler farklılaşma özelliklerine göre;

1.Totipotent:Olgun dişi üreme hücresi olan oosit erkek üreme hücresi olan olgun bir spermatozoon ile döllenmesinden sonra zigot adını alan yeni bir hücre meydana gelir. Zigot tek başına yeni bir organizmayı meydana getirebilecek hücresel içerik ve genetik bilgiye sahiptir. Zigotun mitoz bölünmeleri sonucu oluşan ve blastomer adını alan erken dönem hücreleri her şeyi yapabilen anlamında totipotent gelişim özelliğine sahiptir. Blastomerlerin bu gelişimsel özelliklerini 8 hücreli evreye kadar korudukları , bu dönemden sonra kısmi farklılaşma göstererek totipotent özelliklerini kaybedip pluripotent hücrelere dönüşümlerikabul edilmektedir

2.Pluripotent: Döllenmeden sonraki 5. Günden itibaren meydana gelen hücreler blastokistdenilen küresel bir şekil alır. Blastokistde hücresel farklılaşma sonucu küreyi dışarıdan kuşatan hücreler trofoblast , içeride kalan hücrelerde embriyoblast veya iç hücre kitlesi adını alır. Bu iç hücre kitlesi vücuttaki tüm hücrelere dönüşebilecek potansiyele sahip olmalarına rağmen, artık tek başlarına tüm organizmayı oluşturacak güce sahip değildir. İşte bu tür hücrelere pluripotent hücre denir.

3.Multipotent: Bu hücreler, embriyonik gelişmenin daha ileri evresine ait hücreler olup, özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşabilirler ve erişkin kök hücrelerine dönüşürler. Erişkin kök hücreleri de, buldukları dokunun hücre tipini üretirler. Örneğin, multipotent bir kan hücresi, özelleşmiş kan hücrelerine dönüşebilme yeteneğine sahiptir. Multipotent hücreler doğumla birlikte kordon kanında ve erişkin vücudunda özellikle kemik iliği ve yağ dokusunda bulunurlar (4).

Kaynaklarına göre kök hücreler; Embriyonik kök hücre, germlinal kök hücre ve somatik kök hücre olmak üzere 3 ana gruba ayrılırlar (5).

1.Embriyonik kök hücre (EKH): Blastokistin iç hücre kitlesinden elde edilir. Uygun kültür ortamı sağlandığında bu hücreler farklılaşmadan çoğaldıkları gibi, ortamın değiştirilmesi ile hücrelerin farklılaşmasında sağlanabilir. Embriyonik kök hücrelerin bu hücrelere farklılaşabilme özelliklerinden yararlanılarak doku hasarında daha hızlı iyileşmenin sağlanması veya sinir hücresi gibi hasarlandıktan sonra yeniden yapılanması mümkün olmayan hücrelere farklılaştırılarak yara tamirinde kullanılması son yıllardaki en önemli araştırma konusudur (6). Embriyonik kök hücreler, hücre yüzey belirteçleri olarak Oct-4, SSEA-1, TRA1-60, TRA1-81 eksprese ederler. İnsan embriyonik kök hücreleri, fare embriyonik fibroblast hücreleri ve “Leukemia Inhibitory Factor”-LIF varlığında bu özelliklerini korumaktadır. EKH’lerin farklılaşmadan kendini yenileyebilmesi için birçok faktörün dengede olması gerekmektedir. EKH farklılaşmasının yönlendirilmesi amacıyla, kültür ortamına çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler eklenerek, farklı destek hücreleri kullanılarak ve gen aktarımı ile çalışmalar yapılmaktadır. (7), Sox-2, Oct-4 ve Nanog pluripotent embriyonik kök hücre fenotipinin devamlılığının sağlanmasında önemli transkripsiyon faktörleridir. (9). EKH’lerin tedavide kullanımında en önemli faktör farklılaşmanın istenilen yönde kontrol edilmesidir, ancak etik sorunlar nedeniyle EKH kullanımı yasaklanmıştır.

2.Germinal kök hücre (GKH): Embriyonun germlinal tabakasında oluşmaktadır. Germinal kök hücreler farklılaşarak belli organı oluştururlar (5).

3.Somatik veya yetişkin dokuya özgü kök hücre: Farklılaşmış bir dokuda ayrışmamış halde bulunan ve kendini yenileyip köken aldığı organın spesifik hücresine dönüşebilen hücrelerdir.Erişkin kök hücreleri vücutta birçok doku ve organda kendilerine ait özel bölgelere yerleşmiş olarak bulunurlar. Buldukları bölgede hücrelerin hasar görmesi durumunda hasarın büyüklüğüne bağlı olarak uygun mikroçevre uyarıcılarıyla çoğalarak ve farklılaşarak hasarlı doku veya organın onarılmasını sağlarlar. (5).

Kök hücrelerin ortak özellikleri

a. Kendini yenileme (self renewal): Somatik

kök hücreler 80 nesil ve ileri proliferasyon gösterenler 160 nesil kadar kendini yenilerler. b. Farklılaşma potansiyeli ve yönü (Differentiation): Toti, multi, pluri, unipotent (Kök hücre, prekürsör, progenitör) ileri farklılaşma, geri farklılaşma şeklinde olur.

c. Klonalite (Clonality): Kök hücreler/detekleyici hücreler=karma popülasyonu ifade eder.

d. Köklülük (Stemness) veya transkripsiyonel profil ise kök hücrelere özgü ortak parmak izleri anlamına gelir. ‘Köklülük’ terimi kök hücrelerini diğer hücrelerden ayırt eden hücrel ve moleküler özellikleri belirtmek için kullanılır.Özgün gen ifadeleri veya transkripsiyon sonrası bir dizi değişimler olup bunlar sayesinde kök hücreler farklılaşmaz özgül yapılarını ve işlevlerini korurlar. (10).

Kanser Kök Hücreleri (KKH)

Kanser kök hücreleri embriyolojik kök hücrelerin sahip olduğu özelliklerin çoğunu taşımaktadır. Farklılık embriyonik kök hücreler başka hücrelere farklılaşırken kanser kök hücrelerinden sadece kanser hücreleri oluşur. Kanser kök hücreleri, Embriyolojik kök hücrelerde olduğu gibi kendini yenileme, asimmetrik ve simetrik hücre bölünmesi özelliklerine sahip olmaları nedeniyle ‘Kanser Başlangıç Hücreleri’ (KBH) olarak adlandırılırlar. KBH’lerinin çok küçük bir bölümü normal kök hücre fenotipik özelliklerine sahiptir, bazıları değişikliğe uğramadan KKH özelliklerini sürdürür (11,12)..

Kanserleşme modellerinde hücrelerin önlenemeyen büyümesinin bir seri genetik kazanım sonunda olduğu ve bu genetik aktivasyonların hücrelerin çoğalma potansiyellerinin artması, hücre çoğalmasını inhibe eden genlerin sessizleşmesi ve programlı hücre ölümüne ait genlerin atılarak ortaya çıktığı düşünülmüştür. KKH kavramı, tümör biyolojisindeki normal kök hücre/projenitör hücre yakınlığı ve buna bağlı olarak organlarda görülen “Kendini yenileyebilme potansiyeli” ile kanser hücrelerinde görülen “Süregelen proliferasyonlar” arasındaki benzerliklerin gözlenmesiyle ortaya çıkmıştır (13,14). Son yıllarda çok sayıda kanserde, kanser kök hücreleri başarıyla tanımlanmış ve izole edilebilmiştir.

Kanserin gelişim sürecinde tümördeki hücrelerin hiyerarşisi vurgulanır. Buradaki hiyerarşiden hücrel heterojenite kastedilmiştir. Fakat bahsedilen heterojenite, tümörü çevreleyen invaziv endotelial, hematopoetik hücre veya diğer kanser olmayan hücreler anlamında kullanılmamaktadır. Buradaki heterojenite daha çok tek tümördeki kanser hücrelerinin farklılığı anlamında kullanılmaktadır. Daha da önemlisi immün yetersiz farelerde yapılan fonksiyonel çalışmalar tümörde, yalnızca belli grup hücrelerin tümör büyümesini sağladığını, fakat diğer hücrelerin sağlamadığını göstermektedir. Bu da kanser kök hücrelerinin iki ana görevi olduğunu göstermektedir; Kendi-kendini yenileme ve farklılaşma farklılaşma yetkinliğine sahip olma(15,16,17).

Oluşan tümörler farklı kanser kök hücre popülasyonlarından (Heterojenite) kaynaklanabilir. Heterojenitenin nedeni, farklılaşmış kanser hücrelerinin ya farklı kök hücrelerinden oluşması veya farklı mutasyon profillerin yansımalarından kaynaklanabilir. Bu farklılıklar, hücrelerin moleküller profilleri ile belirlenebilir. Bu da kanserin önlenmesi ve uygun tedavi stratejisinin geliştirilmesi için doğru hedefin seçilmesini kolaylaştırır (5,18).

Tümörler heterojen yapılardır fakat alta yatan mekanizma yeterince açık değildir. Heterojenitenin nedeni erken yada geç kök hücre maturasyonundaki bir mutasyondan kaynaklanabilir. Örneğin, kronik myeloid lösemisinin erken kök hücre progenitörlerinden köken aldığına inanılmaktadır çünkü çeşitli hücre dizilerinde BCR-ABL gibi sitogenetik işaretleyiciler bulunmaktadır.Buna ek olarak Akut Promyelositik Lösemide miyeloid dizideki geç kök hücre progenitörlerin anormal olabileceği düşünülmektedir.

Tümörlerde erken kök hücrelerde pek çok heterojen fenotip geliştiği araştırılmış ve bununda metastatik potansiyeli artırdığı düşünülmüştür (19,20).

Kanser oluşumunda sinyal ileti yolları

Kanserle ilgili pek çok ileti sistemi kök hücrelerin kendi kendini yenileme ve farklılaşmasını da düzenlemektedir. Bu yollarda meydana gelecek düzensizlikler kanser kök hücrelerinin gelişimi ile kanserin proliferas-

yonunu artırabilmektedir (19). Bu süreçte Notch, Wnt/ β katenin, LIF (Leukaemia İnhibitory Factor), PTEN (Phosphatase and Tensin Homologue Deleted From Chromosome 10), SHH (sonic Hedgehog) gibi sinyal ileti yolları etkindir ve bu yolların rollerinin anlaşılması tümör oluşumunun anlaşılmasına ışık olmuştur (19,21,22). Normal ve transforme olmuş kök hücrelerin kendi-kendilerini yenileme mekanizmaları benzer sinyal ileti sistemleri ile, fakat farklı şekilde düzenlenmektedir. Wnt sinyal ileti sistemi, reseptörlerinin bağlanması ile aktif hale gelir, β kateninin yıkılım kompleksinden ayrılmasını sağlar ve nükleusa geçer ve burada Cyclin D1 ve c-myc gibi genlerin transkripsiyonunu düzenleyerek kök hücrelerin kendi-kendini yenilemesini ve farklılaşmasını sağlar. Transgenik farelerde yapılan in vivo çalışmalar, epidermal kök hücrelerde Wnt sinyal ileti sisteminin aktif hale gelmesiyle epitelyum hücre kökenli kanserlerin oluşumuna öncülük ettiğini göstermektedir (1,23). Wnt/ β katenin sinyal yolunun hedefi hücre zarı, sitoplazma ve çekirdekteki β katenin seviyesinin ayarlanmasıdır. Bu seviye sitozolde bulunan yıkıcı kompleks tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Sinyal yolu inaktif olduğu durumda β katenin proteininin yapısında bulunan ve serin aminoasitlerinde zengin bölgelerin fosforillenmesi β katenin proteininin yıkımı için bir etiket görevi görür. Sinyal yolu aktif olduğu durumda ise yıkıcı kompleks dağılır, β katenin fosforillenmez ve β katenin'in sitoplazmadaki düzeyi artar. β katenin proteinini kodlayan CTNNB1 geninde özellikle bu proteinin N terminal kısmındaki bozulma ile sonuçlanan mutasyonlar meydana geldiğinde ovaryum ve kolon kanseri başta olmak üzere birçok kanser tipinin oluşumu gerçekleşebilmektedir (23,24,25).

Notch sinyal yolu embriyonik gelişim sırasında hücre çeşitlenmesini kontrol eden son derece korunmuş bir sinyal yoludur ve doğrudan hücre-hücre teması vardır. Notch komşu hücrenin yüzeyinde bulunan Delta gibi proteinlerle bağlanabilen reseptör yapısında büyük bir trans-membran proteindir. Komşu hücreler arasındaki bu etkileşme transkripsiyonel aktivasyonu başlatır. Ligand bağlanması Notch'un proteolitik kesimine yol açar

ve notch'un hücre içi bölümü nükleusa girer (26). Yeni ortaya çıkan fikir birliğine göre Notch yolağında hem bozulma hem de aşırı aktivite kanser gelişimini teşvik eder. Notch sinyalleşmesinde, kararsızlığı, biyolojik fonksiyonundan kaynaklanan dozaj duyarlılığı ile ilişkilidir (27,28,29). WNT ve SHH yolları gibi, Notch yolağı da kök ve öncü hücre katmanlarını kontrol eder. Bu, hücrenin bir doku öncülü olarak mı kalacağına veya epidermin bazal tabakasında olduğu gibi farklılaşmaya gideceğine mi kararlarını da içerir. Notch sinyalleşmesi aynı zamanda farklılaşmış bir intestinal hücrenin bir enterosit mi?, bir sekreter Paneth mi? veya goblet hücresi mi? olacağı veya lenfosit hattında T hücre veya B hücresi alt hatlarına mı? geçeceği ile ilgili kararları da içerir. Sistem teorisinde, bu tür kararlara bifurkasyon denir ve bunun kontrolü, dönen bir madeni bir paranın bir tarafa yatması gibi ufak bir karışıklıkla karşıt yönlerden birine doğru gelişebilen yarıkara bir denge gerektirir. Bu kıyaslama, Notch sinyalleşme sistemi tarafından sağlanan fonksiyonun çeşidini tanımlar (27,28,29). Bilinen dört farklı Notch reseptörü, Notch 1-4 tür, ve hücre yüzeyinde eksprese olurlar. Komşu hücrelerin hücre yüzeyinde eksprese olan ligandlarca aktive edilirler. İki farklı türde ligand bilinmektedir. İnsanlarda, üç 'delta-like' DLL1, DLL3, ve DLL4 ve 'jagged-like' olanlar JAG1 ve JAG2 ligandlarını içerir (27,28,29). Hedgehog sinyal yolu hem omurgalı hem omurgasız embriyolarında hücre şablonunun yapılmasında çok sayıda olayı kontrol eder. Örneğin; hücre tipinin belirlenmesi, organların ve gonadların gelişimi. Hedgehog sinyali için reseptörler yamalı (patched) ve düzeltilmiş (smoothened) adı verilen iki adet transmembran proteindir. Hedgehog, patched'e bağlanır ve bu bağlanma hücre içi sinyal yolunu açar

Kanser Kök Hücrelerinin Kanser Oluşumundaki Fonksiyonları

Kanser gelişimi esnasında kanser öncü hücrelerinde genetik ve/veya epigenetik değişikliklerin birikimi, çoğunlukla da epitelyal mezenchimal geçiş programı sürecinde tümör hücrelerinin göçen fenotip özelliği kazanmaları, diğer organlara metastas yapması için invaziv özellik kazanmaları gerektiğini gös-

termektedir. Tümör gelişimindeki kanser kök hücre modeli, hasta tümör dokusundan izole edilen kanser kök hücrelerinin in vivo ve ex-vitro olarak farklılaşmış kanser hücre kitlesi oluşturduğu ve bunların lösemi veya tümör oluşumundansorumlu olduğunun gösterilmesi ile desteklenmektedir.(1,30) Kalıtsal mutasyonlar gibi kalıtsal genetik değişiklikler embriyonik veya yetişkin kök hücrelerinden oluşan belirli kanserlerin oranını arttırmaktadır. Akut miyeloid lösemide en sıklıkla gözlenen kromozomal anomali 8;21 translokasyonudur, ki bu durum lösemi hücrelerinde AML1-ETO kimerik transkript ile sonuçlanır. Remisyonadaki hastadan elde edilen hematopoietik kök hücrelerde (HKH) yapılan çalışmalarda AML1-ETO transkripsiyon faktörü kemik iliğindeki bir kısım normal HKH'lerde de bulunmuştur. Bu HKH ve onların öncü hücreleri normalde lösemik özelliğe sahip değildirler ve in vitro olarak normal myeloeritroid hücrelere farklılanabilen hücrelerdir. Bu da translokasyonun normal HKH'lerde ortaya çıktığını ve ek mutasyonların bu HKH veya öncü hücrelerin lösemiye dönüşmesi için gerekli olduğunu gösterir(1,19).

Dokuya Özgü Kök Hücre Belirteçleri

Dokuya özgü hücre yüzey belirteçlerinden yararlanılarak kanser tipine özgü kanser kök hücrelerini belirlemek mümkündür (1,30). Dokuya özgü kök hücre belirteçleri Tablo 1'de ve Hücre yüzey belirteçlerinin tanımı Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo-1 Dokuya özgü kanser kök hücre belirteçler

Tümör tipi	Tümör tipine özgü hücre yüzey belirteçleri
Akut Myelositer Lösemi	CD34, CD38, CD96, CD90
Multiple Myeloma	CD138
Akciğer	CD45, CD31, CD34
Hepatosellüler	CD133
Meme	CD44/CD24
Prostat	CD44/CD133, β İntegrin
Pankreas	CD44, CD24, ESA

Tablo 2 Hücre yüzey belirteçlerinin tanımı

CD24	Heat stable antigen
CD29	Beta 1 integrin
CD44	Hyalurinic acid receptor
CD31	Endotelyal marker
CD133	Prominin-1
CD201	PROCR, protein C reseptör
CD166	ALCAM
CD49F	Alfa 6 integrin

(Woodward WA (2008)'den derlenmiştir)

Kanser Kök Hücrelerinde Tedaviye Dirençlilik

KKH'ne bağlı oluşan direncin ortadan kaldırılarak kanserin tedavi edilmesini hedefleyen çalışmalar giderek yoğunlaşmaktadır. Son yıllarda kanser tedavilerinde dikkati çeken ve tedavide yardımcı yeni hedef moleküllerin ortaya çıkmasını sağlayan en önemli gelişmelerden biri embriyonik ve tümorojenik yolakların birbiriyle bağlantılarının keşfedilmesidir. Embriyonik dönem ve kanser hücreleri arasındaki ortak sinyal yollarına ait inhibisyonların tanımlanması ve yeni in vitro çalışmalarla desteklenmesiyle kanser tedavisi için umut verici gelişmeler yaşanacaktır.

Tümör tedavisinde; dokunun cerrahi olarak çıkarılması, hormonal tedavi, radyoterapi ve kemoterapi yalnız ve birlikte kullanılmaktadır. Bu klasik tedaviler, tedavinin başlangıç aşamasında etkilidir, fakat kanserin invaziv veya metastatik olarak ilerlemesi durumunda genellikle tedaviye dirençlidir ve tekrar görülmektedir (30,31). Kanserın tekrarlaması kanser hücrelerinde ki genetik ve epigenetik değişikliklerin birikimi ile ilişkilidir. Bu değişiklikler kontrolsüz hücre çoğalmasına, hücrenin yaşaması ve invazyonuna olduğu kadar klinik tedaviye dirençlilikten de sorumludur. Kanser hücrelerinde sayısız büyüme faktörünün, 'adenosine 5'triphosphate (ATP)-binding cassette (ABC) multidrug efflux transporters', antiapoptotik faktörlerin (Myc, Bcl2, NF-kB) aktivasyonunun değişmesi ve/veya aşırı sentezlenmesi kadar tümör baskılayıcı genlerin (PTEN) aktivasyonunun azalması veya sen-

tezinin azalması ilaç dirençlilik ve hastalığın tekrarı ile ilgili olabilir. (1,23,31). Kanser kök hücrelerinin sınırsız çoğalma ve organlara yayılma yeteneği vardır. Bu nedenle kanser tedavisi için KKH'ni belirlemek ve bu hücreleri hedefleyerek öldürmek gerekmektedir ve yeni çalışmalarla teşhiste kullanılabilecek yeni hücre yüzey belirteçleri ve tedavi hedeflerini bulabilmek kanseri ortadan kaldırmada büyük bir adım olacaktır.

KAYNAKLAR:

1. Tuna M. Solid tümörlerde ve lösemilerde kanser kök hücresi. *Türk Onkoloji Dergisi* 2009; 24(1): 42-47.
2. Amabile G, Meissner A. Induced pluripotent stem cells: current progress and potential for regenerative medicine. *Trends Mol. Med.* 2009; 15: 58-68.
3. Bapat S. *Cancer stem cells. Identification and Targets.* 2009 Wiley&Sons Inc. USA.
4. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science.* 1998 Nov 6; 282 (5391): 1145-1147.
5. Kakarala M, Wicha MS. Cancer stem cells: Implications for cancer treatment and prevention. *Cancer J* 2007; 13(5): 271-5.
6. Draper JS, Fox V. Human embryonic stem cells: Multilineage differentiation and mechanisms of self-renewal. *Arc. Med. Res.* 2003; 34: 558-564.
7. Trounson A. The production and directed differentiation of human embryonic stem cells. *Endocr Rev.* 2006; 27(2): 208-219.
8. Yao S, Chen S, Clark J, Hao E, Beattie GM, Hayek A, Ding S. Long-term self-renewal and directed differentiation of human embryonic stem cells in chemically defined conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103(18) : 6907-6912.
9. Rodda DJ, Chew JL, Lim LH, Loh YH, Wang B, Ng HH, Robson P. Transcriptional regulation of nanog by OCT4 and SOX2. *J Biol Chem.* 2005; 280(26): 24731-24737.
10. Ivanova NB, Dimos JT, Schaniel C, Hakney JA, Moore KA, Lemischka IR. A stem cell molecular signature. *Science.* 2002; 298: 601-4.
11. Demiray ŞB, Ayla Ş, Oltulu F, Çavuşoğlu T, Akarca Ö, Dilsiz ÖY, Ergüven M, Öktem G, Bilir A. MDAH-2774 Over kanser kök hücrelerinde kemoterapi sonrası apoptotik etkilerin incelenmesi. *Ege Tıp Dergisi.* 2011; 50(2): 103-109.
12. Neuzil J, Stantic M, Zabalova R, Chladova J, Wang X, Prochazka L, et al. Tumor-initiating cells vs cancer "stem" cells and CD133: what's in the name? *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 355: 855-9.
13. Cory S and Adams, J. M. The Bcl-2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat Rev Cancer.* 2002; 2: 647-56.
14. Schuler M and Green D R. Mechanisms of p53-dependent apoptosis. *Biochem Soc Trans.* 2001; 29: 684-8.
15. Al-Hajj M, Clarke MF. Self-renewal and solid tumor stem cells. *Oncogene* 2004; 23(43): 7274-82.
16. Fei R, Wei QS, Xiang D. CD133 A cancer stem cells marker; is used in colorectal cancers. *World J. Gastroenterology.* 2013. 7 9(17): 2603-2611.
17. Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, Eaves CJ, Jamieson CH, Jones DL, Visvader J, Weissman IL, Wahl GM. Cancer stem cells perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. *Cancer Res.* 2006; 66: 9339-9344.
18. Wicha MS. Cancer stem cell heterogeneity in hereditary breast cancer. *Breast cancer res.* 2008; 10(2): 105.

19. Spillane JB, Handerson AM. Cancer stem cells: A review. *ANZ J surg.* 2007; 77:464-468.
20. Tu SM, Lin SH, Logothetis CJ. Stem-cell origin of metastasis and heterogeneity in solid tumours. *Lancet Oncol.* 2002; 3:508-13.
21. Pardal R, Clarke MF, Morrison SJ. Applying the principles of stem-cell biology to cancer. *Nat.Rev.* 2003;3:895-902.
22. Dontu G, Al-Hajj M, Abdullah W, Clarke MF, Wicha MS. Stem cells in normal breast development and breast cancer. *Cell Prolif.* 2003; 36 (Suppl.1):59-72.
23. Tanur HG, Demirezen Ş. Wnt sinyali yolunun biyolojisi ve bu yolda görev alan biyomoleküller. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29(5):1292-7.
24. 86. Gamallo C, Palacios J, Moreno G, Calvo de Mora J, Suárez A, Armas A. Beta-catenin expression pattern in stage I and II ovarian carcinomas: relationship with beta-catenin gene mutations, clinicopathological features, and clinical outcome. *Am J Pathol* 1999;155:527-536.
25. Akisik E, Buğra D, Yamaner S, Dalay N. Analysis of β -catenin alterations in colon tumors: a novel exon 3 mutation. *Tumour Biol* 2011;32:71-76.
26. Dontu G, Jackson KW, McNicholas E, Kawamura MJ, Wicha MS. Role of Notch signalling in cell-fate determination of human mammary stem/progenitor cells. *Breast cancer resc.*2004; 6:605-615.
27. WA Schulz. *Molecular Biology of Human Cancers.* The Netherlands: Springer 2007.
28. Weber GF. *Molecular Mechanisms of Cancer.* The Netherlands: Springer 2007.
29. Krauss G. *Biochemistry of signal transduction and regulation 3rd ed.* Wiley-VCH 2003.
30. Mimeault M, Hauke R, Mehta PP, Batra SK. Recent advances in cancer stem/progenitor cell research: therapeutic implications for overcoming resistance to the most aggressive cancers. *J Cell Mol Med* 2007;11(5):981-1011.
31. Wu XZ. Origin of cancer stem cells: the role of selfrenewal and differentiation. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(2):407-14.

