

ZEYNEP KAMİL

Cilt: 33 Sayı: 3 Yıl: 2002

ISSN: 1300-7971

TIP BÜLTENİ

Jinekoloji & Obstetrik,
Pediatri Klinikleri



Editör
Dr. Sadiye Eren

Yard. Editör ve Dergi Sekreteri
Doc. Dr. Selçuk Özden

ZEYNEP KAMİL MEDICAL BULLETIN
Clinics of Gynecology & Obstetrics, Pediatrics

ZEYNEP KAMİL TIP BÜLTENİ
Jinekoloji&Obstetrik&Pediatri Klinikleri

ZEYNEP KAMİL MEDICAL BULLETIN
Clinics of Gynecology&Obstetrics&Pediatrics

CİLT: 33

YIL: 2002

SAYI:3

ISSN:1300-7971

EDİTÖR

Op. Dr. Sadiye EREN

YARDIMCI EDİTÖR ve SEKRETER

Doç. Dr. Selçuk Özden

YAYIN KURULU

Dr. Abdulkadir Bozaykut
Doç. Dr. Ateş Karateke

Doç. Dr. Aysu Say
Doç. Dr. Cem Fıçıoğlu

Doç.Dr. Özay Oral
Op.Dr.VedatDayıcioğlu

Dr. Savaş İnan

BİLİMSEL KURUL

Maternal&Fetal Tıp
Op.Dr. Yavuz Tahsin Ayanoglu
Prof. Dr. Kılıç Aydınli
Prof. Dr. İskender Baser
Prof. Dr. Nejat Ceyhan
Prof. Dr. Fatih Durmuşoglu
Prof. Dr. Hayri Ermiş
Prof. Dr. Zehra Kavak
Doç.Dr. Tamer Mungan
Prof. Dr. Rıza Madazlı
Prof. Dr. Vildan Ocak
Prof. Dr. Fahri Öçer
Doç.Dr. Necdet Süer
Prof. Dr. Cihat Şen
Prof. Dr. Turgay Şener
Op. Dr. Mehmet Uludoğan
Op. Dr. Fehmi Yazıcioğlu
Prof. Dr. Atıl Yüksel
İnfertilite&Endokrinoloji
Prof. Dr. Tarık Altınok
Doç.Dr. Erkut Attar

Prof. Dr. Erdoğan Ertüngealp
Prof. Dr. Timur Gürkan
Prof. Dr. Hikmet Hassa
Doç.Dr. A.Zeki Işık
Prof. Dr. Mehmet İdil
Doç.Dr. Engin Oral
Prof. Dr. Esat Orhon
Doç.Dr. Kadir Savan
Prof. Dr. Hasan Serdaroğlu
Prof. Dr. Hakan Seyisoğlu
Prof. Dr. Sezai Şahmay
Op.Dr.A. İsmet Tekirdağ
Doç. Dr. Cem Turan
Doç. Dr. Can Tüfekçi
Prof. Dr. Y. Ziya Yergök
Jinekolojik Onkoloji
Prof. Dr. Ali Ayhan
Prof. Dr. Ergin Bengisu
Prof. Dr. Sinan Berkman
Prof. Dr. Haldun Güner
Prof. Dr. Derin Kösebay

Op. Dr. Gültekin Köse
Prof. Dr. Umut Kuyumcuoğlu
Prof. Dr. Nil Molinas Mandel
Prof. Dr. Sakıp Pekin
Prof. Dr. Sinan Özalp
Prof. Dr. Demir Özbaşar
Doç. Dr. Orhan Ünal
Prof. Dr. İzzet Yücesoy
Ürojinekoloji
Doç. Dr. Fuat Demirci
Prof.Dr. İsmail Mete İtil
Prof. Dr. Bülent Traş
Prof. Dr. Önay Yalçın
Çocuk Hastalıkları
Prof.Dr. Betül Acunaş
Doç. Dr. Ömer Ceran
Doç.Dr. Nurperi Gazioğlu
Prof. Dr. Ayşe Öner
Prof. Dr. Özer Pala
Prof.Dr. Nuran Salman
Doç. Dr. Nedim Samancı