Servikal İntraepitelyal Neoplazi Tip II (CIN II) Tanısı Sonrası 10. Yılda Ortaya Çıkan Vulvar İntraepitelyal Neoplazi Tip II (VIN II) : Olgu Sunumu

M. Sühha Bostancı¹, Mustafa Eroğlu², Rukset Attar³, Özge Kızılkale²,
Murat Bakacak⁴, Gazi Yıldırım³, Cem Fıçıcıoğlu³

¹Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.,

²Zeynep Kamil Çocuk ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

³Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.,

⁴Kahramanmaraş Şehir Devlet Hastanesi.

ÖZET:

Vulvanın intraepitelyal neoplazileri (VIN) çoğunlukla vulvanın invaziv kanserinin öncül lezyonları olarak kabul edilmektedir. İnsan siğil virüsleri (HPV) kadın alt genital sisteminin prekanseröz lezyonları ile yakın ilişkilidir. HPV virüsleriyle enfekte olan hastalarda küratif tedavi yapılsa dahi, genital sistemin başka bir kısmında tekrar prekanseröz lezyonlar gelişebilir. Bizler de HPV tip 16 (+) CIN II nedeniyle total abdominal histerektomi olan bir hastada 10 yıl sonra genital kaşıntı şikayeti ile ortaya çıkan VIN II olgusunu bildirmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Vulvar intraepitelyal neoplazi, servikal intraepitelyal neoplazi, vulvektomi

Vulvar Intraepitelial Neoplasia Type'II (VIN'II) After 10 Years From Hysterectomy For Cervical Intraepitelial Neoplasia Type'II: A Case Report

ABSTRACT:

Vulvar intraepitelial neoplasias (VIN) are usually considered as precancerous lesions. Human Papilloma Viruses (HPV) have closed relation with women's genitalia precancerous lesions.

New precancerous lesions from adjacent tissues may appear even after curative therapy for HPV lesions. We present a VIN II case that she had hysterectomy 10 years ago for cervical intraepitelial neoplasia type II originated from HPV 16 infections.

Keywords: Vulvar intraepitelial neoplasia, cervical intraepitelial neoplasia, vulvectomy

İletişim Bilgileri:

Sorumlu Yazar: Gazi Yıldırım

Yazışma Adresi: Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum

Tel: 0 532 4301513

Email: gaziylidirim@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 05.05.2013

Makalenin Kabul Tarihi: 01.06.2013

GİRİŞ

Vulvar squamöz hücreli karsinomun öncül lezyonu olan VIN (vulvar intraepitelyal neoplazi) 100.000 de 1.1 - 2.8 insidans ile ender görülür. Bununla beraber özellikle genç kadınlarda insidans belirgin bir şekilde artmaktadır (1).

Vulva intraepitelyal neoplazilerin iki majör tipi klasik tip ya da undiferansiye, ve simp-

lex ya da diferansiye tiptir. Klasik tip daha sık görülür ve özellikle HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir. Klasik tip patologlar tarafından warty, bazoloid ya da mikst tip olarak tarif edilir. Bu tipler HPV' nin onkojenik tipleri ile ilişkili olup sigara içen kadınlarda daha sık oluşturma eğilimindedir. HPV DNA (özellikle tip 16); warty / bazaloid VIN tipi ile ilişkilidir, aynı zamanda serviks ve vajinanın neoplastik

lezyonlarının multifokal ve multisentritesiyle de ilişkisi bulunmuştur (2). 2004'te ISSVD (International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases) VIN lezyonlarını tekrar klasifiye etmiştir. Daha önce VIN I terimi epiteldeki irritasyona bağlı değişimleri ya da prekanseröz olmayan tedavi gerektirmeden gerileyen viral oluşumları tariflerken artık bu terim kullanılmamaktadır. ISSVD, VIN teriminin daha önce VIN II ve VIN III olarak bilinen yüksek riskli anormal squamöz lezyonlar için kullanılmasını önermiştir (3).

2011' de yapılan bir çalışmada klasik tip VIN ortalama tanı alma yaşı 40.6 olarak gösterilmiştir. Aynı çalışmada vajinal kaşıntı en sık semptom olarak bildirilmiştir (1). Buna ek olarak özellikle multipl sexüel partneri olan kadınlarda, anormal pap smear görülen kadınlarda, seksüel geçişli hastalıklara sahip kadınlarda (özellikle genital siğiller, genital herpes ve HIV), serviks ve vajinada diğer intraepitelial ve invaziv lezyonlar görülen hastalarda ve sigara içenlerde daha sık izlenir (4). VIN' in invaziv kansere ilerleme riski % 3 ile % 9 arasındadır. Tedavi modalitesinden bağımsız olarak rekürrens ihtimali % 30 izlenmiştir. Rekürrens için risk faktörleri multifokal hastalık ve pozitif cerrahi sınır, sigara içiciliği ve HPV pozitifliğidir (6). VIN güncel tedavileri arasında cerrahi eksizyon, CO2 lazer ile ablasyon ya da vaporezasyon, imiquimod ile topikal tedavi, fotodinamik tedavi (PDT) ve vulvektomi mevcuttur. Tanı alma yaşının daha genç yaşlara kayması ile VIN yönetiminde konservatif tedaviye eğilim artmıştır. Ancak VIN derecesine ve cerrahi sınır pozitifliğine ya da lezyonun multifokalitesine ve HPV ile ilişkisine bağlı olarak rekürrens ihtimali % 10 ile % 50 arasında değişmektedir (6).

OLGU:

On yıl önce CIN II nedeniyle total abdominal histerektomi olan 57 yaşındaki hasta vulvar kaşıntı şikayeti ile başvurdu. Hastanın jinekolojik muayenesinde labia majorların posterior birleşim yerinde ve labia iç yüzlerinde şüpheli, milimetrik, ciltten kabarık, solgun, frajil lezyonlar izlendi. Hastanın anamnezinde

HPV tip 16 ilintili CIN II hikayesi olduğundan vulvoskopi eşliğinde şüpheli lezyonlardan biopsi yapıldı. Histopatolojik inceleme sonucu VIN II olarak rapor edildi. Bunun üzerine hastanın yaşı ve lezyonların multifokal olması sebebiyle basit vulvektomi yapılarak materyal patolojiye gönderildi (Şekil 1). Hastadan operasyon sırasında vajinal örnekleme de yapıldı. Patoloji sonucu VIN 2 ile uyumlu geldi, cerrahi sınır negatif izlendi.



Şekil 1. VIN II nedeniyle yapılan basit vulvektomi operasyonu

TARTIŞMA:

Bu olguda 10 sene önce hasta 47 yaşında iken servikal biyopsi sonucu CIN II ile uyumlu olması nedeniyle hastaya total abdominal histerektomi uygulanmış. Hastanın anamnezinde o zaman yapılmış olan HPV genotiplendirmesi tip 16 ile uyumlu gelmiş ki bu tip VIN ile ilişkili HPV tipidir. Hastanın anamnezindeki HPV-DNA tip 16 pozitifliği, 25 senedir sigara içicisi olması, lezyonların multisentrik yerleşmesi, hastanın yaşının 57 olması (40 yaşının altındaki genç hastalarda invaziv hastalık gelişme riski %5 iken

daha yaşlı hastalarda bu risk %15-20 arasında değişmektedir (7)) ve hastanın yabancı uyruklu olup yurt dışında ikamet etmesi nedeniyle takiplerinin düzensiz olabileceği düşüncesi rekürrens ihtimalini azaltmak adına bizi vulvektomi seçeneğine yöneltti. Herod ve ark. 114 cerrahi ile tedavi edilmiş VIN vakasında lazer ablasyon ile tedavi edilen hastalardaki rekürrens riskinin (%75) lokal eksizyona göre (%40) daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Wallbillich ve ark. yaptığı bir çalışmada ise imiquimod ile topikal tedavi ve cerrahi eksizyona göre lazer ile ablasyonda yine daha yüksek rekürrens riski saptanmıştır (%45) (5).

Hillemanns ve ark. 2006 da yaptığı 93 hastadan oluşan retrospektif bir çalışmada vulvektomi en düşük rekürrens oranı ile multifokal lezyonları olan hastalarda seçilmesi gereken yöntem olarak belirtilmiştir. Ancak vulvar anatomideki değişiklik nedeniyle genç hastalarda psikolojik travmaya yol açabileceğinden konservatif tedaviye eğilim artmıştır. Aynı çalışmada CO2 ile vaporizasyon, PDT, cerrahi eksizyon birbirine benzer rekürrens oranlarına sahip izlenmiştir. Tüm bu yaklaşımlar arasında yan etkisi en az olan 5-ALA ile topikal uygulama sonrası yapılan PDT 'dir (6). Ancak HPV ilişkili multifokal lezyonu olan 57 yaşındaki bir hasta için en uygun seçenek hastanın da onayı ile basit vulvektomi olacaktır. Servikal intraepitelial neoplazi (CIN) hikayesi olan hastaların HPV enfeksiyonuna bağlı olarak vajinal, vulvar ve anal kanser açısından riskli olduğu iyi bilinen bir gerçektir. Özellikle HPV enfeksiyonu anal kanser ile, non keratinize vulvar kanser ile ve vajinal kanser ile ilişkilidir. HPV enfeksiyonuna bağlı olarak bu kanserlerin gelişme ihtimali CIN III ya da invaziv servikal kanser gelişme ihtimalinden daha düşüktür (7). 2009 yılında İsveç'te yapılan bir kohort çalışmada CIN III hikayesi olan kadınlarda vajinal kanser (6,74 (%95 CI 5,24—8,56)), vulvar kanser (2,22 (1,79—2,73)), ve anal kanser (4,68 (3,87—5,62)) gelişme riski artmış olarak gösterilmiştir (7). HPV DNA özellikle tip 16; warty bazoloid VIN tipi ile ilişkilidir, aynı zamanda serviks ve vajinanın neoplastik lezyonlarının multifokal ve multisentritesiyle de ilişkisi bulunmuştur. Bu nedenle HPV enfeksiyonu izlendiğinde tüm genital sistem ayrıntılı izlenmelidir. Bu vakada vurgulanmak istenen, aradan ne kadar zaman geçmiş olursa olsun kadın genital sisteminde daha önce HPV

ye bağlı lezyon izlenmiş olan hastalardaki vular kaşıntı, renk değişikliği gibi şikayetler de semptomatik tedavi uygulamadan önce VIN yada invaziv neoplazilerin ekarte edilmesi gerektiğidir.

KAYNAKLAR

1. Xiaochuan Li a, Lan Zhu a, Yu Gu a, Hangmei Jin b, Changyu Wang c, Jinghe Lang A multicenter study of the clinical characteristics of usual-type vulvar intraepithelial neoplasia in China *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 117 (2012) 18–22
2. van Beurden M, ten Kate FJ, Smits HL, Berkhout RJ, de Craen AJ, van der Vange N, Lammes FB, ter Schegget J. Multifocal vulvar intraepithelial neoplasia grade III and multicentric lower genital tract neoplasia is associated with transcriptionally active human papillomavirus.
3. Sideri M, *Vulvar Intraepithelial Neoplasia-How to classify it correctly?* European Institute of Oncology, Milano Italy. *International Journal Of Gynecology & Obstetrics* 119S3 (2012) S161-S260
4. Quannetta T. Edwards, NP, Sherri Saunders-Goldson, NP, Phyllis D. Morgan, NP, Ann Maradiegue, NP, and Cynthia Macri, MD *Vulvar Intraepithelial Neoplasia Varied Signs, Varied Symptoms: What You Need to Know*
5. Wallbillich J.J ., Rhodes H.E., Milbourne A.M., Munsell M.F., Frumovitz M., Brown j., Trimble C.L., Schmeler K.M. *Vulvar intraepithelial neoplasia (vin 2/3): Comparing clinical outcomes and evaluating risk factors for recurrence Gynecologic Oncology* 127 (2012) 312-315
6. Hillemanns P., Wang X., Staehle S., Michels W., Dannecker C., *Evaluation of Different Treatment Modalities for Vulvar Intraepithelial Neoplasia (VIN): CO2 Laser Vaporization, Photodynamic Therapy, Excision and Vulvectomy Gynecologic Oncology* 100 (2006) 271-275
7. Gustaf Edgren, Pär Sparén *Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study The Lancet Oncology, Volume 8, Issue 4, Pages 311-316*

Spontan Üçüz Bir Gebelikte Yapışık İkiz

Sümevra Nergiz¹, Baran Özhan Baykal², Özlem Altınkaya¹,
Hasan Yüksel¹, Mert Küçük¹, Selda Demircan Sezer¹

¹Adnan Menderes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Aydın

²Özel Medikal Park Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Batman

ÖZET:

Yapışık veya Siamikizler nadir görülür. Üçüz gebelikte görülmesi ise çok daha enderdir. Son yıllarda bu tip olgular daha çok yardımcı üreme teknikleri sonucu gebeliklerde bildirilmiştir. Burada spontan üçüz gebelikte erken tanı konulan yapışık ikiz olgusu sunularak yönetimi güncel literatür bilgileriyle birlikte tartışılmıştır. Gebeliğin izlemi kararının ardından erken dönemde yapışık ikizlerin spontan fetal kaybı gözlemlendi ve tekil olarak devam eden gebelik, miadında canlı sağlıklı bebek doğurtularak sorunsuz olarak sonlandı.

Anahtar kelimeler: Yapışık ikiz, üçüz gebelik

İletişim Bilgileri:

Sorumlu Yazar: Sümevra Nergiz

Yazışma Adresi: Adnan Menderes Ün. Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Aydın

Tel: 0 535 891 9290

Email: snergiz@adu.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 15.03.2013

Makalenin Kabul Tarihi: 11.12.2013

GİRİŞ

Spontan çoğul gebeliklerde yapışık veya Siam ikiz çok insidansı düşüktür. Yapışık ikiz 75.000-80.000 gebelikte bir görülür fakat üçüz gebelikte yapışık ikiz görülme oranı oldukça nadirdir ve yaklaşık 1 milyon gebelikte bir olarak bilinmektedir.¹ Yardımcı üreme tekniklerinin tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanılmasıyla çoğul gebelikler artmaktadır. Bu gebeliklerin çoğunluğu farklı yumurtaların döllenmesiyle gerçekleşen multizigotik gebeliklerdir fakat ayrıca monokoryonik gebeliklerde de belirgin artış gözlenmektedir. Yapışık ikizler 650-900 ikiz gebelikte bir ve 400 monozigotik gebelikte bir görülmektedir.^{2,3} Yapışık ikizler monokoryonik monoamniotik gebeliklerin bir komplikasyonu olarak görülür. Bu ikizler, bazı vücut parçalarını pay-

Conjoinedtwins in a spontan triplet pregnancy

ABSTRACT:

Conjoined or Siamese twins occur rarely. Its occurrence in triplet pregnancy is very rare. The case is mostly reported in pregnancies gained by way of assisted reproductive techniques. Here, a conjoined twin in a spontaneous triplet pregnancy case was reported and discussed the current literature. Early fetal demise of conjoined twin was diagnosed. The pregnancy continued until term as a live single fetus. A healthy baby was delivered without any problem.

Key words: Siamese twins, triplet pregnancy, conjoined twins

laşırlar. Bu yapışık ikizlerin %74'ü torakopagustur. Bu vakaların %90'ı perikardiumu, %75'i kalbi, %50'si gastrointestinal sistemi paylaşır.^{4,5} Yapışık ikizler ilk kez İngiltere'de 1100 yılında bildirilmiştir.

Bu yapışık ikizler torakopagusidi ve opere edilmeden geç yaşam dönemine kadar hayatlarını devam ettirdiler.⁶ 1811 yılında doğan Siam ikizleri ise en popüler yapışık ikizlerdir.⁷

Burada spontan üçüz gebelikte görülen bir yapışık ikiz vakası sunularak ilgili güncel literatür bilgileriyle yönetimi tartışılmıştır.

Olgu

28 yaşındaki gebe, bulantı kusma şikâyetiyle acil polikliniğine başvurdu. Ultrasonografide 13-14 hafta ile uyumlu üçüz gebelik saptandı (Şekil 1).



Şekil 1 13-14 hafta ile uyumlu üçüz gebelik-Torakopagus yapışık ikiz ve normal ikiz eşi

Üçüz gebelik dikoryonikdiamniotik olarak belirlendi. Bir amnion kesesi içerisinde görünüm olarak tamamen normal 14 gebelik haftasıyla uyumlu bir fetüs saptandı. Diğer amnion kesesi içerisinde ise toraks seviyesinden yapışık ikizler gözlemlendi. Yapışık ikizler torakopagus idi, yani dört kol, dört bacak, iki kafa ve tek kalbe sahip idi. Ortak paylaşılan kalp Dopplerultrason ile tanımlandı (Şekil 2).



Şekil 2 Üçüz gebelikte Torakopagus yapışık ikiz ve normal ikiz eşi

Hasta hiperemesisgravidarum ön tanısıyla kliniğe yatırıldı. Obstetrik öyküsünden, G7, P4, Y4, A2 olduğu öğrenildi. Laboratuvar sonuçlarında ise anemi ve şiddetli kusmaya bağlı ketonüri olduğu belirlendi.

Gebelikle ilgili görülen patoloji aile ile paylaşıldı. Aileye danışmanlık hizmeti verilerek ayrıntılı açıklama yapıldı ve tedavi seçenekleri tartışıldı. 1.Gebeliğin devam etmesi, bu durumda yapışık ikizlerde paylaşılan ortak kalbin, doğuma kadar ayrılamayacağı belirtildi, 2. Selektiffetosid uygulaması ve 3.Gebeliğin sonlandırılması. Aile bu tedavi seçenekleri arasında gebeliğin devam etmesini istedi. Hasta bulantı kusmadan ötürü iki gün daha hastanede yatırıldı. Taburcu olurken hastaya rutin obstetri poliklinik kontrolü önerildi. Hastanın 15 gün sonraki poliklinik kontrolünde yapışık ikizlerin 15.gebelik haftasında intrauterin kaybedildikleri görüldü. Yaşayan tek sağlıklı fetüs 15.gebelik haftasından doğuma kadar aylık olarak obstetri polikliniğinde takip edildi. 39.gebelik haftasında doğum eylemi başladı.Hastadan normal spontan vajinal doğum ile 3.250 gr sağlıklı erkek bebek doğurtuldu. Hasta doğumdan sonra 24.saatte taburcu edildi.

TARTIŞMA

Yapışık ikizliğin oluşum süreciyle ilgili pek çok teori ortaya atılmıştır. Gecikmiş yumurta transportu, gecikmiş implantasyon ve yumurtanın manuplasyonununmonokoryonik ikizlik ve yapışık ikizlik oluşum oranını arttırabileceği tartışılmaktadır. Yapışık ikizliğin oluşumu ile ilgili bir başka mekanizma konsepsiyondan sonraki 13-15.günlerde embriyonik diskin yetersiz yarıklanmasıdır. Bilinen diğer mekanizma ise heteropagus yapışık ikizlerde görülen, özellikle dikoryonik ikiz gebeliklerde iki embriyonun yetersiz birleşimidir.⁸

Spontan gebeliklerde çok nadir görülen yapışık ikiz olguları günümüzde yardımcı üreme tekniklerinin kullanımıylaartmıştır. Son 30 yılda bildirilen 13 yapışık ikiz vakasının üçü (23%) yardımcı üreme teknikleri ile sağlanmıştır.Bunlardan gebeliğinin devamını isteyen üç hastadan ikisinin doğumu 32.gebelik haftasından önce gerçekleşmiştir.

İki monokoryonikmonoamniotik gebeliğe selektiffetosiduygulanmış ancak her iki vakada da yapışık ikizler intrauterin dönemde kaybedilmiştir. Selektifterminasyon veya birinci trimesterspontan embriyo redüksiyonu yapılan dört dikoryonikdiamniotik gebeliklerin tümü yapışık olmayan fetüsün doğumuyla sonuçlanmıştır.⁹

Birinci trimester tanısında transvajinal ultrasonografi ile birlikte Doppler ultrasonografi ve 3D Ultrasonografi kullanımı oldukça önemlidir.¹⁶ Erken tanı aileyle tedavi seçenekprotokollerinin konuşulmasına fırsat verir. Tedavi seçenekleri arasında gebeliğin devam ettirilmesi, tüm gebeliğin sonlandırılması ve yapışık ikizlerin selektif olarak sonlandırılması bulunur. Gebeliğin herhangi bir müdahale yapılmadan devam ettirilmesi yapışık olmayan sağlam fetüste preterm doğum ve intrauterinölüm riskinde artışa sebep olur. Buna karşılık tüm gebeliğin sonlandırılması sağlıklı fetüsün gebeliğinin sonlandırılmasını gerektirir.

Selektifterminasyon sağlıklı fetüsün mortalite ve ciddi morbiditesinin önlenmesini amaçlamaktadır. Fakat selektifterminasyon, işlemin kaçınıcı haftada yapıldığından bağımsız olarak %5-10 arasında düşük riskine sahiptir.¹ Bununla birlikte, selektifterminasyonunmonokoryonik üçüz gebeliklerde, normal fetüs ile yapışık ikizler arasındaki plasentalvasküleranastomozların belirlenmemesinden ötürü teknik bir zorluğu mevcuttur. Bu durumda yapılan selektifterminasyon, sağlıklı fetüste ölüm veya nörolojik sekel oluşum riskini arttırır.⁹ Bizim olgumuz için de uygun gibi görülen ancak aile tarafından kabul edilmeyen selektifterminasyon sadece farklı koryositenin kesin olarak belirlendiği üçüz gebeliklerdeki yapışık ikizlere önerilir.

Selektifterminasyon işlemi ne kadar erken yapılırsa gebelik kaybı riski o kadar az olmaktadır. Ayrıca yapışık ikizlerin selektifterminasyonun erken yapıldığı vakalarda sağlıklı bebeğin doğum ağırlığı,geç dönemde yapılanlara göre daha fazla olmaktadır.^{17,18} Koryositesinin doğru şekilde tanımlanması tedavi ve prognoz açısından kritik öneme sahiptir.⁹ Üçüz gebelikte, yapışık ikizlerin perinatalmortalitesi %89, normal fetüsün mortalitesi ise, %50 oranında 32 haftadan önce

preterm doğuma neden olması sebebiyle %56 olarak bildirilmiştir.¹

Sonuç olarak çoğul gebelikte erken tanı ve koryonisitenin belirlenmesi yönetimde önemli avantajlar sağlarken geç tanı yönetim seçeneklerini azaltırken obstetrik komplikasyonların artmasına neden olmaktadır.

KAYNAKLAR:

1. N. J. Sebire, W. Sepulveda, P. Jeanty, D. A. Nyberg, and K.H. Nicolaidis, "Multiplegestations," in *Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies*, D. A. Nyberg, J. P. McGahan, D. H. Pretorius, and G. Pilu, Eds, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, Pa, USA, 2003; 777-813
2. Grover V, Chawla R, Mishra SL. Management of conjoined twins. *Int J. Gynecol Obstet* 1990; 31: 67-69
3. Quiroz VH, Sepulveda WH, Mercado M, Bermudez R. Prenatal ultrasound diagnosis of thoracopagus conjoined twins. *J PerinatMed* 1989; 17: 297-303
4. Callen PW. *Obstetrik ve Jinekolojide Ultrasonografi (üçüncü baskı)*. Çeviri: Güner H.137-140 Atlas Kitapçılık 1997.
5. Danforth. *Obstetrik ve Jinekoloji (yedinci baskı)*. Çeviri editörü: Erez S.334 Yüce Yayın 1997
6. Topçuoğlu S, Topçuoğlu D, Yıldırım B, Şanioğlu C. *Dicephalus Dibracius olgusu*. *Haseki Tıp Bülteni* 1982;20 (2): 83-91
7. O'Neill JA, Holcomb GW, Schnauffer L. Surgical experience with thirteen conjoined twins. *Ann-Surg* 1988;208: 299-312.
8. Logrono, R., Garcia-Lithgow, C., Harris, C. *Heteropagus conjoined twins duetofusion of two embryos: report and review*. *Am. J. Med. Genet.* 1997 73, 239-243
9. Sepulveda W, MunozH, Alcalde JL. *Conjoined twins in a triplet pregnancy: early prenatal diagnosis with three-dimensional ultrasound and review of literature*. *Ultrasound Obstetric and Gynecology* 2003 Aug;22(2):199-204.

10. Y.Goldberg, I.Ben Shlomo, E.Weiner, E.Shalev. First trimester diagnosis of conjoined twin in triplet pregnancy after IVF and ICSI, *Human Reproduction* 2000, Vol 15, No.6, pp 1413-1415
11. Koontz, W.L., Layman, L., Adams, A. and Lavery, J.P. Antenatal sonographic diagnosis of conjoined twins in a triplet pregnancy. *Am J ObstetGynecol*1985, 153, 230.
12. Shalev, E. and Zuckerman, H. Conjoined twins in triplet pregnancy (letter). *Am J ObstetGynecol*1987, 157, 1323
13. Boulot, P., Deschamps, F., Hedon, B. Conjoined twins associated with a normal singleton: very early diagnosis and successful selective termination. *J. Perinat. Med.*1992, 20, 135
14. Skupski, D.W., Streltsoff, J., Hutson, J.M. Early diagnosis of conjoined twins in triplet pregnancy after in vitro fertilization and assisted hatching. *J. UltrasoundMed.*1995, 14, 611-615
15. Hubinont, C., Kollmann, P., Malvaux, V. First trimester diagnosis of conjoined twins. *Fetal. Diagn. Ther.*1997, 12, 185-187
16. Bonilla-Musoles F, Raga F, Bonilla F, Blanes J, Osborne NG. Early diagnosis of conjoined twins using two-dimensional color Doppler and three-dimensional ultrasound. *J NatlMedAssoc* 1998; 90: 552-6.
17. Berkowitz, R.L., Lynch, L., Chitkara, U. Selective reduction of multifetal pregnancies in the first trimester. *N. Engl. J. Med.*1988, 318, 1043-1047
18. Wapner, R.J., Davis, G.H. and Johnson, A. Selective reduction of multifetal pregnancies. *Lancet*, 1990,335, 90-93.

İncebarsak Mezosunda RIA: Nadir Bir Olgu

Zehra Nihal Dolgun, Rakhshanda Aslanova, Emrah Turhan, Niyazi Cenk Sayın

Edirne Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

ÖZET:

Rahim içi araçların uterusu perforate edip uterus dışına çıkmaları ciddi ancak nadir bir durumdur. Komşu organ laserasyonları görülebilirse de uygulamanın (ve muhtemelen uterin perforasyonun) 5. gününde incebarsak mezosuna dek ilerlemesi bu nadir durumun uç bir örneğidir. Bu bildiride doğum sonrası 30. günde RIA takılmasının 2. gününde karında ağrı şikayeti ile başvuran ve kayıp RIA ileoçekal valvden 150 cm. proksimalde, jejunum mezosu içinde bulunan hasta sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Rahim içi araç, uterus perforasyonu

Intrauterine Device İn Small Bowel Mesenterium: A Rare Case Report.

ABSTRACT:

The dislocation of an intrauterine device (IUD) by perforating the uterus is a rare but serious complication. Although laceration of neighbouring organs is possible, the migration of IUD to the jejunal mesenterium in the fifth day of application (and probable perforation) is an extreme example of this rare situation. In this report we present a case who was applied an IUD on the postpartum 30th day and referred to our clinic with abdominal pain two days later. The explorational surgery revealed the IUD stuck in jejunal mesenterium 150 cm proximal to the ileocecal valve.

İletişim Bilgileri:

Sorumlu Yazar: Zehra Nihal DOLGUN

Yazışma Adresi: Edirne Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

Tel: 0 505 450 2505

Email: dr_nihaldolgun@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 03.07.2013

Makalenin Kabul Tarihi: 22.09.2013

GİRİŞ

Rahim içi araç (RIA) ile korunma günümüzde en sık kullanılan kontrasepsiyon yöntemidir (1). Uterusun RIA ile delinmesi 350 ila 2500 uygulamada bir görülen ciddi bir komplikasyondur (2). Doğum sonrası en erken 12. haftada uygulanması önerilmekle birlikte (3), erken kontrasepsiyon isteyen hastalarda uterin perforasyon ve RIA'nın atılması riski göze alınarak daha önce de uygulanmaktadır. Uterin perforasyonların %85'i diğer organları etkilemezken kalan %15'i komşu organ, en sık da barsak yaralanmalarına neden olur. Barsak yaralanmaları içinde incebarsak mezosu en az etkilenen olarak rapor edilmiştir (4).

Bu olgu sunumunda post-partum 30. günde RIA uygulanan ve uygulama sonrası ikinci günde karın ağrısı şikayeti ile kliniğimi-

ze başvuran, operasyonda RIA'nın ileoçekal valvden 150 cm. proksimalde jejunum mezosu içinde izlendiği hasta sunulmuştur. Araştırmamıza göre uygulama sonrası incebarsak mezosuna yapışma süresi en kısa olan vaka sunumudur.

OLGU

28 yaşında, G:7, P:5 D/C:2 hikayeli hasta bir aile sağlığı merkezinde 5. normal doğumundan 30 gün sonra bakırlı RIA taktırmış ve işlemden 2 gün sonra pelvik ağrı ile fakültemiz kadın hastalıkları ve doğum acil polikliniğine başvurmuştur. Yapılan spekulum muayenesinde kollum kanamalı izlenmiş, RIA ipi ise görülmemiştir. Uterus hafif retrovert pozisyonunda, batında hafif hassasiyet olup defans veya rebound tespit edilmemiştir. Yapılan TV USG

de uterus normal görünümde olup içinde RİA izlenmemiş, intrapelvik serbest sıvı görülmüştür. Ardından hastaya direkt batın grafisi çekilerek batın orta hatta, pelvik bölgede RİA gölgesi izlenmiştir. Hastaya diagnostik histeroskopi yapılarak aracın uterin kavitede olması dışlanmış ve ardından laparotomiye geçilmiştir. Uterus duvarı, mesane, douglas, rektosigmoid bölge ve bilateral tubalar iyice tarandıktan sonra RİA'nın bulunamaması üzerine perop skopi ile aracın batın içinde olduğundan emin olunarak mini-laparotomiye geçilmiştir. Uterin duvar ve tüpler palpasyonla değerlendirilmiş herhangi bir yabancı cisme rastlanmamıştır.



Şekil 1: Direkt grafide rahim içi aracın görülmesi



Şekil 2: Operasyon esnasında rahim içi aracın yerinin belirlenmesi

Batın içi palpasyonda ele gelen ileal yapışıklıklar hastanın yaşı düşünüldüğünde dikkat çekici ve şüphe uyandırıcı olduğundan yapışıklıklar dikkatlice incelendiğinde RİA'nın, ileo-çekal valvden yaklaşık 150 cm proksimalde barsak mezosuna gömülü bir şekilde durduğu görülmüştür. Barsak içine perforasyon saptanmadığından RİA mezodan dikkatlice alınmış ve kanama olmadan, batın izotonikle yıkanarak operasyona son verilmiştir.

TARTIŞMA

Postpartum RİA uygulaması uterin perforasyon açısından daha riskli bir işlemdir. Genel kanı post-partum 12. Haftadan önce RIA uygulanmaması yönündedir (3). Bizim vakamızda RIA post-partum 30. günde uygulanmıştı. Perforasyon sessiz olabileceği gibi klinik olarak belirti de verebilen ciddi bir komplikasyondur.

Perforasyonların çoğu takılma esnasında meydana gelmektedir (4). Bu vakanın gelişimi düşünüldüğünde RIA uygulaması sonrası 2. günde başlayan şikayetler RIA uygulaması esnasında perforasyonun oluştuğunu düşündürmektedir. Pelvik ağrı nedeniyle ve kayıp RIA şüphesi ile başvuran bir hastaya muayene sonrası ilk aşamada pelvik ultrasonografi ve antero-posterior ve lateral direkt batın grafileri çekilerek RIA'nın varlığı, lokalizasyonu ve seviyesi tespit edilmelidir. RİA görünüyorsa ve hala uterus içinde olabileceği kuşkusuna varsa öncelikle histeroskopi uygulanabilir. Ardından uterus içinde değilse laparotomi ile RİA bulunup alınabilir. RIA'nın her iki kolundaki bakır iyonları ciddi omental adhezyonlara neden olabilir ve bu kollar peritoneal reaksiyonla viseral organ duvarları içine girebilirler (5).

Bu vakada da jejunum mezenterine gömülerek kendine yol açmakta olan RIA muhtemelen erken teşhis ve müdahale ile barsak duvarına invaze olmadan çıkarılmıştır. Barsak ansları arasında kaybolmuş bir aracı laparotomi ile görmek mümkün olmayabilir. Perop çekilen skopi ile aracın lokalizasyonu hakkında fikir edinilebilir. Gerekirse laparotomiye geçilerek daha ayrıntılı batın muayenesi ile araç bulunabilir. Özellikle bakırlı RİA larda x-ray (direkt grafisi) görüntülemelerin önemi büyüktür.

KAYNAKLAR

1. Sharifiaghdas F, Beigi FM, Abdi H. Laparoscopic removal of a migrated intrauterine device. *Urol J.* 2007;4:177–9. (PubMed)
2. Mulayim B, Mulayim S, Celik NY. A lost intrauterine device. Guess where we found it and how it happened? *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2006;11:47–9.
3. Key TC, Kreutner AK. Gastrointestinal complications of modern intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 1980; 55:239 – 44.
4. Zakin D, Stern WZ, Rosenblatt R. Complete and partial uterine perforation and embedding following insertion of intrauterine devices. Part 1. *Obstet Gynecol Surg* 1981;36:335–53.
5. Chih-Ping Chen, Tzu-Chi Hsu, and Wayseen Wang. Ileal Penetration by a Multiload-Cu 375□Intrauterine Contraceptive Device A Case Report With Review of the Literature.

Body Stalk Anomalisi : Olgusu

Mesut Polat, Resul Arısoy, Emre Erdoğan, Özgür Aydın Tosun, Resul Karakuş
Özgür Aydın Tosun, Oya Pekin, Ahmet Semih Tuğrul

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Perinatoloji Kliniği

ÖZET:

Body stalk” anomalisi, karın ön duvar defekti, skolyoz, kısa göbek kordonu veya yokluğu ile karakterize nadir görülen fatal bir anomalidir. Burada ultrasonografik tanısı konulmuş body stalk anomalili olgu sunuldu. Yirmi sekiz yaşındaki gebe, antenatal kongenital anomali ön tanısı ile hastanemize refere edilmiştir. Ultrason ile incelemede batın ön duvarında geniş defekt (defekt içerisinde karaciğer, safra kesesi, mide, barsaklar ve mesane görüldü), torakolumbal kifoskolyoz, tek arter tek ven içeren kısa umbilikal kordon gibi konjenital anomalilere sahip 16 haftalık fetus gözlemlendi ve body stalk anomalisi tanısı konuldu. Terapötik tahliye yapıldı. Body stalk anomalisi hayatla bağdaşmadığından gebeliğin sonlandırılması düşünülmelidir. Diğer anterior duvar defektlerinden ayırıcı tanısı ve erken prenatal tanısı tedavi planının belirlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: *Body stalk anomalisi, prenatal tanı, ultrasonografi*

Body Stalk Anomaly : Case Report

ABSTRACT

Body stalk anomaly is a rare fatal anomaly characterized by abdominal wall defects, scoliosis, short or absence of umbilical cord. We reported a case of body stalk anomaly who were diagnosed prenatally. 28 year old case was referred to our hospital with a diagnosis of congenital anomaly. Ultrasonographic examination revealed a fetus, 16 weeks of gestation, with large abdominal wall defect (including liver, gallbladder, stomach, intestine and bladder), thoracolumbar kifoscoliosis, short umbilical cord with single artery. Pregnancy was terminated with the diagnosis of body stalk anomaly. Termination of the pregnancy should be considered in the management of this lethal anomaly. The differential diagnosis and early prenatal diagnosis is important in the management of the other abdominal wall defects.

Keywords: *Body stalk anomaly, prenatal diagnosis, ultrasonography*

İletişim Bilgileri:

Sorumlu Yazar: Özgür Aydın Tosun

Yazışma Adresi: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hast. Eğt. Arş. Hastanesi Perinatoloji Kliniği

Tel: 0 216 391 0680

Email: info@zktb.com.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 03.07.2013

Makalenin Kabul Tarihi: 22.09.2013

GİRİŞ

Vücut sapı anomalisi nadir görülen bir konjenital anomalidir. Karın ön duvarı defektleri anomalilerinden en ciddi olup insidansı 1/14000-40000 arasındadır (1). Body stalk anomalisinde batın ön duvar gelişimi sırasında sefalik, kaudal ve lateral kıvrımların gelişiminde defekt olur ve plasentanın koryonik plağı amniyoperitoneal membran ile geniş tabanlı olarak tutunmuştur.

Ekstraembriyonik sölom oblitere olmaz ve umblikus oluşmaz. Body stalk anomalisi; geniş batın ön duvar defekti, ekstremite deformiteleri, kifoskolyoz, umbilikal kordon yokluğu veya kısalığı ve/veya kranyofasiyal defektlerle karakterizedir. Body stalk anomalisi olgularında sıklıkla karyotip normaldir(2,3).

OLGU:

28 yaşında G2P1 olan gebe fetal anomali, omfolosel öntanısı ile 16. gebelik haftasında kliniğimize refere edilmiştir. Gebenin obstetrik hikayesinde ve özgeçmişinde özellik yoktur. İlk gebeliğinde herhangi bir problem yaşamamış ve vaginal yoldan doğum yapmıştır. Anamnezinde ilk çocukta herhangi bir problem olmadığı ebeveynler tarafından ifade edilmiştir. Fetusun yapılan ultrasonografik muayenesinde; batın ön duvarında geniş defekt tespit edildi. Karaciğer ve bağırsaklar abdomenden dışarı herniye olduğu ve ekstrofi vesikalis görüldü. Herniye olan organları çevreleyen bir amniyotik membranın olmadığı ve serbest umbilikal kordun oldukça yüzeysel ve kısa olduğu gözlemlendi. Transvaginal doppler ultrasonografi ile umbilikal kordun tek arter-tek ven içerdiği görüldü. Diğer ultrasonografik bulgular olarak ciddi torakolumbal kifoskolyoz (Şekil 1), kalbin aşağı doğru yer değiştirdiği saptandı.



Şekil 1: Torakolumbal kifoskolyoz

Bu bulgular eşliğinde fetusa body stalk ön tanısı konuldu. Aileye durum hakkında bilgi verildi ve terminasyon seçeneği sunuldu. Aileden yazılı onamlar alınarak gebelik termine edildi ve otopsi için patolojiye gönderildi (Resim2).



Şekil 2: Medikal abortus sonrası fetüs

Otopsi incelemesinde; 3cm uzunluğunda 0.2 cm genişliğinde tek arter tek ven içeren umbilikal kordon, kolumna vertebralis sağa deviye ve kifoskolyoz, club foot, 1.5 cm genişliğinde batın ön duvar defekti (defektten karaciğer, safra kesesi, mide, dalak, pankreas ve barsakların herniasyonu) görüldü. Mesane ekstrofisi, diyafragma agenezisi ve kalp, aort, akciğer, trakea ve timusun aşağıya doğru yer değiştirdiği tespit edildi. Bu otopsi bulguları ile de body stalk anomalisi doğrulandı.

TARTIŞMA:

En ciddi karın ön duvarı defekti olarak kabul edilen body stalk anomalisi erken intrauterin dönemde oluşan amniyon rüptürü, germinal diskin oluşumu sırasında ortaya çıkan anormal amniotik kavite veya dismorfik vasküler yapılanma sonucu ortaya çıkar. 1900'lü yılların başında tariflenen bu anomali ancak 1986'da Lockwood tarafından irdelenmesinden sonra obstetrik literatürde önem kazanmıştır (4,5). Body stalk anomalisi; geniş batın ön duvar defekti, ekstremit deformiteleri, kifoskolyoz, umbilikal kordon yokluğu veya kısalığı ile karakterizedir (2,3). Body stalk anomalisinde çoğunlukla kartotip analizi normaldir. Fakat body stalk anomalisi ile mozaik trizomi 2 ve 16. kromozomda uniparental disomi birlikteliği gösterilmiştir (6,7). Karın ön duvarı defeklerinin ayırıcı tanısında yer alan gastroşizis, omfalosel ve kısa kordon uzun dönemdeki prognozu body stalk anomalisinden oldukça farklıdır. Ultrasonografik tanıda en önemli nokta sunulan vakada olduğu gibi herniye olan karın içi organlarının plasentayla yakın ilişki gösterip, omfaloseldeki gibi bu organları çevreleyen bir amniotik membrana, karından uzak bir noktada umbilikal kordon girmemesidir. Kord bu vakaların çoğunda ya hiç gelişmemiştir ya da rudimenterdir. Vakamızda olduğu gibi body stalk anomalisine eşlik eden tipik anomalilerin saptanması da tanının güçlendirilmesinde oldukça önemli rol oynar.

Sonuç olarak body stalk anomalisi nadir rastlanan ancak prognozu en kötü olan karın ön duvarı defektidir. Detaylı ultrasonografik inceleme ile ayırıcı tanısının iyi bir şekilde

yapılarak tanıya ulaşmak mümkündür. Ancak teşhisin ultrasonografi tecrübesi yüksek merkezlerde yapılarak tanıda şüphenin olmadığı durumlarda gebelik termine edilmelidir.

KAYNAKLAR :

1-Mann L, Ferguson-Smith M, Desai M, Gibson A, Raine P. Prenatal assessment of anterior abdominal wall defects and their prognosis. *Prenat Diagn* 1984; 4: 427-435.

2-Ginsberg NE, Cadkin A, Strom C. Prenatal diagnosis of body stalk anomaly in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997; 10: 419-21.

3- Murphy A, Platt LD. First-trimester diagnosis of body stalk anomaly using 2- and 3-dimensional sonography. *J Ultrasound Med.* 2011; 30: 1739-43.

4- Kermauner F. Die Missbildungen des Rumpfes: In: Schwalbe E, Gruben GB, eds. *Morphologie der Missbildungen des Menschen and der Tiere.* 3rd ed. Jena, Germany: Gustav Fisher 1906:41-85

5- Lockwood CJ, Scioscia AL, Hobbins JC. Congenital absence of the umbilical cord resulting from maldevelopment of embryonic body folding. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1049-51

6-Smrcek JM, Germer U, Krokowski M, Berg C, Krapp M, Geipel A, Gembruch U. Prenatal ultrasound diagnosis and management of body stalk anomaly: analysis of nine singleton and two multiple pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 21: 322-8.

7-Chan Y, Silverman N, Jackson L, Wapner R, Wallerstein R. Maternal uniparental disomy of chromosome 16 and body stalk anomaly. *Am J Med Genet.* 2000 ;94: 284-6.

Postmenapozal Nadir Görülen Bir Over Tümörü: Endometrioid Kistadenofibrom (Olgu Sunumu)

Murat Bakacak¹, Özge Kızılkale², Rukset Attar², Gazi Yıldırım², M. Sühha Bostancı³,
Elif Bağlam⁴, Cem Fıçıoğlu²

¹ Kahramanmaraş Şehir Devlet Hastanesi,

² Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.,

³ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.,

⁴ Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

ÖZET:

53 yaşında postmenapozal hastada tespit edilen sol overde kitle nedeniyle yapılan total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi sonrasında yapılan patolojik incelemede saptanan overin endometrioid adenofibromu olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Over, endometrioid adenofibrom, atipik proliferatif over tümörü

A Rare Ovarian Tumor In Postmenopausal Period. Endometrioid Cystadenofibroma (Case Report) Endometrioid Kistadenofibrom

ABSTRACT

53-year-old postmenopausal patient underwent total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy because of a mass in the left ovary. Bilateral ovarian endometrioid adenofibroma was detected in the pathological examination was presented in this case report.

Key Words: Ovary, endometrioid adenofibroma, atypical proliferative ovarian tumor.

İletişim Bilgileri:

Sorumlu Yazar: Gazi Yıldırım

Yazışma Adresi: Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum

Tel: 0 532 4301513

Email: gaziyildirim@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 25.04.2013

Makalenin Kabul Tarihi: 02.06.2013

GİRİŞ

Over kanseri jinekolojik hastalıklar arasında az görülen bir durum olmasına rağmen, jinekolojik kansere bağlı ölümlerin en sık nedenidir.

Yüksek mortalite hastalığın uzunca bir süre semptomsuz seyretmesine bağlıdır. Over kanserinin görülme sıklığı 40 yaşından sonra artış gösterirken over kanseri olgularının üçte birinden fazlasına 65 yaş ve üzerinde rastlanmaktadır. Bu nedenle postmenapozal dönemdeki hastalarda görülen ovaryen büyümelere erken dönemde tanı konulmalıdır. Postmenapozal dönemde görülen over

tümörlerinin %30 u malign karakterdedir. Over de görülen endometrioid adenofibromlar nadir görülen lezyonlardır (3,4). Endometrioid adenofibrom ve atipik proliferatif endometrioid tümörler overin epitelyal neoplazmalarının %1 den daha azını oluştururlar (4).

Hastanın hastalık açısından değerlendirilmesinde hikayesi, fiziksel muayene, ultrasonografi ve laboratuvar testleri tanıya yardımcı olmaktadır. Laboratuvar testlerinden serum CA 125 düzeyi özellikle ovaryen kitlesi olan postmenapozal hastada malignitenin değerlendirilmesi açısından faydalıdır (5).

OLGU SUNUMU

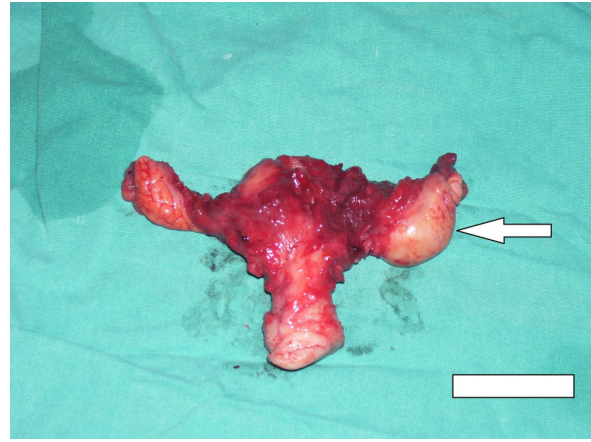
8 yıldır menapozda olan, rutin jinekolojik muayenesi için polikliniğe başvuran daha önce hiç hormon replasman tedavisi almayan, 53 yaşındaki hastada yapılan jinekolojik muayenede, dış genitalya doğal, vajen mukozası ve serviks atrofik olarak değerlendirilmiştir. Uterus normalden küçük, adneksler obesite nedeniyle net değerlendirilememiştir. Hastanın transvajinal ultrasonografisinde uterus normalden küçük, endometrium kalınlığı 3 mm olarak ölçülmüştür. Sağ over atrofik görünümünde, sol over normalden iri içerisinde 25mm'lik solid kitle izlenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Transvajinal ultrasonografi ile yapılan değerlendirmede sol overyan kitle görüntüsü

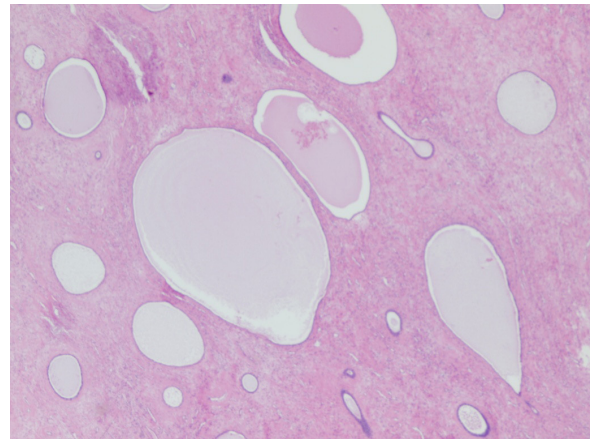
Hastanın yapılan renkli doppler ultrasonografik incelemesinde kitle lezyonu içerisinde belirgin akım izlenmemiştir. Hastaya yapılan Magnetik Rezonans (MR) incelemesinde sol overde 3x2 cm boyutunda bir adet düzgün konturlu solid kitle lezyonu mevcut olup, kitle lezyonunda kontrastlı yağ baskılı T1 sekansında daha çok periferik heterojen vasıfta kontrast tutulumu izlenmiştir. MR incelemesinin T2 sekans değerlendirilmesinde ise bir adet solid kitle görünümü mevcuttu. Laboratuvar incelemelerindeki parametrelerden CA 125 düzeyi 15 U/ml olarak ölçüldü. Diğer laboratuvar incelemelerinde normal değerlerden farklılık gösteren bir parametre yoktu. Gaitada gizli kan saptanmadı. Hastanın yapılan bilateral mamografi incelemesi normal olarak değerlendirildi. Operasyon planlanan hastaya operasyon öncesi servikal kanal ve endometrium incelemesi için yapılan fraksiyone kürtaj sonucu atrofik endometrium ile uyumluydu. Total histerektomi ve bilateral salpingoofe-

rektomi (TAH-BSO) planlanan hastanın laparotomi sırasındaki ekplorasyonunda sağ over ve uterus normal olarak izlendi. Sol over normalden iri, 4-5 cm boyutlarında, sert kıvamlı, düzgün yüzeyleydi. Batın ekplorasyonunda ek patolojiye rastlanmadı. Hastaya batın yıkama sıvısının alınması sonrası TAH-BSO yapıldı. TAH-BSO materyalinin makroskopik incelemesinde, uterus 7x4x2,5 cm ölçülerinde, sağ tuba 5,5 cm uzunluğunda, 0,5 cm çapında, sağ over 3x1x1 cm ölçütlerinde sol tuba 5 cm uzunluğunda, 0,5 cm çapında, sol over 3,5x2,5x2,2 cm ölçülerinde bulunmaktaydı (Şekil 2).