Doç.Dr. Nazan Sarper
Doç.Dr. Ayça Vitrinel
Dr. Feyza Yıldız
Doç.Dr. Yüksel Yılmaz
Çocuk cerrahisi
Prof. Dr. Ali Avanoğlu
Doç. Dr. Sinan Celayir
Doç. Dr. Özden Çakmak
Prof. Dr. Alaaddin Çelik
Op. Dr. Şeref Etiker
Op. Dr. Osman Pektaş
Op. Dr. Mehmet Yalçın
Patoloji
Doç.Dr. Dilaver Demirel
Prof. Dr. Rıdvan İlhan
Prof. Dr. Sevgi Küllü
Prof.Dr. Nafı Oruç
Prof.Dr. Sıtkı Tuzlalı
Doç.Dr. Ekrem Yavuz

*Zeynep Kamil Tıp Bülteni, Zeynep Kamil Ana ve Çocuk Sağlığını Koruma Derneği'nin yayın organıdır.
Her yıl 3 ayda bir olmak üzere (Ocak-Nisan-Temmuz-Ekim) 4 sayı yayınlanır.*

Sahibi ve Yazı İşleri Müdürü: Dr. Sadiye Eren

Adres: Zeynep Kamil Hastanesi, Üsküdar, İstanbul
Tel: 0216- 3910680 Fax: 0216-3439251

Baskıya Hazırlık ve Yayınlama:
CAN YİĞİT
Matbaacılık, Filmcilik Tekstil San. ve Ltd. Şti.
Kuşdili Cad. Sevimli İş Merkezi 1/26
Kadıköy - İSTANBUL

Baskı & Cilt
UNIFORM Matbaacılık Tic. ve San. A.Ş.
Matsit No: 114 Bağcılar / İstanbul
Tel: (0.212) 629 05 95
Basım Tarihi: 03.04.2003

Zeynep Kamil Tıp Bülteninde yayınlanan yazılar resim, şekil ve tablolar Bülten yazı işleri müdürlüğünden izin alınmadan kısmen veya tamamen herhangi bir vasıta ile basılamaz ve çoğaltılamaz, ancak bilimsel amaçlarla kaynak göstermek kaydıyla alıntı yapılabilir. Dergimizde yayınlanan yazı, şekil ve resimlerden yazarlar, ilan ve reklamlardan firmalar sorumludur.

ZEYNEP KAMİL TIP BÜLTENİ

MAKALE YAZIM KURALLARI

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

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

Yazıların etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazılar **3 kopya** olarak gönderilmelidir. Yazı, A4 beyaz dosya kağıdının tek tarafına, 12 punto, 2 aralıklı ve kağıdın kenarlarından 2.5 cm boşluk kalacak şekilde hazırlanmalıdır.

Her sayfa, sayfanın sağ üst kısmına gelecek şekilde numaralandırılmalıdır.

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

Klinik ve laboratuvar araştırma yazıları ve derlemeler 15 sayfayı, olgu sunumları 5 sayfayı geçmemelidir.

Yazı şu bölümleri içermelidir:

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

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

3) Özetler (Türkçe ve İngilizce): Amaç, materyal ve metod, bulgular ve sonuç, anahtar kelimeler (Objective, material-methods, results and conclusion, key words) bölümleri içermelidir. Özet yazının tamamını anlatacak şekilde düzenlenmeli ve 200 kelimeyi geçmemelidir. Anahtar kelime sayısı 4 den fazla olmamalıdır.

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

5) Materyal ve Metod: Çalışmada kullanılan gereç, klinik laboratuvar ve istatistik yöntemler belirtilir.

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

7) Tartışma: Çalışma güncel kaynaklar ışığında tartışılmalı, tablo ve grafik olarak verilen verilerin tekrarlanmasına dikkat edilmelidir.

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

9) Kaynaklar: Yazıda kullanıldığı sıra ile numaralanır, sıraları metin içinde uygun yerde parantez içinde belirtilmelidir. **Olabildiğince yerli kaynaklardan da yararlanmaya özen gösterilmelidir (Yerli kaynaklar için Tübitak Türk Tıp Dizini'nden faydalanılabilir).** Dergi isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmalıdır. Altı veya daha fazla yazar olduğu zaman yazarların hepsi, altıdan fazla yazar olduğu zaman ilk altı yazar ismi ve ark. (et al.) kısaltması yapılmalıdır.

10) Kaynakların yazım örnekleri:

***Makale için:** Wiskind AK, Miller KF, Wall LL. One hundred unstable bladders. Obstet Gynecol 1994; 83:108-112.

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

***Çok yazarlı Kitaptan alınan bir bölüm için:** Thomas J. Garite. Premature rupture of membranes. In: Creasy RK, Resnik R., eds. Maternal-Fetal Medicine. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999: 644-658.