Şekil 2. TAH-BSO materyali makroskopik görünüm. Sol overyan kitle işaretlenmiştir.

Endometrium 0,1 cm, myometriyum 1,2cm idi. Uterus seri kesitlerle incelendiğinde herhangi bir lezyona rastlanmadı. Sağ overin kesit yüzeyi solid gri renkteydi. Sol over kesit yüzeyinde 2,5 cm çapında çevreden sınırlı hafif süngerimsi bir yüzeye sahip solid gri renkli lezyon izlendi. Sol overin tümü mikroskopik olarak incelenmiştir.



Şekil 3. Endometrioid adenofibrom mikroskopik görünüm. Kolumnar epitel içeren kistik alanların olduğu yoğun fibröz stroma (H&E)

Bazı alanlarda endometrioid tipte epitel ile çevrili kistik bir yapının lümenini dolduran tarzda gelişen bol fibroblastik stroma içerisinde bazıları kistik genişleme gösteren bez yapıları içeren neoplastik yapı görülmüştür. Bez yapıları döşeyen hücreler oval ya da yuvarlak nükleuslu, bazıları belirgin olmayan nükleol içeren kolumnar hücrelerdir. Bu hücreler genellikle tek sıralıdır. Bu histolojik bulgularla lezyon overin endometrioid adenofibromu olarak değerlendirilmiştir (Şekil 3).

TARTIŞMA

Over kitleleri incelendiğinde endometrioid adenofibromlar nadir görülen lezyonlardır (3,4). Bu lezyonlar için görülme yaşı ortalama 57 iken, boyut ve konum olarak değerlendirildiklerinde genellikle unilaterale olarak ortalama 10 cm çapında bir kitle olarak izlenirler (4). Makroskopik değerlendirmede dış yüzeyleri muntazam ve düzgün sınırlı iken kesit yüzeyleri fibröz yapıda izlenir. Adenofibromlar boyutları bir kaç mm ile bir kaç cm arasında değişen küçük kistler içerirler. Adenofibromların da dahil olduğu overin yüzey epitelyal tümörleri kaynaklandıkları çölemik epitelin özelliğini gösteren birden çok yönde farklılaşma gösterebilirler. Bu tümörler baskın olan epitelin niteliğine göre isimlendirilirler (6,7). Benign ve borderline adenofibromlara endometriozis eşlik edebilir (4, 8, 9). Olgumuzda lezyonun bulunduğu overin tümü örneklenmesine rağmen böyle bir birliktelik tespit edilmemiştir.

Postmenapozal dönemde ileri yaş hastalarda genellikle büyük boyutlarda tespit edilen endometrioid adenofibrom bizim vakamızda nispeten küçük olarak 2,5 cm boyutunda izlenmiştir. Hastanın başvuru sırasında kitle açısından belirgin bir semptomu yoktu. Postmenapozal dönemdeki kadınlarda periyodik jinekolojik muayene ve transvaginal ultrasonografi ile değerlendirme over tümörlerinin erken tanısı en önemli faktördür. Rutin postmenapozal kontrollerde transvaginal ultrasonografi uygulanması invazif olmayan, düşük maliyetli ve hastalar tarafından kabul edilebilir bir yöntemdir. Postmenapozal hastalar overyan kanser açısından yüksek riskli bir gruptur. Rutin postmenapozal kontroller kan-

ser taramaları açısından önemlidir. Şüpheli vakalarda renkli doppler ultrasonografi, magnetik rezonans görüntüleme ve serum Ca125 seviyesinin değerlendirilmesi over kitlelerinin malignite açısından değerlendirilmesinde önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Umezu T, Kajiyama H, Terauchi M, Shibata K, Ino K, Nawa A, et al. Establishment of a new cell line of endometrioid carcinoma of the ovary and its chemosensitivity. *Hum Cell*. 2007;20:71-76
2. Byun YJ, Chang KH, Lee JP, Ryu HS. A case of recurrent early-stage epithelial ovarian cancer presenting as bone metastasis. *KJOG*. 2004;47:1601-1605
3. Piura B, Goldstein J, Yanai I. Ovarian endometrioid carcinoma with an adenofibromatous pattern. *Int J Tiss React* 1986;8; 249-54
4. Seidman JD, Russell P, Kurman RJ. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. In: Kurman RJ, editor: Surface epithelial tumors of the ovary: 5th ed. Heidelberg: Springer Verlag; 2002. p863-6
5. Diagnosis and Management of the Adnexial mass American Family Physician May 15, 1998. Janet Drake, M.D.
6. Moore DH, Fowler WC, Snatrach PJ. Malignant endometrioid cystadenofibroma of the ovary. *Arch Gynecol Obstet* 1991;249; 153-6
7. Young RH, Clement PB, Scully RE. Diagnostic surgical pathology. In: Sternberg SS, Antonioli DA, Carter D, Mills SE, Oberman HA, editors: The ovary: 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins; 1999, vol 2. p. 2319-2334
8. Mc Cluggage WG, Bryson C, Lamki H, Boyle DD. Benign, borderline and malignant endometrioid neoplasia arising in endometriosis in association with Tamoxifen therapy. *Int J Gynecol Pathol* 2000;19: 276-9
9. Sugiyama T, Nishida T, Kataoka A, Okura N, Iwanaga S, Yakushiji, A pregnant woman with clear cell adenocarcinoma of the ovary arising from endometriosis and with benign and borderline adenofibroma of the clear cell, endometrioid types. *Eur J Obstet Gynecol Repro Biol* 1997;72: 47-50

Prematüre Retinopatisi: Sıklık Azalıyor mu?

Murat Günay¹, Sevilay Topçuoğlu², Gökhan Çelik¹, Tuğba Gürsoy²

¹Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, ²Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İstanbul.

ÖZET:

Amaç: Kliniğimizde takip ettiğimiz prematüre olgularda prematüre retinopatisi sıklığını ortaya koymak

Materyal-Metod: Kasım 2011- Haziran 2013 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi göz hastalıkları polikliniğine dış merkezlerden refer edilen veya aynı hastanenin yeni doğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen toplam 620 prematüre bebeğin dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Doğum haftası, doğum ağırlığı, hastalığa ait bulgular (hastalık zonu, evresi), tedavi edilen olgulara ait bulgular (tedavi şekli, tedavi edildiği postmenstrüel hafta) gibi özellikler kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan bebeklerin 320'si (% 51.6) erkek, 300'ü (% 48.4) kız idi. Olguların ortalama doğum haftası 31,21±2,61hf (24-34) ve ortalama doğum ağırlığı 1645,17±552,03 gr (470-3870) idi. Toplam 620 bebeğin 314'ünde (% 50.6) çeşitli evrelerde prematüre retinopatisi (evre 1-3) saptandı. Toplamda 84 (% 13.5) bebekte yüksek riskli eşik öncesi prematüre retinopatisi tespit edilip, bu bebeklere lazer fotokoagülasyonveyaintravitrealanti VEGF tedavileri uygulandı. Prematüre retinopatisi gelişimi ile doğum haftası ve doğum ağırlığı arasında anlamlı derecede ters bir ilişki mevcuttu ($p<0.01$).

Sonuçlar: Erkendoğum haftası ve düşük doğum ağırlığı prematüre retinopatisi gelişiminde en önemli iki etkidir. Tedaviye ihtiyacı olan olguların, tedavinin rutin uygulandığı merkezlerde uygun zamanda uygun tedavisi ile görsel sonuçlar daha iyi oranda sağlanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Doğum ağırlığı, doğum haftası, prematüre retinopatisi, prematüre retinopatisi sıklığı

İletişim Bilgileri:

Sorumlu Yazar: Dr. Murat Günay

Yazışma Adresi: Zeynep Kamil Eğt.ve Arş. Hast, İstanbul

Tel:0 533 208 2186

Email: drmurat301@yahoo.com.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 16.09.2013

Makalenin Kabul Tarihi: 20.10.2013

Retinopathy of Prematurity: Is there a Decline in Incidence

ABSTRACT:

Objective: Toreportthefrequency of retinopathy of prematurityamongprematureinfants in ourclinic

Methods:Medical records of 620 prematurebabies who had been referred to Zeynep Kamil Maternity and Children's Training and Research Hospital for retinopathy of prematurity screening fromouter centers or who had been managed in neonatal intensive care unit at the same hospital-were investigated retrospectively. Characteristics of infants as gestationalage, birth weight, findings pertaining to retinopathy of prematurity (disease zone and stage), findings of treated cases (treatment modality, postmenstrualage at treatment time) were recorded.

Results: Three hundred-twenty (51.6%) of patients were male, 300 (48.4%) were female. Meangestationalage of infants was 31,21±2,61 weeks (24-34) and mean birth weight was 1645,17±552,03 grams (470-3870). Several stages of retinopathy of prematurity (stage1-3) was detected in 314 (50.6%) of 620 babies during the follow-upperiod. High risk prethres hold retinopathy of prematurity was detected in 84 (13.5%) babies and laserphotocoagulation or intravitrealanti VEGF therapy was applied to the seinfants. There was a significantin versecorrelation between the development of retinopathy of prematurity with gestational age and birth weight.

Conclusion: Early gestational ageand low birt-hweight are thet womost important parameters in development of retinopathy of prematurity. Visual outcomes are better in cases which are treated appropriately and timely.

Keywords: Birthweight, gestationalage, retinopathy of prematurity, frequency of retinopathy of prematurity

GİRİŞ:

Prematüre retinopatisi (PR) düşük doğum ağırlıklı preterminfantlarda görülen retina damarlarının gelişimsel bozukluğudur. Hemen hemen tüm terminfantlarda retina ve retina damar yapısı tamamen gelişmesine rağmen, preterminfantlarda retina damar yapısındaki bu gelişim eksik olmaktadır(1). Optik sinirden başlayıp yaklaşık 32. gestasyon haftasında nazal retina vaskularizasyonu ve 38-40. gestasyon haftalarında temporal retina vaskularizasyonu tamamlanmaktadır (2). Hastalık gelişiminde etkili en önemli risk faktörleri düşük doğum haftası (DH) ve düşük doğum ağırlığı (DA) olarak göze çarpmaktadır(3). Prematüre retinopatisinin en önemli ve en tehlikeli yanı gerektiği vakit tedavi edilmediği takdirde kalıcı körlükle sonuçlanabilmesidir. Ancak bu durum uygun ve zamanında gerçekleştirilen tarama ve tedavi prosedürleri ile önlenmektedir (2). Prematüre retinopatisinde tarama ve tedavi protokollerinin yönetiminde neonatolog ve göz hekimi işbirliği kaçınılmazdır. Neonatolog hekimler özellikle tarama muayenesi amacıyla prematüre bebeği uygun zamanda göz hekimine konsulte etmek durumundadırlar. Prematüre bir bebeğin ilk muayene zamanlamasının ne zaman olması gerektiği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir. Retina dekolmanı oluşturabilecek seviyeye gelmeden önce ve de potansiyel olarak stresli olabilecek tarama muayenelerini azaltmak için postmenstrüel hafta ve postnatal hafta baz alınarak PR'de ilk muayenenin ne zaman olması gerektiği literatürde belirtilmiştir. Buna göre, postmenstrüel 27. hafta ve öncesinde doğan prematürelerde ilk muayene zamanı postmenstrüel 31. haftada; postmenstrüel 27. hafta ve üzerinde doğan prematürelerde ilk muayene zamanı doğumdan sonraki 4. haftada yapılması önerilmiştir (4,5). Prematüre retinopatisi açısından taranacak bebeklerin tespiti amacıyla literatürde ortak tarama protokolü önerilmiştir. Buna göre, gestasyonel haftası 32 hafta veya altında, doğum ağırlığı 1500 gr veya altında olan prematüre bebeklerin taranması gerektiği belirtilmiştir (7). Ancak sonrasında güncellenen protokolde, DH'sı 30 hafta veya altında, DA 1500 gr veya altında olan infantların PR açısından tarama muayenesi gerektirdiği vurgulanmıştır. Aynı protokolde

DH'sı 30 hafta üzerinde ve DA 1500-2000 gr arasında olup stabil klinik seyirleri olmayan prematüre infantlara da tarama muayenesi önerilmiştir (1). Bu çalışmada kliniğimizde takip ettiğimiz prematüre bebeklerdeki PR sıklığını ve klinik tarama sonuçlarını ortaya koymayı amaçladık.

MATERYAL-METOD:

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastalar Kasım 2011- Haziran 2013 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi göz hastalıkları polikliniğine dış merkezlerden refere edilen veya aynı hastanenin yeni doğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ)'nde takip edilen bebeklerdi. Doğum haftası 34 hafta ve altında olan bebekler çalışmaya alındı. İlk fundus muayenesi güncel PR tarama protokolüne uygun zamanda gerçekleştirildi (1,4,5). Pupillalar muayeneden yarım saat önce beş dakika ara ile üç kez % 0.5 Tropicamid (Tropamid Forte; Bilim; Türkiye) ve % 2.5' luk Fenilefrin HCl (Mydfrin; Alcon; USA) damlatılarak dilate edildi. Muayeneler binoküler indirekt oftalmoskop yardımı ile 28 dioptrilik lens kullanılarak gerçekleştirildi. Hastalığın bulunduğu zon ve evre International Classification of Retinopathy of Prematurity (ICROP) standartlarına uygun olarak belirtildi (8). Tedavi endikasyonu ETROP kriterlerine göre belirlendi(6) ve tedavi ihtiyacı olan bebeklere lazer fotokoagülasyon (LFK) veya intravitreal anti-VEGF (bevacizumab) tedavileri uygulandı. Bebekler ortalama 6 kez (2-13) muayene edildi. Prematüre retinopatisi görülme oranını daha iyi belirlemek amacı ile DH ve DA açısından hastalar gruplandırıldı. Hastalar DH zamanına göre; 28 hafta ve altı, 28-32 hafta, 32-34 hafta; DA'na göre; 1000 gr ve altı, 1001-1250 gr, 1251-1500 gr, 1501 gr ve üzeri olarak gruplara ayrıldı. Tip 1 PR gelişen hastalar da DH ve DA'na göre değerlendirildi.

İstatistiksel İncelemeler:

İstatistiksel analizler için NCSS ((Number Cruncher Statistical System) 2007 & PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) progra-

mı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama,Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum,Maksimum) yanı sıra parametreler arasılışkilerin değerlendirilmesinde Spearman'sKorelasyon Analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,01$ ve $p<0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

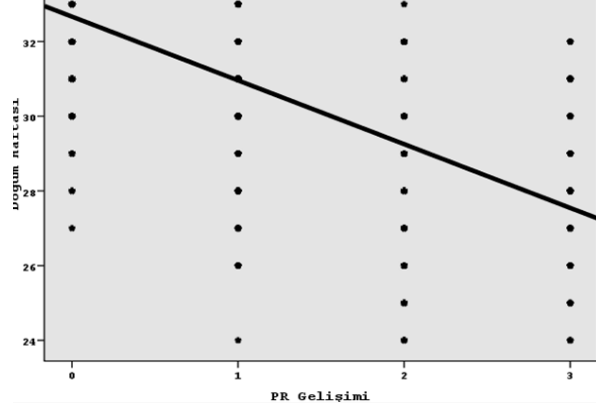
BULGULAR:

Çalışmaya 320'si (% 51.6) erkek, 300'ü (% 48.4) kız olmak üzere toplam 620 bebek dahil edildi.OlgularınortalamaDH'sı $31,21\pm 2,61$ hf (24-34) ve ortalama DA $1645,17\pm 552,03$ gr (470-3870) idi. Çalışmada DH'sı 28 veya altında olan olgu sayısı 108 (% 17.4), DH'sı 29-31 arası olan olgu sayısı 158 (% 25.5), DH'sı 32-34 arası olan olgu sayısı 354 (% 57.1) idi. Çalışmada DA 1000 gr ve altında olan olgu sayısı 90 (% 14.5), 1001-1250 gr arası olan olgu sayısı 82 (% 13.2), 1251-1500 gr arası olan olgu sayısı 87 (% 14.1), 1501 gr ve üzeri olan olgu sayısı 361 (% 58.2) idi. Toplam 620 bebeğin 314'ünde (% 50.6) çeşitli evrelerde PR (evre 1-3) saptandı. Bu olguların 162'sinde (% 26.1) evre 1 PR, 88'inde (% 14) evre 2 PR, 64'ünde (% 10.3) evre 3 PR mevcuttu(tablo 1).

Tablo 1: Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı (PR: Prematüre retinopatisi)

	n	%		
Cinsiyet	Erkek	320	51,6	
	Kız	300	48,4	
Doğum Haftası	≤ 28	108	17,4	
	29-31	158	25,5	
	32-34	354	57,1	
Doğum Ağırlığı	≤ 1000 gr	90	14,5	
	1001-1250 gr	82	13,2	
	1251-1500 gr	87	14,1	
	≥ 1501 gr	361	58,2	
PR	Yok	306	49,4	
	Var	314	50,6	
	Evre 1	162	26,1	
	Evre 2	88	14,2	
	Evre 3	64	10,3	

Prematüre retinopatisi gelişimi ile DH'sı ve DA arasında anlamlı derecede bir ilişki mevcuttu. Doğum haftası ve DA azaldıkça PR görülme oranı artmakta idi ($p<0.01$)(şekil 1, şekil 2).



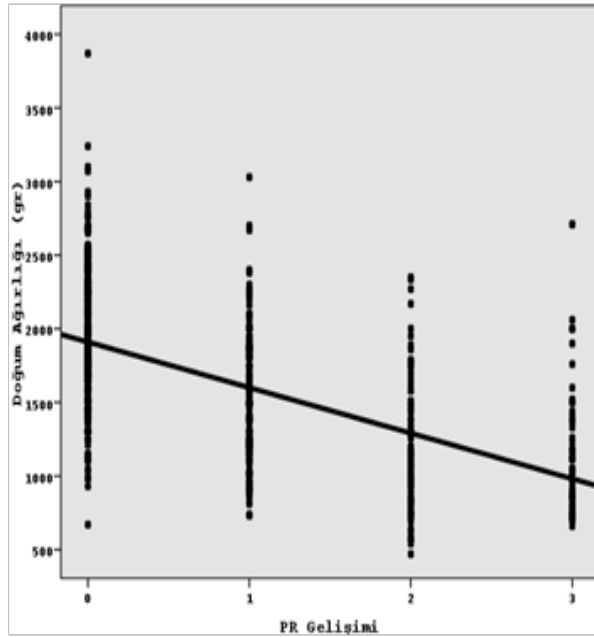
Şekil 1: PR gelişimi ile DH ilişkisi (PR:Prematüre retinopatisi DH:Doğum haftası)

Doğum haftası ve DA'na göre evrelerin oranlarının dağılımları tablo 2, şekil 3 ve şekil 4'te sunulmuştur.

Tablo2: DoğumHaftası ve DoğumAğırlığına Göre Evrelerin Dağılımı (PR:Prematüre retinopatisi)

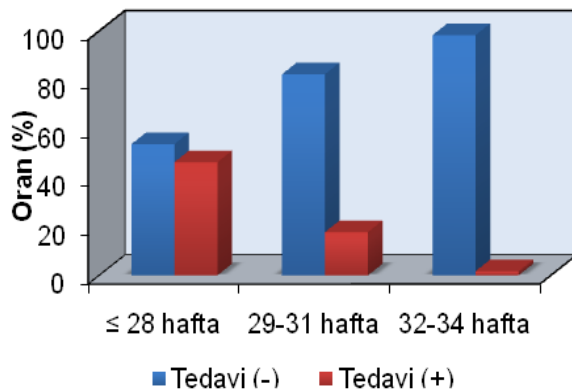
Doğum Haftası	(hf)	Evre 1 (n=162)	Evre 2 (n=88)	Evre 3 (n=64)	Toplam PR sayısı	
		n(%)	n (%)	n (%)		
	≤ 28	28	41	35	104	
	(%33,2)					
	29-31	64	27	26	117	
	(%37,2)					
	32-34	70	20 (%5,6)	3	93	
	(%29,6)					
Doğum Ağırlığı						
	≤ 1000	18 (%20,0)	38	30	86	
	(%27,3)					
	1001-1250	39	17 (%20,7)	14	70	
	(%22,3)					
	1251-1500	30	13	10	53	
	(%16,9)					
	≥ 1501	75 (%20,8)	20 (%5,5)	10	105	
	(%33,5)					

Toplamda 84 (% 13.5) bebekte yüksek riskli eşik öncesi (tip 1) PR tespit edilip, bu bebeklere tedavi (LFK veya intravitrealantiVEGF) uygulandı. Tedavi uygulanan olguların ortalama DH' sı 27.95 ± 2.18 hf (24-32), ortalama DA 1113.84 ± 320.45 gr (540-2710) idi. Olguların ortalama tedavi zamanı 34.89 ± 2.54 (28-42) postmenstrüel hafta idi.

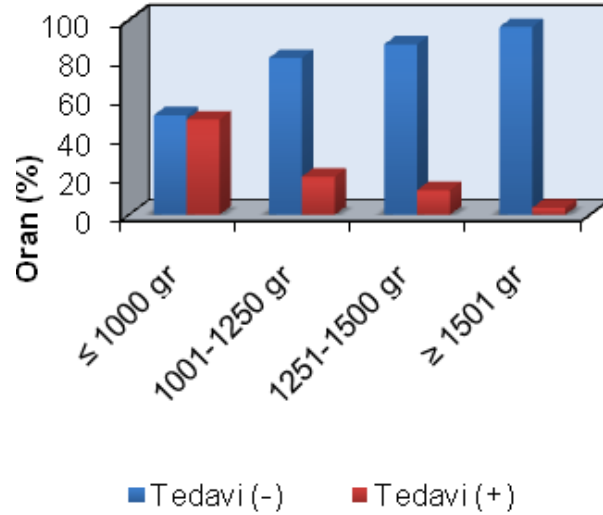


Şekil 2: PR gelişimi ile DA ilişkisi (PR: Prematüre retinopatisi DA: Doğumağırlığı)

Tedavi alan 84 bebeğin 50'sinin (% 59.5) DH'sı 28 hafta ve altında, 28'inin (%33.3) DH'sı 29-31 hafta, 6'sının (% 7.2) DH'sı 32-34 hafta idi. Tedavi edilen bebeklerin 44'ünde (% 52.4) DA 1000 gr ve altında, 16'sında (% 19.1) 1001-1250 gr arasında, 11'inde (% 13.1) 1251-1500 gr arasında, 13'ünde (% 15.4) 1500 gr ve üzerinde idi.



Şekil 3: Doğum haftalarına göre tip 1 PR görülme sıklığı. (Tedavi (+) olan olgular tip 1 PR gelişen bebekleri ifade etmektedir)



Şekil 4: Doğum ağırlığına göre tip 1 PR görülme sıklığı. (Tedavi (+) olan olgular tip 1 PR gelişen bebekleri ifade etmektedir.)