11) Tablolar, Şekiller, Resimler ve alt yazıları:

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

Şekiller profesyonel olarak çizilmeli veya fotoğrafı çekilmeli, bunun dışındaki şekil, röntgen ve benzeri materyalin parlak siyah-beyaz fotoğrafı ayrı bir zarfa konularak gönderilmelidir. Açıklamalara ve başlıklara resim alt yazılarında yer verilmeli, resim içerisinde belirtilmemelidir.

Her şekil ve resmin arkasında şekil numarası, yazar ismi ve şeklin üst tarafını belirten etiket bulunmalıdır. Daha önceden basılmış bir resim kullanılıyor ise özgün kaynak belirtilmeli ve yazar veya yayıncısından izin alınmış olmalıdır.

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

Derlemeler: en son yenilikleri kapsamalı ve konu ile ilgili tecrübe ve araştırmaları olan yazarlarca tecrübelerine dayalı olarak yazılmalıdır. Konu ile ilgili çalışmacılarca editörün talebi olduğu zaman hazırlanır. Özel talep olmaksızın bu tip yazı gönderilmemelidir.

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

Yazıların gönderileceği adres:

Doç. Dr. Selçuk Özden

Zeynep Kamil Tıp Bülteni

Jinekoloji-Obstetrik-Pediatri Klinikleri

Zeynep Kamil Hastanesi, Üsküdar, İstanbul.

ZEYNEP KAMIL TIP BÜLTENİ
Jinekoloji&Obstetrik- Pediatri Klinikleri
KONTROL FORMU

- Gönderilen yazı ön sayfa, özet, (Türkçe ve İngilizce), metin, tartışma, sonuç, kaynaklar, tablolar, şekiller ve alt yazıların herbiri A4 kağıtlarda olacak şekilde 3 kopya olarak (herbiri ayrı naylon poşet içinde ve zımba, ataç kullanılmadan) gönderildi.
- Yazımız, A4 beyaz dosya kağıdının tek tarafına, 12 punto, 2 aralıklı ve kağıdın kenarlarından 2.5 cm boşluk kalacak şekilde hazırlandı.
- Olgu sunumu olan yazımızda materyal ve metod, bulgular bölümü yerine olgu sunumu yapıldı.

Disket kaydı:

- Çalışmayı içeren 1 adet floppy disk gönderildi.
- Disk etiketlenerek üzerine yazım için kullanılan program, ilk yazarın adı, makalenin başlığı yazıldı.

Yazı ile ilgili hakların aktarımı:

- Yazımız Zeynep Kamil Tıp Bülteni-Jinekoloji-Obstetrik- Pediatri Kliniklerinde yayımlandıktan sonra yazı ile ilgili tüm haklarımızı Zeynep Kamil Ana Çocuk sağlığını Koruma Derneğine devretmeyi kabul ediyoruz.
- Zeynep Kamil Tıp Bülteni-Jinekoloji-Obstetrik-Pediatri Klinikleri'nde yayınlanmak üzere gönderdiğimiz çalışma daha önce hiçbir yerde yayınlanmamıştır ve yayın için başka bir yere gönderilmemiştir
- Çalışmamız ile ilgili hakem rapor sonuçları alınana kadar çalışmamızı yurt içi veya yurtdışında yayınlanan bir başka dergiye göndermiyeceğiz.
- Aşağıda adı ve imzası yer alan yazarlar yazı ile ilgili her türlü etik bilimsel sorumluluğu kabul ediyoruz.

Yazar adı

İmza

Tarih

.....
.....
.....
.....
.....

.....
.....
.....
.....
.....

.....
.....
.....
.....
.....

İÇİNDEKİLER

OBSTETRİK & JİNEKOLOJİ KLİNİKLERİ

KLİNİK ÇALIŞMALAR

1. Belgin Devranoğlu Karsel Ertekin, Serap Yaltı, Vedat Dayıcioğlu. Preeklampitik gebelerde magnezyum Sülfat tedavisinin kanama pıhtılaşma zamanı üzerine etkisi. Sayfa 1-3
2. Niyazi Tuğ, Hüsnü Çelik, Ahmet Ayar, S. Sırrı Kılıç, M Ziya Doymaz. İzole sıçan miyometriyumunda spontan ve lipopolisakkarit ile indüklenmiş kasılmalar üzerine nitrogliserin ve sildenafil sitratın etkileri. Sayfa 4-11
3. Cem Fıçıcioğlu, Tülay İrez, Ayça Çubukçu, Serap Yaltı, Birgül Gürbüz, Ebru Çögendez. The relationship of sperm function tests and fertilization failure in invitro fertilization. Sayfa 12-14
4. Sema Demirbaşoğlu, Berna Haliloğlu, Barış Mülâyim, Evrim Aksoy, Ateş Karateke. Erken Doğum Tehdidinde Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. Sayfa 15-19

OLGU SUNUMLARI

5. Nur Dokuzeylül, Bülent Tandoğan, Vedat Dayıcioğlu. Uterus Perforasyonuna sekonder Abdominal Gebelik. Olgü Sunumu Sayfa 20-22
6. Kadriye Zehir, Hakan Peker, Toygun Başaran, Vedat Dayıcioğlu, Remziye Bilgiç. Endometrial stromal sarkom. Sayfa 23-25
7. Ramazan Özyurt, Serpil Özen, Güler Ateşer, Burak Bahadır, Birtan Boran. Retroperitoneal leiomyom olgü sunumu. Sayfa 26-28

ÇOCUK HASTALIKLARI KLİNİKLERİ

KLİNİK ÇALIŞMALAR

8. Özlem Arslan Ünlütürk, Meral İnalhan, Özlem Temel, Müjgan Oral, Hasan Ünlütürk, Neslihan Sipahier, Savaş İnan. Çocukluk çağı pnömonilerinde mycoplasma pneumoniae'nın rolü Sayfa 29-33
9. Müjgan Oral, Savaş İnan, Emine Kavas, Meral İnalhan. Hastanemiz çocuk poliniğine başvuran bebeklerde anne sütü ile beslenmeye etki eden faktörler. Sayfa 34-36

DERLEMELER

10. Savaş İnan, Müjgan Oral. Çocukluk Çağında Akut Otitis Media Ve Efüzyonlu Otitis Media Sayfa 37-42

*OBSTETRİK & JİNEKOLOJİ
KLİNİKLERİ*

Preeklampitik Gebelerde Magnezyum Sülfat Tedavisinin Kanama Pıhtılaşma Zamanı Üzerine Etkisi

Belgin Devranoğlu*, Karsel Ertekin*, Serap Yaltı*, Vedat Dayıcioğlu** Asistan Dr. Gazi Yıldırım***
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi * Uzm Dr., ** Klinik Şefi

Yazışma Adresi : Belgin Devranoğlu Ressam Vecihi Bereketoğlu Sk 16/12 Caddebostan
Tel no: 0216 3687681
E-mail: bdevranoglu@superonline.com

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, hastanemizde izlenen, doğum eylemindeki preeklampitik olgularda, MgSO₄ tedavisinin kanama zamanı ve trombosit sayımı üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastalıkları ve Doğum Kliniklerine Ocak 1996 – Ocak 1998 tarihleri arasında başvuran ve preeklampsi tanısı alarak hospitalize edilen olgular arasından rastgele seçilen doğum eylemindeki 70 olgu çalışma kapsamına alınmıştır.

Bulgular: Olguların başlangıç (magnezyum sülfat uygulanmadan önce) ortalama kanama zamanı 4.16 ± 1.53 dakika ; ortalama arteriyel basınçları 125±16.9 mm Hg ; ortalama trombosit sayısı 241342.9±61357.3/mm³ olarak bulundu. Magnezyum sülfat uygulanmasından iki saat sonra ölçülen ortalama kanama zamanı 6.22±2.16 dakika; ortalama arteriyel basınçları 113.9±11.20 mmHg; ortalama trombosit sayısı 232071±61414.3/ mm³ olarak bulundu. Magnezyum sülfat uygulanmadan önce ve sonraki kanama zamanları ile ortalama arteriyel basınçlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, trombosit sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Magnezyum sülfat tedavisi uygulanan hastalara cerrahi girişim uygulanacaksa kanama zamanındaki uzama dikkate alınarak gerekli önlemler alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Preeklampsi, kanama zamanı, Magnezyum sülfat

SUMMARY

Effect on Magnesium Sulfate on Bleeding Time In Preeclamptic.

Objective: We aimed to evaluate the effects of MgSO₄ therapy to the bleeding time and total platelet counts, among the preeclamptic patients who are in the active labor

Material and Methods: 70 randomly selected cases with the diagnosis of preeclampsia admitted to the Clinics of Obstetrics and Gynecology of Zeynep Kamil Women and Children's hospital were enrolled to the study.