TARTIŞMA:

Prematüre retinopatisi, çocukluk çağındaki en önemli körlük nedenlerinden biri olup insidansı, gelişmiş ülkelerde %4 iken, gelişmekte olan ülkelerde %40 düzeylerine varmaktadır(9). Yardımcı üreme metodlarının artması ve yenidoğan yoğun bakım koşullarının iyileşmesiyle giderek daha küçük prematürelerin yaşam oranlarının artmasından dolayı PRgörülmeye sıklığı her geçen gün daha da artmaktadır. Düşük DH'sı ve düşük DA, PR'nin meydana gelmesinde en önemli iki parametre olarak yer almaktadır (1-3). Hastalık oluşumunda etkili diğer risk faktörleri arasında asidoz, uzun süreli oksijen alımı, hiperbilirubinemi, kan transfüzyonu, anemi, nekrotizanenterokolit, apne, hipokapni, vitamin E eksikliği, uzun süreli parenteral beslenme sayılmaktadır (3,8,10). Hastalığın oluşum mekanizmasında, retinalvasküler gelişimdeki duraksama temel patolojiyi teşkil etmektedir. Normal retinalvasküler gelişimvaskülogenezis ve anjiogenesis olmak üzere iki aşamada olmaktadır. İlk aşama olan vaskülogenezis aşamasında primitif vasküler yapılar oluşmakta, sonrasında anjiogenesis aşamasında bu vaskülyapılarından vaskülerendotelial büyüme faktörünün (VEGF) de etkisi ile omurcuklanma şeklinde yeni kan damarları meydana gelmektedir. Prematüre doğum sonrası, retina relatif olarak hiperoksik bir çevre-

ye maruz kalır. Sonrasında periferikavasküler retina hipoksik hale gelmekte ve hipoksinin indüklediği kontrolsüz VEGF artışı anormal damar yapılanmalarına neden olmaktadır. Patogenezde rol oynayan diğer bir faktör de insülin benzeri büyüme faktörüdür (IGF-1). Kaynağı amniyotik sıvı ve plasenta olan IGF-1 seviyeleri son trimesterde yüksek seviyeye ulaşır ancak prematüre doğumla birlikte bir anda azalan IGF-1 seviyesi sonucu VEGF baskın hale gelerek hastalığın ortaya çıkmasında önemli rol oynar (11). Prematüre retinopatisi insidansını saptama amacı ile ülkemizden de birçok çalışma yapılmış ve farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Yalaz ve ark. (12) ortalama DH'sı $31,9 \pm 3,6$ hafta (25-37 hafta) ve ortalama DA 1392.04 ± 279.10 gr (680-2360 gr) olan 135 prematüre bebekte PR insidansını % 3 olarak bulmuştur. Sönmez ve ark. (13) ortalama DH'sı 29.5 ± 2.1 (24-34) hafta, ortalama DA 1241 ± 290 gr (610-2000) olan 199 bebeğin 113'ünde (% 56.8) PR tespit etmişlerdir. Öner ve ark. bu oranı 306 prematüre bebeğin 64'ünde % 20.9 olarak bulmuştur (14). Kavurt ve ark. 765 prematüre bebeğin 118'inde (% 15.4) PR saptamıştır (15). Özbek ve ark. ise 179 prematüre olguda PR görülme oranını % 36.3 olarak belirtmişlerdir (16). Bizim serimizde ise tüm evreler birlikte değerlendirildiğinde PR oranı % 50.6 olarak bulunmuştur. Hastanemizin, İstanbul'un en önemli referans merkezlerinden birisi olması ve takip edilen 1500 gr altı bebek sayısının çok fazla olması nedeniyle, PR oranının yüksek çıktığını düşünmekteyiz. Düşük gestasyonel yaş ve DA ile belirlenen immatüritenin en önemli risk faktörü olduğu PR'de, hastalığın sıklık ve şiddetine yönelik farklı ülkelerden farklı dağılım aralıklarında sonuçlar bildirilmiştir. Bunlardan en önemlisi randomize çok merkezli geniş bir çalışma olan Cryotherapy for Retinopathy of prematurity (CRYO-ROP) çalışmasında 1251 gr'dan küçük 4099 prematüre bebekte herhangi bir evrede PR görülme oranı % 65.8 olarak bulunmuştur (17). Bunun haricinde PR görülme sıklığını Schalif-Delfos ve ark. (18) 581 bebekte %27.4, Fledelius ve ark. (19) 591 bebekte % 31, Charan ve ark. (20) 165 bebekte % 47.2, Phan ve ark. (21) 225 bebekte % 45.8 olarak göstermişlerdir. Burada söz konusu rakamlarda gözlenen

farklılıkların nedeni olarak serilerdeki mevcut olgu sayısı, çalışmalarda kullanılan PR gelişimini etkileyen muhtelif risk faktörleri gösterilebilir. Ancak bahsi geçen çalışmalarda ortak özellik, DH'sı ve/veya DA'nın PR gelişimi ile çok kuvvetli bir ilişki gösterdiği ve düşük DH'sı, düşük DA'na sahip olan bebeklerin mutlak anlamda PR tarama muayenelerinden geçirilmesinin önerilmesidir. Bildirilen bu değerler, bizim saptığımızı değerler ile benzerlik göstermektedir. Yine yapılan bir çalışmada Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi YYBÜ'nde takipli 150 bebeğin 70'inde (% 46.7) PR saptanmıştır (3). Aynı çalışmada PR gelişen bebeklerin 37'inde (% 24.7) yüksek riskli eşik öncesi tip 1 PR tespit edilmiş olup, bu hastalar tedavi için başka merkezlere referans edilmiştir. Tedavi ihtiyacı olan tip 1 PR'ye sahip bebeklerde, hastalık gelişimi ile DA arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuştur. Düşük DA'nın, tip 1 PR gelişiminde önemli bir yer teşkil ettiği bu çalışmada davurgulanmıştır. Bizim serimizde de PR insidansı % 50.6 olarak bulunmuştur. Bu oran, daha önce hastanemizden yapılan çalışmadaki oranla büyük benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda tedavi endikasyonu konulan olguların oranı ise % 13.5 olarak bulunmuş olup önceki çalışmada bu oran % 24.7 olarak belirtilmiştir. Ayrıca çalışmamızda DA ve DH'sı ile PR gelişimi arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Doğum ağırlığı ve DH azaldıkça PR gelişme riski anlamlı derecede artış göstermektedir.

Prematüre retinopatisinde tedavi şekli olarak kriyoterapinin belirtildiği CRYO-ROP çalışması erken dönemde kabul edilebilir sonuçlar gösterse de uzun dönemde görme fonksiyonu açısından % 44 gibi bir başarı ortaya koymuştur (17). Sonrasında ETROP çalışması PR'de erken tedavinin komplikasyonları önlemedeki önemini belirtmiştir. Ayrıca kriyoterapiye kıyasla daha az oranda travmatizan olan lazer fotokoagülasyon (LFK) prosedürü asıl tedavi modalitesi olarak kabul görmüştür. Günümüzde avasküler retinanın lazer ile ablasyonu esas tedavi şekli olarak önerilmekte ve kriyoterapiye nazaran daha olumlu sonuçlar getirmektedir. ETROP çalışmasında eşik öncesi hastalık tanımlanmış olup, yüksek

riskli eşik öncesi tip 1 hastalığa sahip bebeklerin eşik hastalığa erişmeden erkence tedavi edilmesiyle görme yeteneğindeki olumsuz sonuçların % 19.5'ten % 14.5'e, gözdeki yapısal olumsuz sonuçların ise % 15.6'dan % 9.1'e düştüğü gözlenmiştir (6). Hastalıkta tedavi endikasyonunu belirleyen bir diğer önemli faktör de 'plus' hastalığın varlığıdır. Çalışmamızda LFK tedavisi uyguladığımız olguların tümünde yüksek riskli eşik öncesi tip 1 hastalık beraberinde plus hastalık mevcuttu. Sonrasında intravitrealantiVEGF (bevacizumab) tedavisinin geniş serili bir çalışma olan BEAT-ROP çalışması ile özellikle Zon 1 PR olgularında, LFK tedavisine göre daha başarılı sonuçlar gösterdiği belirtilmiştir (22). Literatürde yer alan başka çalışmalar da antiVEGF tedavisinin olumlu sonuçlarını ortaya koymuştur (23-25). Çalışmamızda çoğu Zon 1 PR olan yüksek riskli eşik öncesi PR olgulara da (34 olgu) antiVEGF tedavi uygulanmıştı. Hem YYBÜ'nde takipli hem de dışarıdan referans edilen fazla sayıda hasta nedeni ile hastanemiz PR takip ve tedavisinde önemli bir merkezdir. Hastalık riski taşıyan prematürelerin düzenli tarama muayenesi ve uygun zamanda uygun tedavileri ile körlük riskleri yüksek oranda azalmaktadır. Hastaların göz taramasına yönlendirilmesinin sorumluluğu çocuk hekimlerine ait iken, ilk muayenesi yapılan hastanın daha sonraki muayene ve girişimlerinin endikasyonları ve zamanlaması ise göz hekimlerinin sorumluluğundadır. Tedavi endikasyonu olan yüksek riskli olguların PR tedavisinin yapıldığı merkezlere yönlendirilmesi bu anlamda büyük önem taşımaktadır. Prematüre retinopatisi sıklığında ciddi bir azalma görülmemekle beraber, hastalık üzerinde etkili faktörleri tanımlama açısından geniş serili başka çalışmalar da ihtiyaç olarak görünmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2013;131(1):189-95
2. Sarıcı SÜ, Mutlu FM, Altınsoy HI. Prematüre retinopatisi. *Çocuk Sağlığı Hast. Derg.* 2008;51:51-61.
3. Altan T, Ovalı F, Eser İ, Uysal S, Acar N, Atay E, Ünver YB, Kapran Z. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde taranan bebeklerde prematüre retinopatisi sıklığı ve ilişkili faktörler. *Ret-Vit*. 2008;16:269-72.
4. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy KA, Spencer R, van Heuven WA, Fielder AR; Light Reduction in Retinopathy of Prematurity (LIGHT-ROP) Cooperative Group. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 1998;338(22):1572-76
5. Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, et al; CRYO-ROP and LIGHT-ROP Cooperative Study Groups. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(11):1470-76
6. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121(12):1684-96
7. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. A joint statement of the American Academy of Pediatrics, the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, and the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 1997;104:888-89
8. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(7):991-9.
9. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020—the right to sight. *Bull World Health Organ*. 2001;79(3):227-32.

10. Özcan A, Soyulu M, Demircan N, Satar M, Narlı N. Prematüreretinopatisi gelişimindeki risk faktörleri ve tedavi sonuçları. *Türk Oftalmol. Gaz.* 1997;27: 290-94.
11. Fleck BW, McIntosh N. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies. *Early Hum Dev.* 2008;84(2):83-8
12. Yalaz M, Arslanoğlu S, Erakgün ET, Yurtsever SN, Akisu M, Akkın C, Menteş J, Kültürsay N. Prematüre Retinopatisi Risk Faktörleri ve Koruyucu Önlemler. *Türk Klinikleri J. Pediatr* 2003;12(1):1-8
13. Sönmez K, Özcan PY, İlhan B, Altuntaş AK. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesindeki Bebeklerde Prematüre Retinopatisi Sıklığı, Gelişiminde Etkili Risk Faktörleri ve Tedavi Sonuçları. *Ret-Vit.* 2011;19(4):225-30.
14. Öner A, Özkırış A, Güneş T, Karaküçük S, Erkılıç K, Çetin N. Prematüre Retinopatisi: 2 yıllık tarama sonuçlarımız. *Erciyes Tıp Derg.* 2005;27(3):104-9.
15. Kavurt S, Yücel H, Hekimoğlu E, Baş AY, Demirel N, Türkbay D. Prematüre retinopatisi gelişen olgularda risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı Hast. Derg.* 2012;55:125-31.
16. Özbek E, Genel F, Atlıhan F, Güngör İ, Malatyalı R, Menteş J, Berk T. Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde prematüre retinopatisi insidansı, risk faktörleri ve izlem sonuçları. *Behcet Uz Çocuk Hast. Derg.* 2011; 1(1):7-12
17. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1991;98:1628-40.
18. Scalif-Delfos NE, Cats BP. Retinopathy of prematurity: the continuing threat to vision in preterm infants. Dutch survey from 1986 to 1994. *Acta Ophthalmol Scand* 1997;75:72-75
19. Fledelius HC, Kjer B. Surveillance for retinopathy of prematurity in a Danish country. Epidemiological experience over 20 years. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82:38-41
20. Charan R, Dogra MR, Gupta A, et al. The incidence of retinopathy of prematurity in a neonatal care unit. *Indian J Ophthalmol.* 1995;43:123-26.
21. Phan MH, Nguyen PN, Reynolds JD. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Vietnam, a developing middle-income country. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2003;40:208-12.
22. Mintz-Hittner HA, Kuffel RR Jr. Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina.* 2008;28(6):831-8
23. Mintz-Hittner HA. Treatment of retinopathy of prematurity with vascular endothelial growth factor inhibitors. *Early Hum Dev.* 2012;88(12):937-41
24. Wu WC, Kuo HK, Yeh PT, Yang CM, Lai CC, Chen SN. An updated study of the use of bevacizumab in the treatment of patients with prethreshold retinopathy of prematurity in Taiwan. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(1):150-58
25. Harder BC, von Baltz S, Schlichtenbrede FC, Jonas JB. Early refractive outcome after intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(6):800-1

Erken Membran Ruptürünün Preterm Bebeklerde Morbidite ve Mortalite Üzerine Etkisinin Araştırılması

Leyla D. Kolsuz, Bilge Demirel, Tuğba Gürsoy, Güner Karatekin, Fahri Ovalı

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları EAH Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği

ÖZET:

Amaç: Erken membran ruptürü (EMR), fetal zarların gebeliğin herhangi bir zamanından 42. haftaya kadar olan dönemde doğumdan 18-24 saat önce yırtılmasıdır. Membranlar yırtıldığında yenidoğanda enfeksiyon riski artmakta uzun süre oligohidramnios olduğunda ise pulmoner hipoplazi başta olmak üzere fetal gelişim olumsuz etkilenmektedir. Erken membran ruptürü olan anne bebeklerinde perinatal ölümün dört kat, RDS, İVK gibi yenidoğan hastalıklarının üç kat arttığı bildirilmektedir. Amacımız kliniğimize 2012 yılında yatan EMR (+) olan 32 hafta altı bebekleri olmayan 32 hafta altı bebeklerle karşılaştırmaktır.

Gereç ve yöntem: 1/1/2012-31/12/2012 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen 32 hafta altının altında doğan emr (+) olan ve olmayan 295 bebek retrospektif olarak morbidite ve mortalite açısından incelendi.

Bulgular: İki yüz doksan beş bebek çalışmaya alındı. Bebeklerin 220'si (%74,6) EMR (-), 75'i (%25,4) EMR (+) grubu oluşturdu. Her iki gruptaki bebekler arasında gebelik haftası, doğum ağırlığı ve cinsiyet açısından fark saptanmadı. EMR (-) grupta nazokomiyal sepsis (%17,5 p=0,028) ve mortalite (%23,3, p=0,008) daha fazla iken, EMR (+) grupta bronkopulmoner displazi daha fazla (%26,2 p=0,002) saptandı.

Sonuç: EMR olan grupta bronkopulmoner displazi fazla görülürken, EMR olmayan grupta prenatal risk faktörlerinin fazla olması nedeniyle nazokomiyal sepsis ve mortalite daha fazla görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Erken membranrupture; bronkopulmonerdisplazi, nazokomiyalsepsis,mortalite

İletişim Bilgileri:

Sorumlu Yazar: Leyla Daban Kolsuz
Yazışma Adresi: Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
Tel: 0 216 391 0680
Email: dr_leyla@hotmail.com
 Makalenin Geliş Tarihi: 02.08.2013

Morbidity and Mortality of Premature Rupture of Membranes in Preterm Infants

ABSTRACT:

Objective: Premature membrane rupture is the rupture of fetal membranes between any period of gestation and 42nd week, before 18-24 hours of delivery. When the membranes are ruptured, infection risk is higher in newborn, if there is long-term oligohydramnios there is often pulmonary hypoplasia and fetal development is affected negatively. It was reported that newborn diseases like RDS, İVK is seen 3 times higher and perinatal death 4 times higher in babies whose mothers have EMR Early Membrane Rupture. Our objective is to compare babies smaller than 32 weeks with EMR with those without EMR in our clinic in 2012.

Materials and methods: Between 01/01/2012-31/12/2012, 295 infants who were born before 32 weeks of gestational age and who were EMR(+) or not, have been examined retrospectively in terms of morbidity and mortality in Zeynep Kamil Women and Children Education and Research Hospital Newborn Intensive Care Unit.

Findings: 295 infants were included the study. 220 (%74,6) of the infants formed the EMR(-) and 75 (%25,4) of them formed the EMR(+) group. There was no difference between the infants in both groups in terms of gestational week, birth weight and gender. While nasocomial sepsis (%17,5 p=0,028) and mortality (%25,3, p=0,008) was higher in EMR(-)group, bronchopulmonary dysplasia (%26,2, p=0,002) was found higher in EMR (+) group.

Result: While bronchopulmonary dysplasia is usually seen in EMR (+) group, nasocomial sepsis and mortality is seen more often in EMR (-) group due to many prenatal risk factors.

Key words: premature membrane rupture; bronchopulmonarydysplasia; nasocomialsepsis; mortality.

GİRİŞ:

Erken membran rüptürü (EMR), fetal zarların gebeliğin herhangi bir zamanından 42. haftaya kadar olan dönemde doğumdan 18-24 saat önce yırtılmasıdır (1). Membranlar yırtıldığında yenidoğanda enfeksiyon riski artmakta uzun süre oligohidramnios olduğunda ise pulmoner hipoplazi başta olmak üzere fetal gelişim olumsuz etkilenmektedir (2). Membranların rüptürü 18 saatten kısa olsa bile anormal kolonizasyon, koryoamniyonit, genitoüriner enfeksiyon varlığında perinatal enfeksiyonla sonlanabilir. Modern obstetrik anlayışının gelişmesi ile diğer obstetrik komplikasyonların oranlarında azalma meydana geldiği halde bugüne kadar geliştirilen tedavi metodları ile erken membran rüptürü insidansı azaltılamamıştır(3). EMR yenidoğan yoğun bakım ünitelerine kabul edilen yenidoğanların büyük bir kısmını oluşturmaktadır (4). Literatürde tüm doğumlarda EMR görülme sıklığının % 4 ile % 10 arasında olduğu bildirilmiştir (4,5). Erken membran rüptürü olan anne bebeklerinde perinatal ölümün dört kat, yenidoğan hastalıklarının üç kat arttığı bildirilmektedir (6,7,8,9). Yenidoğan hastalıkları arasında, EMR olan gebelerin %10-40'ında görülen ve yenidoğan ölümlerinin %40-70'inden sorumlu olan RDS (respiratuar distres sendromu), EMR olan gebelerin %15-30'unda görülen ve yenidoğan ölümlerinin %3-20'sinden sorumlu olan koryoamniyonit ve intraventriküler kanama (İVK) bulunmaktadır (6,7,8,9). Bu çalışmada amacımız ünitemizde yatan EMR'li hastaların morbidite ve mortalitesini incelemek ve daha önce literatürde bildirilen çalışmalardan farklılıklarını değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

1/1/2012-31/12/2012 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen 32 hafta altının altında doğan 295 bebek retrospektif olarak incelemeye alındı. Hastaların gebelik haftası, cinsiyeti, doğum şekli, gebelik yaşına göre büyümenin uygunluğu, perinatal asfiksi ve klinik koryoamniyonit varlığı, membran rüptür süresi kaydedildi. Erken membran rüptürü olan annelerden doğan bebekler EMR (+), annelerinde EMR olmayan bebekler ise EMR (-) grubu oluşturdu. EMR (+) ve EMR (-) grup mortalite ve morbidite açısından değerlendirildi. Annesinde erken membran rüptürü olan ve serviste yatırılarak izlenen preterm bebeklerin kan kültürü, enfeksiyon markerleri (C-reaktif protein, lökosit ve trombosit değerleri, immatür/matür nötrofil oranı) çalışıldıktan sonra ampirik antibiyoterapi başlandı. Sepsis tanısı koyabilmek için Töllner skoru, kültür sonuçları ve enfeksiyon markerleri değerlendirildi. Postnatal ilk üç günde gelişen enfeksiyonlar, erken başlangıçlı sepsis, 3. günden sonra olanlar ise geç başlangıçlı sepsis olarak tanımlandı. Geç sepsis olarak değerlendirilen ya da hemokültüründe üreme olan bebeklere lomber ponksiyon yapıldı. Beyin omirilik sıvısında (BOS) kültür, hücre, protein ve şeker değerlendirildi. Menenjit tanısı alan bebeklere BOS'da bakterisidal düzeyi sağlayan uygun antibiyoterapi uygulandı.

Nekrotizan enterokolit (NEK) sınıflamasında değiştirilmiş Bell ölçütleri, intrakraniyal kanama (İKK) sınıflamasında Papille sınıflaması, sepsis tanısında hemokültür pozitifliği ve/veya lökositöz-lökopeni, trombositopeni, I/T>0,2 ölçütleri kullanıldı. Respiratuar distres sendrom ve pnömoni klinik ve radyolojik bulgularla tanımlandı. Hastaların izlemi sırasında yapılan kraniyal ultrasonografi (USG) bulguları kaydedildi. Patent duktus arteriyozus tanısı fizik muayene ve ekokardiyografi yapılarak çocuk kardiyoloğu tarafından tanımlandı.

Perinatal asfiksi tanısı 5. dakika Apgar skorunun <3 olması ve asidemi (arter kan gazında pH <7,00 veya baz açığı >12 mmol/L) ile birlikte seyreden akut hipoksi görülmesi ile koyuldu. Bu bebeklerin verileri retrospektif olarak incelendi ve SPSS 20.0 programına girildi. Her iki grup kısa dönem morbidite ve mortalite açısından karşılaştırıldı. Homojen dağılımlı sayısal değişkenler Student's t-testi ile, homojen dağılım göstermeyenler MWU testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasın Ki-kare testi kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İki yüz doksan beş bebek çalışmaya alındı. Bebeklerin 220'si (%74,6) EMR (-), 75'i (%25,4) EMR (+) grubu oluşturdu. Her iki gruptaki bebekler arasında gebelik haftası doğum ağırlığı ve cinsiyet açısından fark saptanmadı(Tablo1). EMR (-) grupta nazokomiyal sepsis (%17,5 p=0,028) ve mortalite (%23,3, p=0,008) daha fazla iken, EMR (+) grupta bronkopulmoner displazi daha fazla (%26,2 p=0.002) saptandı (Tablo2).

bebek morbiditesini arttırdığı bilinmektedir (24). Sıklığı % 4-10 (4,5) arasında değişir. EMR asendan enfeksiyonlara zemin hazırlayarak yenidoğanda sepsis riskini yaklaşık 10 kat artırır (10) EMR'de kültürle kanıtlanmış sepsis sıklığı termlerde %1 iken pretermlerde % 4-6'dır (11,12). Düşük doğum ağırlığı ve gebelik haftası enfeksiyon gelişimi için önemli risk faktörleridir. Literatürde de prematüre doğumun erken başlangıçlı sepsis riskini artıran ana faktör olduğu ve gebelik yaşları 37 haftanın altında olan bebeklerde erken

Tablo 1:Bebeklerin genel özellikleri. İUBGG (intrauterin büyüme gelişme geriliği)

	EMR (+) N=75	EMR (-) N=220	P
Preeklampsi, n (%)	3 (3,4)	60 (29,7)	0,001
IUBGG	1 (1,2)	21 (9,9)	0,007
Prenatal steroid	41 (45)	75(%35)	0,93
Gebelik haftası	28.4 ± 2,3	28.9 ± 2,2	0.37
Doğum ağırlığı (g)	1283	1226	0,23
Cinsiyet K/E	28/47	90/112	0,17
5.dk apgar	7 (6-8)	7 (6-8)	0,9

Tablo2: EMR(+) olan ve EMR(-) olan grubun karşılaştırılması

	EMR (+) N=75	EMR (-) N=220	P
RDS n (%)	44 (58,7)	120 (59,4)	0,51
IVK evre 1/2/3/4	11/5/3/2	27/13/4/8	0,8
PDA, n (%)	24 (30)	72 (33,8)	0,53
Nazokomiyal sepsis n (%)	5 (6,2)	37 (17,5)	0.027
TDP transfüzyonu, n (%)	4 (5,4)	25 (12,4)	0,089
Trombosit transfüzyonu n(%)	8 (10,7)	49 (24,4)	0,008
NEK evre 1/2/3	0/0/1	2/2/1	0,56
BPD, n (%)	21 (26,2)	32 (15)	0,002
Mortalite, n (%)	11 (13,8)	63 (23,3)	0,003
ROP evre 1/2/3	13/14/6	30/22/13	0,28
PVL	1 (1,2)	4 (1,9)	0,58

RDS(respiratuar distress sendromu), IVK (intraventricüler kanama), PDA (patent duktus arteriosuz), TDP (taze donmuş plazma), NEK (nekrotizan enterokolit), BPD (bronkopulmoner displazi), ROP (premature retinopatisi), PVL (periventricüler lökomalazi).

TARTIŞMA

Erken membran rüptürü günümüzde hala sık rastlanmasına rağmen, tanı ve tedavisinde tartışmalar devam etmektedir. Ayrıca anne ve

bebeklerde erken neonatal sepsis riskinin term bebeklere göre 10-15 kez arttığı bildirilmiştir. Çalışmamızda nazokomiyal sepsis EMR (+) grupta %6,2 , EMR(-) grupta % 17,5 oranında saptanmıştır. İstatiksel olarak anlamlı derecede EMR'si olmayan grupta nazokomiyal sepsis daha fazla idi (p=0.027). Bu sonuç literatür bilgilerine ters düşmektedir. Fakat hasta popülasyonunu düşündüğümüzde EMR olmayan grupta preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği başta olmak üzere prenatal risk faktörleri daha fazla idi ve bu bebekler intrauterin dönemde etkilenmiş bebeklerdi.

EMR'si olan anneler prenatal dönemde antibiyoterapi almışlar ve bebeklere doğduktan sonra kültürleri alınarak antibiyotik başlanmıştı. Gökalp ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yenidoğan sepsisinde en fazla üreyen mikroorganizma stafilokok olarak bulunmuştur. Çalışmamızda koagülaz (-) stafilokoklar en sık etken olarak bulundu. Fetal membranlar asendan enfeksiyonlara karşı bariyer görevi yapar Membran rüptüründen sonra oluşan koryoamniyonitin anne üzerine olumsuz etkileri olduğu gibi, anneden daha da fazla fetüs üzerine olumsuz etkileri vardır. Koryoamniyonit klasik olarak histolojik ve klinik olarak iki şekilde sınıflandırılır. Histolojik koryoamniyonit, membranlarda inflamasyon bulgularının (lökosit infiltrasyonu) olmasıdır (13).

Klinik koryoamniyonit ise lokal ve/veya sistemik inflamasyon belirtilerinin (ateş>37.5°C, uterus hassasiyeti, karın ağrısı, kötü kokulu vajinal akıntı, anne ve bebekte taşikardi, toplam lökosit sayısı>15000) olmasıdır (14). Koryoamniyonit ve ortaya çıkan inflamasyona, ilerleyen süreçte fetüsün verdiği tepki fetal inflamatuvar cevap sendromu (FİCS) olarak isimlendirilir (15). FİCS genellikle subklinik olarak seyreden, fetüste proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açan immün sistem aktivasyonu ile karakterize bir durumdur (16). Watterberg ve arkadaşları koryoamniyonitin, preterm bebeklerin postnatal trakeal aspiratlarından alınan örneklerdeki yüksek IL-1β düzeyi ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (17). Bu çalışmada, hem koryoamniyonit hem de trakeal aspiratta inflamasyon bulgularının olması BPD gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Amniyosentez yapılan 69 preterm bebekte yapılan bir çalışmada, amniyotik sıvıda yüksek IL-6, TNF-α, IL-1β ve IL-8 düzeylerinin BPD gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (18). BPD ile ilişkili bulunan bu inflamatuvar sitokinler doku hasarı, hava yolu hücrelerinde apoptoz, mikrovasküler geçirgenlikte artış ve havayollarına lökosit göçüne neden olarak inflamasyonu şiddetlendirmektedirler (19). İnflamasyona bağlı olarak ortaya çıkan doku hasarı ve iyileştirme mekanizmaları uzun dönemde fibrozise yol açarak BPD patogenezinde önemli rol oynar

maktadır. Bronkopulmoner displazi ilk kez 1967 yılında Northway ve ark.'ları (20) tarafından ventilatörde izlenen ağır respiratuvar distres sendromlu bebeklerin doğum sonrası 28. günde oksijen tedavisine gereksinim duyanların hastalığı olarak tanımlanmıştır.

2001 yılında Alan Jobe ve Bancaları "postkonsepsiyonel" 36 gebelik haftası veya hastaneden çıkıştaki oksijen gereksinimini ölçüt olarak almış ve bu yeni BPD tanımı literatürde kabul edilmiştir. Son on yılda bu konuda yapılan klinik ve histopatolojik çalışmalarda, eski ve yeni BPD'de farklılıklar, etyolojik risk etmenleri, izlem ve tedavi protokolleri, koruyucu önlemler araştırılmaktadır. Eski BPD'li hastaların otopsilerinde, enflamasyon, parankimal fibroz, alveoler septal fibrozda artış, lob veya lobüllerde havalanma fazlalığı, ateletazi alanlarını içeren heterojen akciğer dokusu dikkati çekmektedir. Yeni BPD'li olguların akciğer histopatolojisinde ise; az miktarda fibrozun yanında küçük ve büyük havayollarında epiteliyal metaplazi, düz kas hipertrofisi ve fibroz saptanmıştır. Biz çalışmamızda EMR (+) olan grupta yaklaşık vakaların dörtte birinde BPD gelişti ve bu bebeklerde BPD sıklığı (%26,2) literatürle uyumlu olarak, EMR (-) grup ile karşılaştırıldığında belirgin yüksekti (p=0,002). İntrauterin inflamasyonun birçok organ sistemi üzerine hem gelişimleri hem de postnatal komplikasyonlar açısından olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. ROP, prematüre bebeklerde disorganize retinal damar gelişimi ile karakterize bir hastalıktır (21). Hafif görme kusurlarından körlüğe kadar değişebilen problemlere yol açabilir. Patofizyolojisinde oksijen toksisitesi ve rölatif hipoksi rol oynasa da, son dönemde yapılan bir çalışmada koryoamniyonitin şiddetli ROP ile pozitif korele olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda EMR (+) grupta ROP insidansı (%41,2;p=0,286) bulundu. İki grup arasında ROP gelişimi açısından fark yoktu. EMR'li tüm bebeklerde perinatal mortalite % 0-45,1500 gramın üzerinde olanlarda % 7 olarak bildirilmiştir (22). Literatür verilerinin aksine çalışmamızda EMR (-) olan grupta mortalite daha yüksek saptandı. Fakat EMR (-) grubun prenatal özelliklerine baktığımızda bu bebeklerin annelerinde preeklampsi

(%29,7 P=0,001), bebeklerin kendilerinde intrauterine büyüme geriliği (İUBG) (%9,9 p=0,007) anlamlı yüksekti. Buna bağlı olarak EMR (-) grupta mortalitenin fazla olmasını bu bebeklerin prenatal olarak etkilenmiş olmalarına bağladık.

SONUÇ

EMR'den ziyade koryoamniyonit bebeklerde morbiditeye yol açar. Bu çalışmanın eksik tarafı plasentaların histolojik olarak incelenmemiş olmasıdır. Annede klinik olarak koryoamniyonit bulguları olmasa da histolojik koryoamniyonit enflammatuar süreci başlatır. BPD EMR'li anne bebeklerinde daha fazla görülmüştür. Bu sonuç histolojik koryoamniyonitin bir sonucu olabilir. Mortalite ve nozokomiyal sepsisin EMR olmayan grupta daha yüksek olması, bu gruptaki bebeklerde , preeklampsi ve İUBG gibi prenatal risk faktörlerin daha yüksek olmaları sonucu bu bebeklerin intrauterin dönemde etkilenmiş olmalarına bağlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol* 2008; 1:11-22.
2. 1. ACOG practice bulletin. Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 1, June 1998. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 63: 75-84.
3. Roberts WE, Morrison JC, Cheryl H, Wiser WL: The incidence of preterm labor and specific risk factors. *ObstetGynecol* 1990;76: 85S-89S
4. Daikoku NH, Kaltreider DF, Johnson TR Jr, Johnson JW, Simmons MA. Premature rupture of membranes and preterm labor: neonatal infection and perinatal mortality risks. *Obstet Gynecol* 1981; 58:417-25.
5. Fayez JA, Hasan AA, Jonas HS, et al. Management of premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1978; 52:17-21.
6. American College of Obstetricians and Gynecologist. *Premature Rupture of Membranes*. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologist;1988. ACOG Practice Bulletin No. 1.
7. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: Premature rupture of the membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2007; 109:1007-19.
8. Dale PO, Tanbo T, Bendvold E, Moe N. Duration of the latency period in preterm premature rupture of the membranes. *Maternal and neonatal consequences of expectant management*. *Eur J Obstet Gynecol reprod Biol* 1989; 30:257-62.
9. Edwards MS, Baker CJ. Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds): *Krugman's Infectious Diseases of Children (11th ed)*. 2004; 545-56.
10. Duff P. Premature rupture of the membranes in term patients. *Semin Perinatol* 1996; 20:401-8.
11. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51:939-59.
12. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of membranes at term. TERMPROM Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:1005-10.
13. Pankuch GA, Appelbaum PC, Lorenz RP, Botti JJ, Schachter J, Naeye RL. Placental microbiology and histology and the pathogenesis of chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 1984;64:802-806. 4. Smulian JC, Shen-Schwarz S, Vintzileos AM, Lake MF, Ananth CV. Clinical chorioamnionitis and histologic placental inflammation. *Obstet Gynecol* 1999;94:1000-1005.
14. Dollner H, Vatten L, Halgunset J, Rahimipour S, Austgulen R. Histologic chorioamnionitis and umbilical serum levels of

- pro-inflammatory cytokines and cytokine inhibitors. Br J Obstet Gynaecol 2002;109:534–539.*
15. Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, Kim YM, Gomez R, Yoon BH, et al. *Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. J Matern Fetal Neonatal Med 2002;11:18–25.*
16. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. *The fetal inflammatory response syndrome. Am J Obstet Gynecol 1998;179:194–202.*
17. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. *Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. Pediatrics 1996;97:210–215.*
18. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F et al. *Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. Am J Obstet Gynecol 1997;177:825–830.*
19. Groneck P, Götze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP. *Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. Pediatrics 1994;93:712–718.*
20. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. *Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med 1967; 276: 357-68.*
21. Dammann O, Brinkhaus MJ, Bartels DB, Dordelmann M, Dressler F, Kerk J et al. *Immaturity, perinatal inflammation, and retinopathy of prematurity: a multi-hit hypothesis. Early Hum Dev 2009;85:325-329*
22. Kaltreider DF, Kahl S. *Epidemiology of preterm delivery. Clin Obstet Gynecol 1980; 23:17-21*
23. Edwards MS, Baker CJ. *Sepsis in the newborn. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds): Krugman's Infectious Diseases of Children (11th ed). 2004; 545-56.*
24. Daikoku NH, Kaltreider DF, Johnson TR Jr, Johnson JW, Simmons MA. *Premature rupture of membranes and preterm labor: neonatal infection and perinatal mortality risks. Obstet Gynecol 1981; 58:417-25.*

İskelet Displazilerine Yaklaşım ve Tanımları

Hatip AYDIN¹, Sarenur YILMAZ²

¹Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hast. Eğt. Arş. Hast. Genetik Tanı Merk, İstanbul

²İstanbul Medeniyet Üniv. Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilimdalı, İstanbul

ÖZET:

İskelet displazileri; kemik ve kıkırdığın yapı, büyüme ya da morfolojik bozukluğundan kaynaklanan, büyük ve heterojen bir grup hastalıktır. Displaziler veya ilişkili durumlar 40 ana grupta 456 hastalıktan oluşmaktadır. Bu hastalıkların 316'sı bir veya birkaç gen olmak üzere toplamda yaklaşık 226 gen ile ilişkilendirilmektedir.

İskelet displazilerinde doğru yaklaşım, kemik anomalileri için kullanılan doğru isimlendirmenin bilinmesiyle olabilir. Bu derleme pratik tanıda yardım, yeni bozuklukların tanınmasını kolaylaştırmak ve iskelet bozukluklarını doğrudan araştırmayı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: İskelet, displazi, genetik tanı

Approach to Skeletal Dysplasias and Definitions

ABSTRACT:

Skeletal dysplasia is a large and heterogenous group disease, which originates from growth or morphologic disorder of bone and cartilage. Displasias and associated disorders are comprised of 450 diseases which are classified in 40 main groups. 316 of those diseases are associated with approximately 226 genes. The correct approach in skeletal dysplasias may be with known the correct nomenclature used for bone abnormalities. This review can provide practical diagnostic help, facilitate the recognition of new entities, and direct research in skeletal disorders.

Keywords: Skeleton, dysplasia, genetic diagnosis

GİRİŞ

İskelet sistemi kemik ve kıkırdak yapıların etkileşimiyle oluşur. Yumuşak yapıları destekler, kafatası ve göğüs kafesi boşluklarında olduğu gibi hayati önem taşıyan organları korur ve kan hücrelerini yapan kemik iliğini barındırır. Kemik ayrıca birçok mineral için bir depo olarak işlev görür ve birçok önemli iyonun vücut sıvılarındaki yoğunluğunun sabit tutabilmesi için, dengeli olarak salverilmesini ya da tutulmasına olanak sağlar (1).

İSKELET DİSPLAZİLERİ

İskelet displazisi (İD) iskelet sistemini oluşturan kemik ve/veya kıkırdak yapıların büyüme, yoğunluk veya organizasyon bozukluğuyla karakterize çoğunlukla genetik

nedenli bir durumdur (2, 3). Yenidoğan döneminde 3000-6000'de 1 sıklıkla görülmektedir. Ayrıca perinatal ölümlerin yaklaşık 9/1000'i İD'lerinden kaynaklanmaktadır (4, 5). İnsan genom projesi sonuçları ile birlikte, moleküler genetik teknolojisi alanındaki önemli gelişmeler, İD'lerinin moleküler bir bakış açısıyla daha kolay anlaşılmasını sağlamıştır. İskeletin gelişimi, büyümesi ve devamını sağlayan bir çokgen ve gen yolları, biyokimyasal ve klinik sonuçlar arasında bağlantılar yapılmasına olanak sağlayacak temel moleküler defekt mekanizmaları hızla aydınlatılmıştır (6).

İD'lerinde eğer hastalığa sebep olan gen biliniyorsa kesin tanı moleküler olarak konulabilir. Yaş, tedavi ve çevresel etmenlerle oluşan kişisel farklılıklar ve birçok kompleks fenotipte olmaları nedeniyle İD'lerinde genetik tanıya çok ihtiyaç duyulmaktadır. Tanı amaçlı günümüzde herhangi bir güçlü cihaz veya biyokimyasal marker bulunmamaktadır. Tanıların büyük bir kısmı, sıklıkla hataya eğilimli ve kişisel değerlendirmelerle yapılan radyolojik analizlere bağımlıdır (7, 8).

İletişim Bilgileri:

Sorumlu Yazar: Hatip AYDIN

Yazışma Adresi: Zeynep Kamil Kadın Hastalıkları ve Doğum EAH, Tıbbi Genetik Bölümü

Tel: 0 216 391 0680

Email: dr.hatip@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 02.09.2013

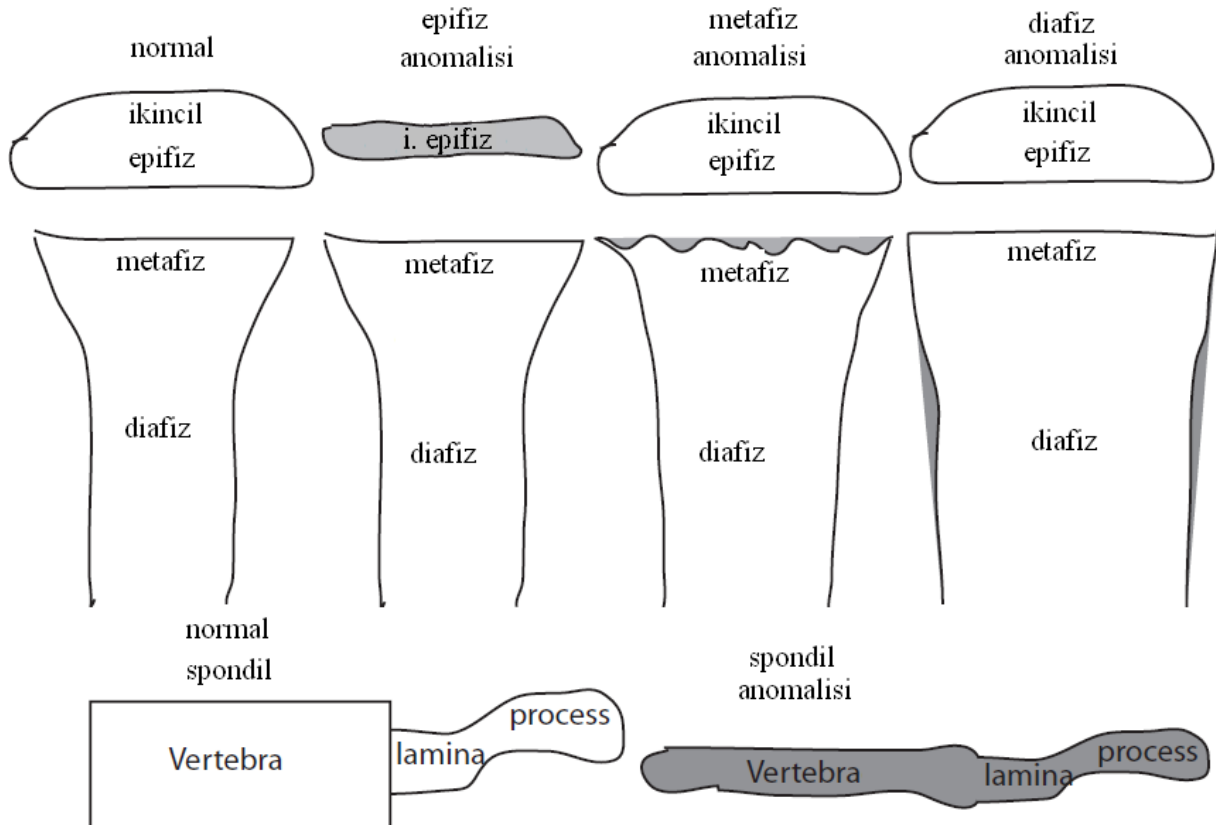
Makalenin Kabul Tarihi: 04.12.2013

Superti-Furga ve ark. İD'lerine neden olduğu bilinen genlerin moleküler mekanizmalarını 7 farklı grup altında toplamışlardır. Bu gruplar:

- Grup 1: Hücre dışı protein yapılarında defekt
- Grup 2: Metabolik yolda defekt
- Grup 3: Makro moleküllerin katlanması, ilerlemesi ve azalmasında defekt
- Grup 4: Hormon ve sinyal ileti mekanizmasında defekt
- Grup 5: Nükleer proteinler ve transkripsiyon faktörlerinde defekt
- Grup 6: Onkogen ve tümör süpressör genlerde defekt
- Grup 7: DNA ve RNA ilerlemesi ve metabolizmasındaki defektlerdir (9).

Moleküler etiyojisi bilinen sendromlar için ilgili genin analizi yapılabilmektedir. Ancak ilgili gen/lerin analiz/lerinin yapılabilmesi için doğru tanı konulması oldukça önemlidir. Tanı konulmasında klinik fenotipin iyi tanımlanması ve radyoloji görüntülerinin doğru okunması gereklidir. Radyolojik görüntülerin değerlendirmesinde normal kabul edilen özelliklerin ve ayrıca yaş, cinsiyet

gibi faktörlere bağlı değişkenlik gösterebilen normal özelliklerin ve normalin varyantlarının iyi bilinmesi gerekmektedir. Normal tanımlamaların yapılmasında terminolojinin önemi dikkat çekmektedir. Doğru tanı moleküler çalışmalarda hedef gen çalışmasına ve gereksiz uğraşların önüne geçilmesine katkı sağlar. Uluslararası İskelet Displazisi Derneği (ISDS) tarafından 2010'da İD'leriyle ilişkili olarak 456 farklı hastalık tanımlanmıştır. Bu hastalıklar klinik, moleküler, biyokimyasal ve/veya radyolojik kriterlere göre 40 grupta sınıflandırılmaktadır (Tablo1). Günümüzde bu hastalıkların 316'sı ile ilişkili bir ve/veya birden fazla genin içinde yer aldığı toplam 226 ilişkili gen tanımlanmıştır. Bildirilmiş moleküler çalışmalarda kesin (bilinen mutasyon veya lokus), olası (ailevi kalıtım) ya da olabileceği (lokusu ya da kalıtımı bilinmeyen fakat tanı kriterleri belirgin olanlar) gruba göre sınıflamalar yapılmıştır. İD'leri moleküler ve biyokimyasal yollarına göre grup 1 - 8'de yer almaktadır. Grup 9'den 17'ye kadar kemiğin anatomik lokalizasyonunun (vertebra, epifiz, metafiz, diafiz, rizo, mezo, akro) radyolojik değişikliklerine göre ve grup



Şekil1: Kemik normal yapısı ve etkilendiği bölgeye göre terminolojisi (11)

18–20 ise klinik özelliklerinde belirgin olan kriterlere (eğri kemikler, silindir kemikler, multipl dislokasyon) göre tanımlanmıştır. Grup 21–25 ve 28 mineralizasyon miktarıyla ilgilidir (artmış ya da azalmış kemik yoğunluğu, mineralizasyon dağılımında bozukluk,

osteolizis). Grup 26 birçok yeni moleküler mekanizmanın tanımlandığı Hipofosfatemik Rikest'e neden olan, Grup 27 iskelet tutulumuyla giden büyük bir lizozomal hastalık grubunu kapsamaktadır. Grup 29; ekzostoza, encondromatozis ve ektopik kalsifikasyon

Tablo 1: Nosoloji 2010'a göre grup isimleri (10)

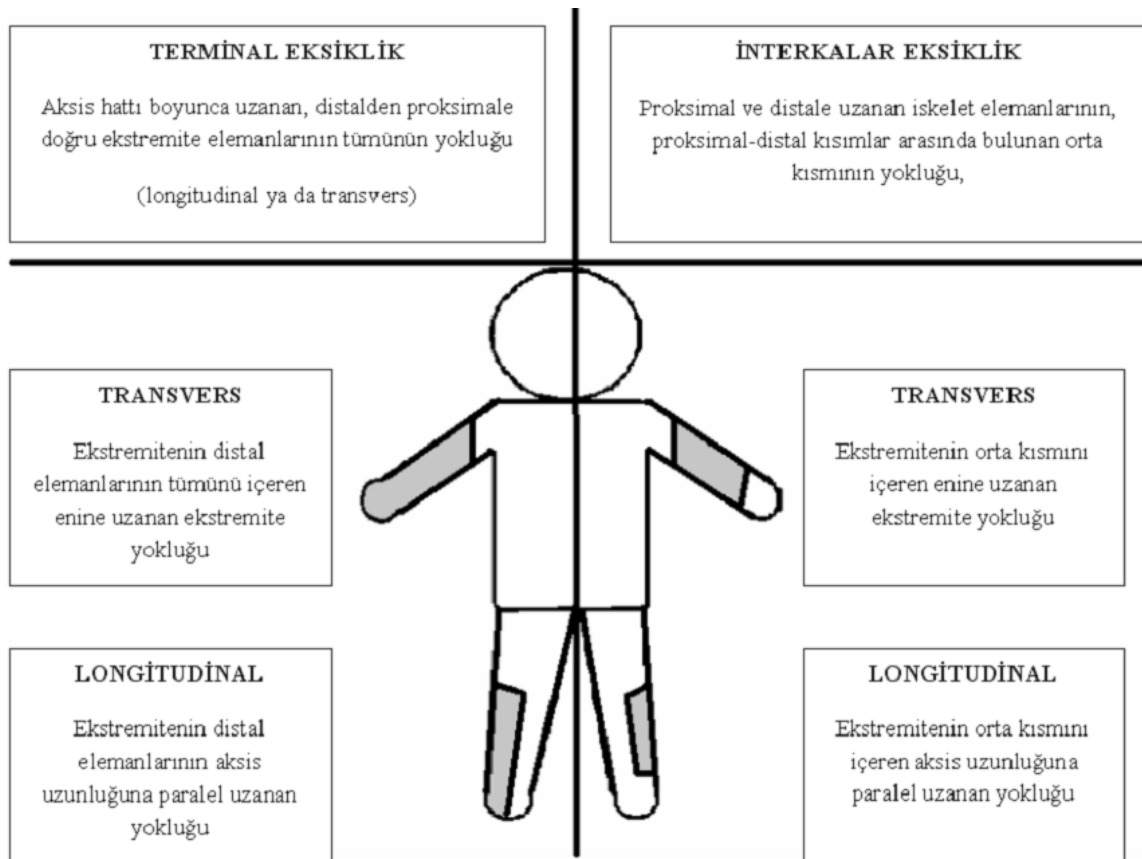
Hastalık Adı/Grubu
1. FGFR3 kondrodizplazi grubu
2. Tip 2 kolajen grubu ve benzer bozukluklar
3. Tip 11 kolajen grubu
4. Sulfasyon bozukluklar grubu
5. Perlekan grubu
6. Agrekan grubu
7. Filamin grubu ve ilişkili bozukluklar
8. TRPV4 grubu
9. Kısa-kosta displazileri (ve/veya polidaktili) grubu
10. Multiple epifizial displazi ve Psödoakondroplazi grubu
11. Metafiziyal displaziler
12. Spondilometafiziyal displazi (SMD)
13. Spondilo-epi-(meta)-fiziyal displazi (SE(M)D)
14. Şiddetli spondilodisplastik displazi
15. Akromelik displazi
16. Akromelomelik displaziler
17. Mezomelik ve Rizo-mezomelik displaziler
18. Bükülmüş kemiklerle giden displaziler
19. Silindir kemik displazi grubu
20. Displaziler ve multiple eklem dislokasyonları
21. Kondrodizplazi punktata (CDP) grubu
22. Neonatal osteosklerotik displazi
23. Artmış kemik dansitesi grubu (kemik şeklinde modifikasyon olmaksızın)
24. Artmış kemik dansite grubu ve metafiz ve/veya diafiz içeren
25. Osteogenezis imperfekta ve azalmış kemik dansite grubu
26. Anormal mineralizasyon grubu
27. Lizozomal depo hastalıkları ve iskeleti içeren (Disostoza multiplex grubu)
28. Osteolizis grubu
29. İskelet komponentlerinin disorganize gelişim grubu
30. Aşırı-büyüme sendromları (iskeleti içeren)
31. Genetik inflamatuvar / romatoid – benzeri osteoartropatiler
32. Kleidokraniyal displazi ve izole kraniyal kemikleşme defektleri grubu
33. Kraniosinostozis sendromları
34. Disostoza ve predominant kraniyofasiyal tutulum
35. Vertebral disostoza ve predominant ve/veya kostal
36. Patellar disostoza
37. Brakidaktilliler (ve/veya iskelet dışı bulgular)
38. Limb hipoplazi-redüksiyon defektleri grubu
39. Polidaktili–Sindaktili–Trifalangizm grubu
40. Eklem oluşumunda defekt ve sinostozlar

18–20 ise klinik özelliklerinde belirgin olan kriterlere (eğri kemikler, silindir kemikler, multipl dislokasyon) göre tanımlanmıştır. Grup 21–25 ve 28 mineralizasyon miktarıyla ilgilidir (artmış ya da azalmış kemik yoğunluğu, mineralizasyon dağılımında bozukluk, osteolizis). Grup 26 birçok yeni moleküler mekanizmanın tanımlandığı Hipofosfatemik Rikest'e neden olan, Grup 27 iskelet tutulumuyla giden büyük bir lizozomal hastalık grubunu kapsamaktadır. Grup 29; ekzostoza, encondromatozis ve ektojik kalsifikasyon gibi iskelet komponentlerinin gelişim anomalisi olarak bilinen bozukluklardan oluşmaktadır. Grup 30 (önemli iskelet değişiklikleri ile

seyreden aşırı-büyüme sendromları) ve grup 31 (Genetik inflamatuvar/romatoid-benzeri osteoartropatiler) ise bu listeye ISDS'nin son toplantısında eklenmiştir (Tablo 3) (10). Son olarak grup 32-40, dizostozislere ayrılmıştır. Bu grup parmak ya da eklem formasyon paterni ve terminal farklılaşmasının tersine ekstremitte azlığı ya da hipoplazisi (proksimal-distal büyüme) gibi embriyonel gelişimin prensiplerini yansıtan anatomik kriterleri (kafa, yüz, ekstremiteler, iskelet eksen yapısı) içermektedir. İD'leri için ISDS tarafından sınıflama yapılmasına rağmen tanı kriterleri hala oldukça karmaşıktır. Hastalıkların klinik ve radyolojik bulgularının birbiriyle örtüşebilmesi nedeniyle en iyi tanı moleküler ça-

Tablo 2: İD'lerin etkilendiği bölgeye göre terminolojisi (14)

Aksiyal iskelet		Appendikuler iskelet	
Kafa	Kranio/kranial	Lokalizasyon	Epifiz
Yüz	Fasio/fasiyal		Metafiz
Mandibula	Mandibulo-		Diafiz
Klavikula	Kleido-	Kısalık	Rizomelik
Kosta	Kosto-		Mezomelik
Omurga	Spondilo/vertebral		Akromelik
Pelvis	İleo/pubik		



Şekil 2: Ekstremitte eksiklik tanımları (15)

lışmalarla sağlanabilmektedir. Fakat yalnızca 316'sında belli genler tanımlanmış olup diğer hastalıklarla ilgili moleküler bilgiler kesinlik kazanmamıştır (10). Birçok displazi, etkilendiği kemik kısmına göre tanımlanır ya da adlandırılır (Şekil 1, Tablo 2);

Epifiz: Sekonder kemikleşme merkezi olup genellikle uzun kemiklerin her iki ucunda görülür. Metatars ve metakarp gibi düzensiz kemikler tek epifiz merkezine sahiptirler. Doğumda epifizde kemikleşmenin görüldüğü yerler sadece diz eklemi oluşturur femurun distal ucu ve tibia'nın proksimal ucudur. Epifizin etkilendiği durumlar sıklıkla ağırlıdır ve klinikte osteoartrit komplikasyonları gözlenir.

Metafiz: Uzun kemiklerde her iki epifizin birleştiği büyümenin gözlemlendiği bölgelerdir. Genellikle metafizin etkilendiği durumlarda ekstremiteelerde kısalık gözlenir.

Diafiz: Kemiklerin orta kısmıdır. Periost tarafından kuşatılır ve gelişim sırasında bu bölge çok incedir. Diafizi etkileyen durumlar kırık veya kemik deformitelerine neden olur.

Spondil: Spinal eksen ve vertebrayı kapsayan, genellikle skolyoz veya kifozla sonuçlanan displazilerde tanımlama için kullanılır (11). İD'leri tanımlamak amacıyla en fazla kullanılan terimler şunlardır (Şekil 2, Şekil 3):

Ameli: Kol ve bacaklardan birinin veya tümünün bulunmaması

Akromikrik: El ve ayakların küçük olması

Adaktili: El veya ayak parmaklarının yokluğu,

Apodi: Ayakların yokluğu,

Araknodaktili: El parmaklarının normale oranla daha ince ve uzun oluşu,

Kamptodaktili: Bir veya birden fazla parmağın devamlı fleksiyon pozisyonunda bulunması

Klinodaktili: Parmağın koronal planda mediale ya da laterale deviye olması,

Oligodaktili: Parmaklarının normalden az sayıda olması,

Sindaktili veya Zigodaktili: İki veya daha fazla parmağın kısmi veya tamamen yapışık olması,

Makrodaktili veya Megalodaktili: Parmak yapı ve boyutunun normalden büyük olması,

Brakidaktili: Parmak yapı ve boyutunun normalden küçük veya kısa olması

Polidaktili: Parmaklarının normalden fazla sayıda olmasıdır. Fazla olan parmak radial taraftaysa preaksiyel, orta hatta ise santral, ulnar taraftaysa postaksiyel polidaktili olarak tanımlanır.

Terminal eksiklik: Aksis hattı boyunca uzanan, distalden proksimale doğru ekstremite elemanlarının tümünün yokluğu (longitudinal ya da transvers)

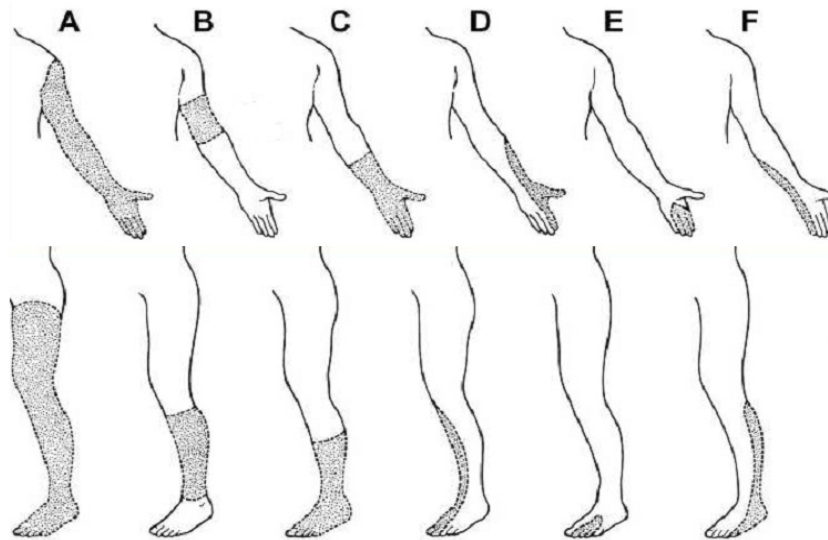
İnterkalar eksiklik: Proksimal ve distale uzanan iskelet elemanlarının, proksimal-distal kısımlar arasında bulunan orta kısmın yokluğu

Transvers: Ekstremitenin enine yokluğu,

Longitudinal: Ekstremitenin aksis uzunluğuna paralel uzanan yokluk,

Rudimenter: Bir kemik elemanının kalıntısı,

Ray: Tek bir hat (12, 13).



Şekil 3: Ekstremitelerde eksiklik tanımları örnekleri, A: ekstremitenin tamamen yokluğu, B: İnterkalar defekt, C: Terminal transvers defekt, D: Longitudinal defekt, preaksiyel, E: Longitudinal defekt, santral, F: Longitudinal defekt, postaksiyel, G: Longitudinal defekt, pre-post aksiyal (16)

KAYNAKLAR:

1. Urist M.R., *Fundamental and Clinical Bone Physiology*, Philadelphia: J.B. Lippincott, 1980
2. Rimoin D.L., Lachman R.S., *The chondrodysplasias.*, Emery AEH, Rimoin DL, eds. *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*, New Of, AEH DL1983; 703–733.
3. Stevenson R.E., Hall J.G., *Skeletal Dysplasia. In: Human Malformations and Related Anomalies.*, 2nd Eds, Chapter 22, 2006; 997-1020
4. Rasmussen S.A., Bieber F.R., et al., *Epidemiology of osteochondrodysplasias: changing trends due to advances in prenatal diagnosis. Am J Med Genet.* 1996; 61: 49–58.
5. Doray B., Favre R., et al, *Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasia: A report of 47 cases. Ann Genet.* 2000; 43: 163–169.
6. Savarirayan R., *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2002; 16 (3): 547–560.
7. Tuysuz B., *A new concept of skeletal dysplasias. The Turkish Journal of Pediatrics.* 2004; 46: 197-203.
8. Ikegawa S., *Genetic analysis of skeletal dysplasia: recent advances and perspectives in the post-genome-sequence era. J Hum Genet.* 2006; 51: 581–586.
9. Superti-Furga A., Bonafé L., Rimoin D.L., *Molecular-pathogenetic classification of genetic disorders of the skeleton. Am J Med Genet.* 2001 Winter; 106(4): 282-93.
10. Warman M.L., Cormier-Daire V., Hall C., Krakow D., Lachman R., LeMerrer M., Mortier G., Mundlos S. et al., *Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2010 Revision, Am J Med Genet Part A* 2011; 155: 943–968.
11. Hurst J.A., Firth H.V., Smithson S., *Skeletal dysplasias.*, *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 2005; 10: 233-241
12. Kay H.W., Day H.J.B., Henkel H.L., Kruger L.M., Lamb D.W., Marquard E. et al. *The proposed international terminology for the classification of congenital limb deficiencies. Develop Med Child Neuro* 1975; 13:1-12.
13. Brown R.R., Monsell F. *Understanding the skeletal dysplasias. Current Orthopaedics* 2003; 17:44-55.
14. Nikkels G.J. *The Skeletal System. In: Keeling J.W., editor. Fetal And Neonatal Pathology.* 2008.
15. Hall C.B., Brooks M.B., Dennis J.F. *Congenital skeletal deficiencies of the extremities. JAMA* 1962; 181:590-599.
16. Gold N.B., Westgate M.N., Holmes L.B. *Anatomic and etiological classification of congenital limb deficiencies. Am J Med Genet A* 2011; 155:1225-1235

Özofagus Atrezilerinde Yoğun Bakım Olanaklarının Sağ Kalım Üzerine Etkisi

Dolunay Alver, Ayşenur Cerrah Celayir, Oktav Bosnalı, Serdar Moraloğlu

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hast. Eğt. ve Arş. Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği

ÖZET:

Giriş ve amaç: Konjenital anomalili bebeklerde yenidoğan yoğun bakımındaki gelişmelere paralel olarak yaşam oranları giderek artmaktadır. Bu çalışmamızda, yenidoğan yoğun bakım olanaklarının özofagus atrezili olgularda sağkalım üzerine etkisinin ortaya konulması amaçlandı.

Hasta ve Yöntem: Ocak 2004-Ocak 2011 tarihleri arasında özofagus atrezisi nedeni ile opere edilen 92 yenidoğanın tüm kayıtları, Temmuz 2007 tarihinden önceki ve sonraki yoğun bakım koşullarımız dikkate alınarak geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Yedi yılda toplam 92 özofagus atrezili olgukliniğimizde interne edilmiş olup; Grup 1, 2007 Temmuz öncesi yenidoğan yoğun bakımımız kurulmadan önce tedavi edilen 40 hastayı, Grup 2 ise 2007 Temmuz sonrası tedavi edilen 52 hastayı içermekteydi. Erkek/kız oranı 1:1,14 idi. Ortalama gebelik haftası 36 hafta ve term bebek oranı %49 olarak saptandı. Ortalama doğum ağırlığı 2495 gr. idi. Hastaneye başvurma ve tanı alma yaşı ortalama 1.64 gündü. Distal fistüllü özofagus atrezisi oranı %82,6, izole özofagus atrezisi oranı %15,4 ve çift fistüllü özofagus atrezisi oranı %2 idi. En sık karşılaşılan ek anomali kardiyak anomalilerdi. En sık karşılaşılan erken dönem komplikasyonu Grup 1’de pnömoni iken Grup 2’de anastomoz kaçağı idi. En sık görülen geç dönem komplikasyonu her iki grupta anastomoz striktürü idi. Ventilatorde kalış ve hastanede kalış süreleri Grup 2 hastalarında daha uzun bulundu. Grup 1’de başlıca mortalite sebepleri ağır mediastinit, pnömoni ve sepsis iken Grup 2’de multipl konjenital anomaliler olmuştular. İzole özofagus atrezili olgularda mortalite oranı her iki grupta da yüksekti.

Sonuç: Yenidoğan cerrahi yoğun bakımımız hizmete girdikten sonra sağkalım oranlarında %57,5’ten %75’e artış gözlenmiştir. Özofagus atrezili olguların yenidoğan cerrahisi konusunda

deneyimli doktor ekibinin takibinde, yenidoğanın preoperatif ve postoperatif bakımı hakkında bilgilendirilmiş ve eğitilmiş hemşirelerin gözleminde olan cerrahi yenidoğan yoğunbakımlarda izlenmeleri mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Özofagus atrezisi, primer özofagus onarımı, fistüllü özofagus atrezisi, Long gap esofagus atrezisi, yenidoğan yoğun bakım

The Impact Of Intensive Care Conditions On The Survival Rates In Cases With Esophageal Atresia.

ABSTRACT:

Introduction and Aim: In this article, we aimed to investigate the impact of intensive care conditions on survival rates in cases with esophageal atresia.

Material and Method: Clinical records of the cases with esophageal atresia, operated between January 2004 and January 2011, were reviewed retrospectively and were divided into two groups according to NICU conditions before and after July 2007 and compared on the basis of gestational week, birth weight, sex, pulmonary status, associated anomalies, operation time, operations, type of atresia, postoperative complications, duration of hospitalization, ventilator dependency, morbidity, mortality rates.

Results: In our series with esophageal atresia totally 92 cases, consisting of two groups: Group 1 with 40 cases of esophagus atresia treated before 2007 compared with Group 2 consisting 52 cases of esophagus atresia treated after 2007 reorganization of our neonatal intensive care unit. The male/female ratio was 1:1.14 which is compatible with the literature datas. The mean gestational week in our series was found to be 36 weeks and the average percentage of termed baby was 49%. The mean birth weight was 2495 gr. The mean age at admission of our series was 1.64 days. The types of atresias were as 82.6% EA+distal TEF, 15.4% isolated EA and 2% EA+double fistula. The most common associated anomalies were of the cardiac system. The most common early complication was pneumonia in Group 1 and anastomotic leakage in Group 2. The most common late complication was anastomotic

İletişim Bilgileri:

Sorumlu Yazar: Ayşenur Cerrah Celayir

Yazışma Adresi: Zeynep Kamil Eğt. ve Arş. Hast. İstanbul

Tel: 0 216 391 0680

Email: celayiraysenur@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 02.09.2013

Makalenin Kabul Tarihi: 18.12.2013

stricture in both groups. Ventilator dependency and duration of hospital stay was found to be longer in Group 2 cases. The principal mortality cause was severe mediastinitis, pneumonia and sepsis in Group 1 and multiple congenital anomalies in Group 2.

Conclusion: *The survival rates showed an increase from 57.5% to 75% after improved NICU. With the increasing numbers of experienced staff and improved conditions in NICU, we determined that survival rates are increasing in esophageal atresia cases with low birth weight and/or severe cardiac anomalies and pneumonia.*

Key Words: *Esophageal atresia, primary esophageal repairing, esophageal atresia with fistula, esophageal atresia with long gap, neonatal intensive care*

GİRİŞ

Özofagus atrezisi (ÖA), 4000-5000 canlı doğumda bir görülen bir anomali olup kendi içinde pek çok tipi bulunmakla beraber; en sıklıkla distal fistüllü özofagus atrezisi (ÖA+TÖF) ile karşılaşılmaktadır. Olguların %50'sinde diğer sistem anomalilerle eşlik edebilir. Çok sayıda sistem anomalilerinin birlikte bulunması mortalite ve morbiditeyi etkilemektedir. (1,2,3.) Modern tıp kavramlarının gelişmesine paralel olarak 1980'den sonraki yıllarda erken ve doğru tanı araçlarına kavuşulmasıyla birlikte cerrahi gereçlerin yanı sıra cerrahi yöntemlerdeki gelişmeler, yoğun bakım birimlerinin gelişmesi sonucu ölüm oranlarında önemli oranlarda azalmalarla sonuçlanmıştır. Yoğun bakım olanaklarının artmasına paralel olarak postoperatif yaşam sürelerinde uzama ile birlikte geç dönem komplikasyon ve morbidite halen sorun olmaya devam etmektedir (1,2,3,4). Yoğun bakım olanaklarının iyileşmesinin özofagus atrezisi olgularının sonuçları üzerine etkilerini saptamak amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bilimsel Çalışma Değerlendirme Kurulu'nun 11.02.2011 tarih ve 2024/09.02.2011 sayılı onay kararı ile Hastanemiz Çocuk Cerrahisi Kliniğinde, eğitim kliniği olduğu Ocak 2004 tarihi itibarıyla Ocak 2011 tarihine kadar yedi yıllık süre boyunca opere edilmiş tüm özofa-

gus atrezili olguların dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci grup, 2007 Temmuz tarihinden önce, servisimizin içinde ayrılmış küçük bir odada 2 küvöz, 2 ventilatör ile, nöbet şartlarında ayrı hemşiresi olmayan, gündüz şartlarında ise tek hemşirenin bulunduğu yoğun bakımda takip edilen hastaları içermektedir.

İkinci grup ise 350 metrekare alanda 6 küvöz, 5 radyant ısıtıcı yatak, 7 ventilatör ile Temmuz 2007'de hizmete giren; gündüz 4-5 ve nöbette 2 yenidoğan yoğun bakım eğitimi almış hemşiresi olan cerrahi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takipleri yapılan hastaları kapsamaktadır. Tüm hastalar; gestasyonel yaş, doğum yeri, doğum kilosu, tanı ve başvuru yaşı, özofagus atrezisi tipi, operasyona alınma yaşı, solunum problemleri, ek anomalileri, Waterstone sınıflandırmasına göre risk grupları, operasyon yöntemi, ameliyat öncesi ve sonrası ventilatör gereksinimi, postoperatif erken ve geç komplikasyonları, komplikasyonlara sekonder operasyon ve işlemler, hastanede yatış süreleri, mortalite ve nedenleri açısından incelendi. İki grup arasında hastanede yatış süreleri, morbidite ve mortalite açısından farklar ortaya konuldu. Her iki grubun sonuçları ve yüzdeleri dağılımları karşılaştırıldı.

BULGULAR

2004 Ocak - 2011 Ocak tarihleri arasında 7 yıllık sürede, hastanemiz Çocuk Cerrahisi Kliniğinde 92 özofagus atrezili olgu interne edilerek tedavi edildi. Hastaların 43'ü kız (%46.7), 49'u erkek (%53.3) idi. Prenatal takip yapılan 39 hastanın gebelikteki izlemlerinde; tümünde polihidramniyos mevcuttu, US'de sadece iki olguda mide cebi izlenmedi. Prenatal dönemde ek anomali tanılanan hastalardan birinde omfalosel, birinde bilateral multistik böbrek, birinde sağ hidronefroz ve sol böbrek agenezisi saptanmıştı. Kliniğimize interne edilen 51 olgu (%55) dış hastanelerde doğmuştu, bir olgu ise evde ebe eşliğinde doğmuştu. Doğum esnasında gestasyonel haftaları 29 ile 41 hafta arasında değişmekte olup (ortalama 36.05 hafta) 45'i (%49) miadında doğum iken 47'si (%51) erken doğumdu. Doğum tartıları ise 900gr ile 3800gr arasında (ortalama 2495gr) değişmekteydi.

Hastaların tanı konulma yaşları, 18 günlükken tanı konularak dış merkezden gönderilen hasta hariç tutulduğunda, 1 ile 3 gün arasında (ortalama 1.64 gün) değişmekteydi. Postnatal birinci günden sonra tanı alan ve uygun aspirasyonları yapılmayan tüm hastaların ilk grafilerinde pnömoni mevcuttu. 25 olguda (%27) ağır pnömoni mevcuttu. Preoperatif izlemde 16 hastada (%17.4) RDS veya aspirasyona bağlı ağır pnömoni nedeniyle ventilatör ihtiyacı mevcuttu. Temmuz 2007 öncesi yoğun bakım ünitemiz kurulmadan önce kliniğimizde takip ve tedavi edilen 40 hasta Grup 1 olarak; Temmuz 2007 sonrası yeni kurulan yoğun bakımımızda takip ve tedavi edilen 52 hasta Grup 2 olarak ayrıldı. Grup 1'de prematür oranı %52.5 iken Grup 2'de %45 olarak saptandı. Her iki gruptaki olguların %50'sinin 2500 gramın altında olduğu görüldü. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı olguların oranları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Gruplara göre prematür ve düşük doğum ağırlıklı olguların dağılımı.

	Grup 1 (%=olgu yüzdesi)	Grup 2 (%=olgu yüzdesi)
Prematür (<37 hafta)	%52.5	%45
Düşük doğum ağırlığı (<2500gr)	%50	%50

Grup 1'de 32 hastada (%80) ÖA+distal TÖF ve 8 hastada (%20) izole ÖA mevcut iken Grup 2'de 44 hastada (%84.6) ÖA+distal TÖF ve 6 hastada izole ÖA ve 2 hastada çift fistüllü ÖA mevcuttu. Serimize izole TÖF olguları dahil edilmemiştir. Hastaların özofagus atrezisi tiplerine göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Gruplara göre özofagus atrezisi tipleri

ÖA TİPİ	HASTA SAYISI	GRUP 1	GRUP 2
ÖA+DİSTAL TÖF	76(%82.6) (5 longgap)	32 (%80)	44 (%84.6)
İZOLE ÖA	14 (%15.4)	8 (%20)	6 (%11.6)
ÖA + ÇİFT TÖF	2 (%2)	-	2 (%3.8)

53 hastada (%57) doğumsal ek anomali mevcuttu. Grup 1'de kardiyak sistem anomali oranı %20 iken Grup 2'de kardiyak sistem anomali oranı %40 ve toplamda %31.5 olarak saptanmıştır. 11 hastada VACTERL asosiyasyonu ve 5 hastada Down sendromu mevcuttu. Gruplara göre bakıldığında Grup 1'de sendromik anomali oranı %25 iken; Grup 2'de bu oran %19 idi. Gastrointestinal sistem anomalisi Grup 1'de %12.5 ve Grup 2'de %25 olarak saptandı. Üriner sistem anomalileri toplamda %10 görülürken, Grup 1'de %12.5 oranında ve Grup 2'de %10.8 oranında saptanmıştır. Eşlik eden solunum sistemi anomalileri, Grup 1'de 3 hastada (%7.5) ve Grup 2'de 7 hastada (%13.4) olmak üzere toplam 10 hastada (%10.8) mevcuttu.

Olgular ameliyat öncesi, Waterstone Risk Sınıflandırılmasına göre A, B ve C gruplarına ayrıldı. Grup 1'de A risk grubundaki 16 olgudan (%17.3) yaşayan 15 olgu (%94); B risk grubundaki 15 olgudan (%16.3) yaşayan 7 olgu (%47); C grubundaki 9 olgudan (%9.7) yaşayan bir olgu (%12) mevcuttu. Grup 2'de A grubundaki 19 olgudan (%20.6) yaşayan 19 olgu (%100); B grubundaki 14 olgudan (%15.2) yaşayan 13 olgu (%93) ve C grubunda 19 olgudan (%20.6) yaşayan 7 olgu (%37) mevcuttu.

2007 Temmuz'dan sonra yaşam oranları A grubunda %94'ten %100'e, B grubunda %47'den %93'e ve C grubunda ise %12'den %37'e yükselmişti. Grupların Waterstone sınıflandırılmasına göre sağkalım oranlarının karşılaştırılması Tablo 3'de, mortalite oranlarının karşılaştırılması Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Grupların Waterstone sınıflandırılmasına göre sağkalım oranlarının karşılaştırılması

	GRUP 1		GRUP 2	
	Hasta sayısı (n, %)	Yaşayan (n, %)	Hasta sayısı (n, %)	Yaşayan (n, %)
A	16 (%17.3)	15 (%94)	19 (%20.6)	19 (%100)
B	15 (%16.3)	7 (%47)	14 (%15.2)	13 (%93)
C	9 (%9.7)	1 (%12)	19 (%20.6)	7 (%37)

Tablo 4: Grupların Waterstone sınıflandırmasına göre mortalite oranlarının karşılaştırılması

	GRUP 1		GRUP 2	
	Hasta (n)	Exitus (n)%	Hasta (n)	Exitus (n)%
A	16	1(%6)	19	0 (%0)
B	15	8 (%53)	14	1 (%7)
C	9	8 (%88)	19	12 (%63)

Grup 2 A grubunda %0 mortalite olurken B grubunda %7'ye, C grubunda ise %63'e düşmüştür. Mortalitede en anlamlı düşme B risk grubu hastalarda gözlenmiştir. Grup 1'deki hastalardan 8'i ameliyat öncesi dönemde kliniğimiz dışında çocuk klinikleri yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş olup, Grup 2'deki hastaların tümü kliniğimiz içindeki yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir. Operasyona alınma yaşı, 18 günlükken tanı konularak dış merkezden gelen 19 günlükken operasyona alınan hasta hariç tutulduğunda, 1 ile 8 gün arasında olup ortalama 2.6 gündü. Her iki gruptaki hastalar, üç hasta dışında yarıelektif veya elektif şartlarda operasyona alınmıştır. Üç hastadan biri çift fistül nedeniyle biri karınaya yakın açılan geniş fistül nedeniyle mekanik ventilasyon uygulanmasına rağmen yeterli oksijenasyon sağlanamaması, diğeri ise ek patoloji olarak duodenum atrezisi olduğundan gastrik dilatasyon ve entübasyon tüpünden safırlı mayi gelmesi nedeniyle acil olarak operasyona alınmışlardı. Solunum sıkıntısı olup ventilatöre bağlı hastalar kan gazlarında respiratuvar asidozun optimum düzeltilmesi sonrası, ciddi pnömoni saptanan hastalar antibiyoterapi sonrası, stabil hastalar ise üriner ultrasonografi, prematürelde transfontanel ultrasonografi ve transportu mümkün olursa EKO yapıldıktan sonra operasyona alınmışlardı. Grup 1'deki 40 hastadan 32'sine ÖA primer onarımı+TÖF ligasyonu yapılmıştır. 8 izole ÖA olgusundan gastrostomi açılan 3 olgu ve özofagostomi ve gastrostomi açılan bir olgu, multipl anomalileri ve sepsis nedeniyle kaybedilmiştir. 3 hastaya gastrostomi açılarak geciktirilmiş primer onarım yapılmış olup bunlardan ikisisağkalmıştır. Gastrostomi açıldıktan sonraki torakotomide Foker tekniği uygulanan Down sendromlu olgu, geciktirilmiş onarım öncesi mediastinit ve sepsis tablosu ile kaybedilmiştir.

Grup 2'deki 44 hastada özofagus primer onarımı+TÖF ligasyonu yapılmıştır. 5 hastada long-gap ÖA+TÖF olması nedeniyle TÖF ligasyonu+gastrostomi açılması işlemleri yapılmış olup 4 hastaya ayrıca özofagostomi açılmıştır. Bu hastaların 2'si planlanan özofagus replasman operasyonu öncesi kaybedilmiş olup 2 olguya gastrik tüp replasmanı yapılmıştır, bir olgunun ise replasmanı planlanmaktadır. Bu gruptaki 6 izole ÖA olgusunda bir olguya gastrostomi açılmış olup kaybedilmiştir, 4 olguya gastrostomi+özofagostomi açılmış olup bu hastalardan 1'i kaybedilmiştir, yaşayan 3 olgudan birine gastrik tüp replasmanı yapılmıştır ve diğeri iki hastanın özofagus replasmanları planlanmaktadır. Olgu dizimizde 92 olguya toplam 129 cerrahi işlem uygulanmıştır. Toplam 20 hastada (%21.7) erken postoperatif dönemde anastomoz kaçağı gözlenmiştir. Kaçak nedenleri arasında gergin anastomoz, enfeksiyon, prematür, nazogastrik sondanın erken çıkması, konulan toraks dreninin ucunun anastomozu dayanması ve cerrahi teknik hatalar yer almaktadır. Grup 2'de 5 hasta kaçak sonrası konservatif olarak üst poş aspirasyonu ile takip edilmiştir. Grup 1'de 5 hasta ağır mediastinit ve sepsis nedeniyle tekrar bir operasyona alınamadan ve 2 hasta gastrostomi ve özofagostomi açılıp ağır mediastinit nedeniyle revizyonları yapılamadan kaybedilmiştir. Grup 2'deki 8 hastaya tekrar torakotomi ve anastomoz revizyonu yapılmış olup 5 hastaya gastrostomi açılmıştır. Erken dönem komplikasyonlar Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5: Erken dönem komplikasyonlar

ERKEN KOMPLİKASYONLAR	GRUP 1 n=olgusayısı (%=olgu yüzdesi)	GRUP 2 n=olgu sayısı (%=olgu yüzdesi)
ANASTOMOZ KAÇAĞI	7 (%17.5)	13 (%25)
ATELEKTAZİ	8 (%20)	4 (%7.6)
PNÖMONİ	15 (%37.5)	10 (%11)
AĞIR MEDIĀSTİNİT	7 (%17.5)	10 (%11)

Tablo 6: Geç dönem komplikasyonlar

GEÇ KOMPLİKASYONLAR	GRUP 1 n=olgusayısı (%=olgu yüzdesi)	GRUP 2 n=olgu sayısı (%=olgu yüzdesi)
STRIKTÜR	3 (%7.5)	14 (%26.9)
GÖR	1 (%2.5)	7 (%13.5)
AĞIR TRAKEOMALAZİ	1 (%2.5)	3 (%5.8)
DİSMOTİLİTE	1 (%2.5)	2 (%3.8)

Anastomoz kaçağı sonrası konservatif takip edilen vakalarda kaybedilen olgu olmazken, Grup 1’de 3 hasta ağır mediastinit ve sepsis nedeniyle kaybedilmiştir, Grup 2’de 1 hasta ağır mediastinit ve sepsis nedeniyle kaybedilmiştir. Grup 1’de 8 hastada Grup 2’de 4 hastada ameliyat sonrası dönemde atelektazi, Grup 1’de 15 hastada, Grup 2’de 10 hastada ameliyat sonrası erken dönemde pnömoni saptanmıştır. Geç dönem komplikasyonların özetlendiği Tablo 6’dan da görüleceği üzere; anastomoz kaçağı olan ve yaşayan hastaların tümünde anastomoz darlığı gelişmiştir. Anastomoz darlığı gelişen ve yaşayan 14 hastadan 2’sinde striktüroplasti, 2’sinde gastrostomi açılarak retrograd dilatasyon, diğerlerine de özofagoskopi ile buji veya balon dilatasyon uygulandı. Medikal tedaviye yanıt veren hafif gastroözofageal reflü (GÖR) dışındaki 7 olgudan 4’ünde Thall, ikisinde Nissen ve birinde Boix-Ochoa olmak üzere fundoplikasyon yapıldı. Yaşayan hemen tüm olgularımızda trakeomalazimevcut olup, ağır trakeomalazisi olan bir hastaya trakeostomi açıldı, bir hastaya aortopeksi uygulandı. Bu iki olgu geç dönemde kaybedildi. Hastanede kalış süreleri açısından gruplar incelendiğinde, Grup 1’de ortalama hastanede kalış süresi 28.4 gün, Grup 2’de ortalama 38.5 gün olarak saptandı. Ameliyat sonrası dönemde mekanik ventilatörde kalış süreleri incelendiğinde; Grup 1’de ortalama 1.05 gün, Grup 2’de ise ortalama 13.75 gün bulunmuştur. Grup 2’de bu süre uzun süre ventilatör bağımlılığı olan ve ara-

lıklı zamanlarla 110 gün ventilatör desteğinde kalan ve trakeostomi açılan hasta nedeniyle oldukça uzamıştır. Gruplara göre hastanede kalış süreleri ve ventilatörde kalış süreleri Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: Hastanede yatış ve mekanik ventilatörde kalış süreleri

	GRUP 1	GRUP 2
HASTANEDE YATIŞ SÜRELERİ	3-170 GÜN (ORT.28.4 GÜN)	2-170 GÜN (ORT. 38.5GÜN)
MEKANİK VENTİLATÖRDE KALIŞ SÜRELERİ	1-42 GÜN (ORT.1.05 GÜN)	1-110 GÜN (ORT. 13.75 GÜN)

Tablo 8: Gruplara göre mortalite nedenleri

MORTALİTE NEDENLERİ	GRUP 1 n= olgu sayısı	GRUP 2 n= olgu sayısı
Ağır mediastinit+sepsis	7	1
Ağır pnömoni+sepsis +prematür+RDS	3	1
Multipl konjenital anomali+KKY	3	6
Ağır kardiyak anomali +KKY+pnömoni	3	-
Ağır trakeomalazi +aspirasyon pnömonisi	1	1
Multipl konjenital anomali+ABY	-	2
Multipl konjenital anomali +prematür+sepsis	-	1

Grup 1’de 7 olgu ağır mediastinit ve sepsis nedeniyle; 3 olgu ağır pnömoni+sepsis+prematür+RDSnedeniyle; 3 olgu multipl konjenital anomali+konjestif kalp yetmezliği ve 3 olgu ağır kardiyak anomali+konjestif kalp yetmezliği+pnömoni nedeniyle kaybedildi. Grup 2’de ise 6 olgu multipl konjenital anomaliler; 2 olgu multipl konjenital anomali+akut böbrek yetmezliği; 1 olgu multipl konjenital anomali+prematür+sepsis;1olgu ağır pnömoni+sepsis +prematür+RDS ve 1 olgu ağır mediastinit + sepsis nedeniyle kaybedildi. Her iki grupta birer olgu ağır trakeomalaziye bağlı kaybedildi. Gruplara göre mortalite nedenleri dağılımları Tablo 8’de gösterilmiştir.

Grup 1’de 8 izole özofagus atrezili olgunun 5’inin kaybedildi(%62.5), Grup2’deki 6 izole özofagus atrezili olgunun 2’sinin kaybedildi(%33). ÖA tiplerine göre mortalite oranları Tablo 9’da özetlenmiştir.Grupların yaşam oranı 2007 öncesi %57.5 iken sonrası %75’e yükselmiştir. Gruplara göre yaşam oranları ve mortalite oranları Tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 9: Özofagus atrezisi tiplerine göre mortalite dağılımı

n:hasta sayısı	Grup 1	Grup2	Toplam
ÖA+distal TÖF	32	44	76
Exitus	12	11	23
İzole ÖA	8	6	14
Exitus	5	2	7

Tablo 10: Özofagus atrezili olguların Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi kurulmadan önce ve sonrası yaşam oranları ve mortalite oranları

	Grup 1, n (%)	Grup 2, n (%)	Toplam, n (%)
Hasta sayısı	40	52	92
Yaşayan hasta sayısı	23 (%57.5)	39 (%75)	62 (%67.4)
Kaybedilen hasta sayısı	17 (%42.5)	13 (%25)	30 (%32.6)

TARTIŞMA

Geniş bir seriye sahip özofagus atrezili olgularımızın cinsiyet dağılımları 49 erkek (%53.3), 43 kız (%46.7) olup erkek cins lehinedir. Literatürdeki olgu dizilerinde çoğunlukla cinsiyet eşitliği ya da görece erkek sıklığı göze çarpmaktadır.(1,3,5-7)Literatür taramasında gestasyonel hafta ortalaması bizimkiyle örtüşen şekilde 36 haftadır. Olguların 47’si (%51) erken doğum, 45’i (%49) miadında doğumdur. Bazı dizilerde miadında doğum oranının % 85 seviyesinde bulunması göze çarpmaktadır.(2,3,7) Bu farklılığın hastanemizin riskli gebeler içinreferans hastane olması nedeniyle prematüre doğum oranlarının çok yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Olgularımızın doğum tartısı 900-3800 gr arasında değişmekte olup ortalama 2495 gr.’dır. Literatürde bildirilen olgu dizilerinde doğum tartısı ortalaması 2600 gr olup aradaki fark bazı olgu dizilerinde 640 grama kadar çıkabilmektedir.(8-10) Hasta-

larımızın tanı ve tedavi sırasındaki yaşları 1-8 gün arasında değişmekte olup ortalama 2.6 gündür. Literatürde olgu dizilerinde yaş ortalaması izole trakeoözofageal fistüllü olgular dışında ortalama 1.8 gündür.(2,5,6,10) Toplamda 92 olguyu içeren olgu dizimizde Waterstone sınıflandırmasına göre dağılım A kategorisi 35 (%38), B kategorisi 29 (%31.5) ve C kategorisi 28 (% 30.4) olarak bulunmuştur. Literatürde değişik yazarların olgu dizilerinde Waterstone A (%33-60) , Waterstone B (%11-27) , Waterstone C (%13-56) arasında bulunmuştur. (2,8,9,11,12) Serimizde prematüre doğum oranının yüksek olması risk grubunun B ve C yönünde hastalarının daha çok olmasına neden olmuştur. Olgularımızın ek anomali oranları; kardiyak sistem (%31.5), üriner sistem (%10.8), solunum sistemi (%10.8), gastrointestinal sistem (%19.5), kas ve iskelet sistemi (%10.8), sendromik (%21.7) ve diğerleri (%6.5) olarak bulunmuştur. Çeşitli yazarların özofagus atrezili olgu dizilerinde eşlik eden anomalilerin sıklığı (%47-58) arasında değişmektedir.(2,6,7,9,13-15) Olgularımızda en sık orandaki anomali kardiyak anomalilerin olması literatür verileri ile bağdaşmaktadır.

Literatürde bazı yazarların olgu dizilerinde özofagus atrezileri için uygulanan cerrahi girişimlerden sonra gelişen postoperatif erken dönem komplikasyonların sıklık oranları şu şekilde belirlenmiştir: Anastomoz kaçağı (%8-26.5); atelettazi %57; pnömoni (%16.9); mediastinit (%3-5).(2,3,6,7,17,18,19) Olgu dizimizde postoperatif erken dönem komplikasyonları, 80 olguda (%86.9) ortaya çıkmıştır. Bunlardan 37’ si (%46.2) Grup 1’de, 43’ü (% 53.8) Grup 2’de meydana gelmiştir. Erken postoperatif komplikasyonlar arasında en sık görülenlerini 20’şer olgu ile (%25) anastomoz kaçağı ve mediastinit olup literatürde rastlanan en yüksek oranlara yaklaşmakta olduğu dikkati çekmektedir. Ayrıca yoğun bakım şartları oluşturulduktan sonra serimizde postoperatif atelettazi ve pnömoni oranlarımız azalma göstermiştir. Bu sonuçlar literatür bulguları ile benzer bulunmuştur. (2,3,6,7,10,12,14,19,20) Postoperatif geç dönem komplikasyonları 32 olguda (%34.7) ortaya çıkmıştır. Bunlardan 6’sına (%18.7) Grup 1’de, 26’sına (%81.3) Grup 2’de rastlanmıştır. Geç postoperatif komplikasyonlar arasında

en sık görülenini literatürde GÖR olmasına karşın serimizde anastomoz darlığı (%53.1) olduğu görülmüştür.(5,6,14,21) Anastomoz darlığı gelişenolgularımız dilatasyonlara cevap vermiştir, iki olguda striktüroplasti gerçekleştirilmiştir. GÖR olgularımızda ise Thall, Nissen, Boix-Ochoa gibi fundoplikasyon tipleri seçilerek başarılı sonuçlar alınmıştır. Şiddetli trakeomalazi olgularında hastanın risk durumuna göre trakeostomi, aortopeksi gibi işlemler uygulanmıştır. Serimizde mortalite oranı %32.6 (92 olguda 30 olgu) olup literatürde çeşitli yazarların olgu dizilerinde ölüm oranlarının %3 ve %59.7 arasında değiştiği görüldü. (2,7,11,14,17,20,22) Serimiz mortalite oranlarının eşitli serilerdeki mortalite oranlarıyla karşılaştırılması Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11: Literatürde çeşitli yazarlara ait özofagus atrezisi olgu dizilerinde saptanan mortalite oranları

YAZAR	YAYIN YILI	SÜRE (yıl)	OLGU SAYISI n	MOR-TALİTE
Brereton ve ark.	1978	10	141	%41
Holder ve ark.	1987	14	93	%7
Randolph ve ark.	1989	6	118	%10
Chittmitrapap	1989	8	122	%30
Poenaru ve ark.	1993	11	95	%15.8
Rokitansky ve ark.	1994	32	309	%46.7
Engum ve ark.	1995	22	22	%5
Tsai ve ark.	1997	20	81	%22
Teich ve ark.	1997	19	94	%11.8
Okada ve ark.	1997	14	112	%20
Healey ve ark.	1998	10	118	%9.3
Choudhury ve ark.	1999	19	240	%16.7
Sharma ve ark.	2000	25	585	%41
Driver ve ark.	2001	11	134	%14
Celayir ve ark.	2002	22	231	%59.7
Konkin ve ark.	2003	16	144	%18.8
Deurloo ve ark.	2004	53	371	%29.7
Touloukian ve ark.	2004	35	134	%35
Al-Malki ve ark.	2005	10	101	%30.7
Yang ve ark.	2006	9	15	%46.7
Al-Salem ve ark.	2006	15	94	%30.7
Spitz ve ark.	2007	12	375	%13.1
Okamoto ve ark.	2009	25	121	%16.5
Zeynep Kamil EAH.	2011	7	92	%32.6

Yaşam oranlarını Waterstone sınıflandırması ile ilişkilendiren yazarlar A sınıfında (%97-100), B sınıfında (%60-83.3), C sınıfında ise (%14.3-63.6) olarak bildirmişlerdir.(9,14)Se-

rimizde Waterstone'a göre sağkalım oranları, 2007 öncesi dönemde A grubunda (%94), B grubunda (%47), C grubunda (%12) olarak bulunmuştur. Cerrahi yenidoğan yoğun bakım birimimizin kurulduğu 2007 yılından sonra sağkalım oranlarımızda sırasıyla (%100), (%93) ve (%37) seviyesine artışlar gözlenmiştir. Benzer dönüşümler literatürde de bildirilmiştir.

Waterstone sınıflandırma göre ölüm oranları 2007 öncesinde A grubunda %6; B grubunda %53; C grubunda %88 iken cerrahi yenidoğan yoğun bakım biriminin kuruluşundan sonra sırasıyla %0, %7 ve %63'e düşmüştür. Literatürde de yoğun bakım modernizasyonlarından sonra yenidoğan cerrahisi sonrası çarpıcı iyi sonuçların alındığı bildirilmiştir. (2,9,11,14,22)2007 Temmuz öncesi sepsis, ağır mediastinit, pnömoni, solunum yetersizliği, kardiyak anomali ve düşük doğum ağırlığı ve prematürlüğe bağlı görülen ölümler; 2007 Temmuz sonrası gelişmiş yoğun bakım şartlarında multipl konjenital anomaliler nedeniyle olmuştur. Serimizdeki olguların yaşam oranı % 67.4 bulunmuştur. Grup 1'de yaşam oranı %57.5 iken yoğun bakım ünitesinin hizmete girmesinden sonra Grup 2'de yaşam oranı %75'e yükselmiştir.

Kliniğimizde yenidoğan yoğun bakım oluşturulduktan sonra serimizdeki mortalite ve morbidite oranlarının düştüğü, buna karşın daha önce prematür veya sepsis nedeniyle kayıpların engellenmesiyle hastane yatış süreleri ve ventilatörde kalış süreleri artmıştır. Cerrahi yoğunbakım kurulmadan önceki mortalite nedenleri ağırlıklı olarak sepsis ve mediastinit iken, yoğun bakımda hem yenidoğan hem de cerrahi konusunda eğitimli sağlık personelinin takip ettiği gruptaki ağırlıklı mortalite nedenlerini multipl anomaliler veya ağır kardiyak anomaliler oluşturmuştur. Modern yenidoğan yoğun bakım şartlarımızın oluşturulması, kapasitemizin artırılması, sağlık ekibinin konusunda bilgili ve eğitimli hale gelmesinden sonra, çocuk cerrahi kliniğimizde opere edilen özofagus atrezili olgularımızın mortalite ve morbiditesinde azalma gözlenmektedir. Kliniğimizde yenidoğan yoğun bakım ünitesinin kurulmasıyla gerek preoperatif gerekse postoperatif bakım şartlarının

iyileşmesiyle beraber özofagus atrezili olgularda beklenen sağkalım oranlarına ulaşamamasının en büyük nedeni preoperatif ventilatör ihtiyacı olan, konjenital multipl anomalilere sahip hastaların kliniğimize yönlendirilmesindeki artıştır. Serimizde yenidoğan yoğun bakım kurulmasından sonra sağkalım oranlarının istenilen oranlara ulaşamamasında kliniğimize yönlendirilen prematüre düşük doğum ağırlığına sahip ağır kardiyak ve multipl konjenital anomalilere veya ağır pnömonili geç tanılanan hastaların halen mevcut olması rol oynamaktadır.

Sağkalım oranlarını arttıran nedenleri erken tanı ve transfer, solunum komplikasyonlarında azalma, cerrahi teknikteki gelişmeler ve deneyim kazanılması, daha iyi dikiş geçreçlerinin kullanımı, neonatal anestezi, bilgili vantilatör desteği, yenidoğan yoğun bakımında ilerlemeler ve personelinin yetiştirilmesi, etkin antimikrobial tedavi, TPN uygulaması, pozitif basınçlı etkin ventilasyon ile akciğer komplians ve kapasitesinin artırılması, eşlik eden anomalilerin erken tedavisi, anastomoz darlıklarının dilatasyon tedavisine yanıt vermesi ve reflünün etkin tedavisi sayılabilir. (6,17,21,22) Ölüm oranını arttıran nedenler arasında uzamış mekanik ventilasyon, sepsis, torakoskopik cerrahi, anastomoz kaçağı, striktür, uzun açıklıklı özofagus, çoğul doğumsal anomaliler, eşlik eden anomaliler, solunum yetersizliği, anastomoz kaçağından kaynaklanan mediastinit, düşük sosyoekonomik durum sıralanabilir.(2,6,9,10,14,17,22) Prenatal tanılanan veya özofagus atrezi şüphesi olan olgular, yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan ve tercihen 24 saat çocuk cerrahisinin bulunduğu merkezlerde doğumları gerçekleştirilmelidir. Doğum sonrası tanı alan özofagus atrezili olgular ivedilikle yenidoğan yoğun bakımını olan çocuk cerrahisi kliniklerine yönlendirilmelidir. Preoperatif dönemde hastalar klinikte kabul görmüş risk gruplaması yapılarak operasyon zamanı iyi planlanmalı, prognoz açısından aile bilgilendirilmeli ve mümkünse aileye psikolojik destek verilmelidir. Geç tanı alan hastalarda varolan pnömoninin regresyonu ve stabilizasyon sonrası elektif olarak operasyona alınması daha uygundur.

Sonuç olarak, özofagus atrezili olguların yenidoğan cerrahisi konusunda deneyimli doktor ekibinin takibinde, yenidoğanın preoperatif ve postoperatif bakımı hakkında bilgilendirilmiş ve eğitilmiş hemşirelerin gözleminde olan cerrahi yenidoğan yoğunbakımlarda izlenmeleri mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Myers NA. The history of oesophageal atresia and tracheoesophageal fistula-1670-1984. *Prog Pediatr Surg* 1986;20: 106-57.
2. Celayir S, İlçe Z, Tekand GT, et al. Özofagus atrezili olgularla ilgili 22 yıllık deneyim : (1978-2000). *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* 2002; 33:86-92.
3. Achildi O, Grewal H. Congenital anomalies of the esophagus. *Otolaryngology Clinic N Am* 2007;40:219-24.
4. Celayir AC, Erdoğan E. An infrequent cause of misdiagnosis in esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 2003;38:1389.
5. Beasley SW, Mayers NA, Auld AW. *Oesophageal Atresia*. Chapman and Hall Medical, 1991: 305-50.
6. Spitz L, Kiely E, Brereton RJ. Esophageal atresia: five-year experience with 148 cases. *J Pediatr Surg* 1987; 22: 103-8.
7. Rokitansky A, Kolankaya B, Bichler B, et al. Analysis of 309 cases of esophageal atresia for associated congenital malformations. *Amer J Perinatol* 1994;11: 123-8.
8. Poenaru D, Laberge JM, Neilson IR et al. A new prognostic classification for esophageal atresia for esophageal atresia. *Surgery* 1993;113: 426-32.
9. Tsai JY, Berkery L, Wesson DE, et al. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: surgical experience over two decades. *Ann Thoracic Surg* 1997; 64:778-783.

10. Okado A, Usui N, Inoue M, Kawahara H. Esophageal atresia in Osaka: A review of 39 years' experience. *J Pediatr Surg* 1997;32: 1570-4.
11. Somppi E, Tammela O, Ruuska T et al. Outcome of patients operated on for esophageal atresia: 30 years' experience. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 1341-6.
12. Randolph JG, Newman KD, Anderson KD. Current results in repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula using physiologic status as a guide to therapy. *Ann Surg* 1989;209: 526-31.
13. Holder TM, Ashcraft KW, Sharp RJ, Amoury RA. Care of infants with esophageal atresia, tracheoesophageal fistula and associated anomalies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 828-35.
14. Deurloo JA, Smith BJ, Ekkelkamp S, Aronson DC. Oesophageal atresia in premature infants: an analysis of morbidity and mortality over a period of 20 years. *Acta Paediatrica* 2004;93:394-399.
15. Okamoto T, Takamizawa S, Arai H, Bito Y et al. Esophageal atresia: prognostic classification revisited. *Surgery* 2009;145: 675-81.
16. Segquier-Lipszyc E, Bonnard A, Aizenfisz S et al. The management of long gap esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 1542-6.
17. Engum SA, Grosfeld JL, West KA et al. Analysis of morbidity and mortality in 227 cases of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula over two decades. *Arch Surg* 1995;130: 502-9.
18. Spitz L. Oesophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:2-13.
19. Chittmittreap S, Spitz L, Kiely EM, Breton RJ. Anastomotic leakage following surgery for esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1992; 27:29-32.
20. Al-Salem AH, Tayeb M, Khogair S, Roy A et al. Esophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula: success and failure in 94 cases. *Ann Saudi Med* 2006;26: 116-9.
21. Wheatley MJ, Coran AG, Wesley JR. Efficacy of the Nissen fundoplication in the management of gastroesophageal reflux following oesophageal atresia repair. *J Pediatr Surg* 1993;28: 53-5.
22. Tandon RK, Sharma S, Sinha S, et al. Esophageal atresia: Factors influencing survival-experience at an Indian tertiary center.