Results: The mean pretreatment (MgSO₄) bleeding time was 4.16 ± 1.53 min, mean arterial pressure was 125.8 ± 16.9mmHg and mean platelet count was 241342.9 ± 61357.3 / mm³. Two hours following treatment with MgSO₄ the mean bleeding time was 6.22 ± 2.16 min. Mean arterial pressure was 113.9 ± 11.20 mmHg and mean platelet count was 232071 ± 61414.3/mm³. The differences between pretreatment and posttreatment mean bleeding times and arterial pressures were statistically significant, whereas the difference between platelet counts were not statistically significant.

Discussion: If surgical intervention is planned for patients, receiving MgSO₄ therapy, the prolongation of the bleeding time should be accounted for and the necessary precautions should be taken.

Key words: Preeclampsia, Bleeding time, Magnesium sulphate

GİRİŞ

Hipertansiyon, gebeliğin ağır komplikasyonlarından biridir. Gebelik ve hipertansiyon, günümüzün gelişen tüm medikal bilgi ve teknolojilerine rağmen hala maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir (1).

Ağır preeklampsi ve eklampsinin tedavisinde MgSO₄ tedavisinin yeri artık tartışılmamaktadır 1. Yapılan çalışmalar MgSO₄'ın trombosit sayısını etkilemeden trombosit fonksiyonlarını bozduğunu ve sonuç olarak trombosit agregasyonunu olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Fakat bu etkinin hangi yolla olduğu+ tam bilinmemektedir (2,3).

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1996 ve Ocak 1998 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesine başvuran , hospitalize edilen doğum eylemindeki gebeler içerisinde preeklampsi tanısı alan ve magnezyum sülfat tedavisi başlanan 70 olgunun kanama zamanı ve trombosit sayımları prospektif olarak araştırıldı.

Hemogram, tam idrar tahlili, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, total bilirubin, alkalen fosfataz değerlerine hastanemiz biokimya laboratuvarında bakıldı.

Yukarıdaki rutin laboratuvar tetkikleri dışında tüm hastalarda magnezyum sülfat başlamadan önce ve başladıktan iki saat sonra kanama zamanı, trombosit ve serum magnezyum değerlerine bakıldı.

Yapılan spot idrar tahlillerinde (+++) veya 300 µg /dl üzerinde proteinüri gözlenen ve/veya ödemin mevcut olduğu olgular American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)' nin terminoloji komitesinin verdiği kriterlere göre preeklampsi olarak kabul edildi.

Tüm gebelerin kan basınçları civalı sfigomanometre ile ölçüldü. Olgularımızın kan basınçları standardizasyon amacı ile Amerikan Kalp Birliği' nin (AHA) 1987 yılında önerdiği protokole göre ölçüldü. Ortalama arteryel basınç; (OAB) = sistolik + 2 diastolik kan basıncı /3 olarak hesaplandı. Tansiyon değeri 140/90 mmHg ve üzerinde , proteinürisi 300 mgr/dl ve üzerinde, ödemi olan doğum eylemindeki hastalara 4.5 gr magnezyum sülfat IV bolus tarzında 10-15 dakikada gidecek şekilde verildi. Daha sonra 1.5 gr/ saat IV şeklinde magnezyum sülfatın idame tedavisine geçildi. Magnezyum sülfat verilmeden önce, verildikten 2 saat sonra tekrar kanama

zamanı, serum magnezyum seviyesi ve trombosit sayısına bakıldı. Saatlik diürez, tendon refleksi takibi yanında kan basıncı ölçümü yapıldı.

Çalışmanın istatistiksel analizleri Student-t testi kullanılarak yapıldı. p<0.05 altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Doğum eyleminde toplam 70 preeklampsi olgu çalışma kapsamına alındı. Ortalama anne yaşı 25.52 ± 5.46 (18-42) , olguların ortalama paritesi 1.18 ± 1.51 (0-6) ve ortalama gestasyonel yaş 32.71 ± 4.16 (25-43) hafta olarak tespit edildi. 70 olguyu yaş gruplarına göre değerlendirdiğimiz zaman ; 20 yaş altı 12 olgu (17.1), 21-35 yaş arası 52 olgu (%74.2) ve 35 yaş üzeri 6 olgu (% 8.5) tespit edildi. Tüm olgulara doğum eyleminde gebelik ve preeklampsi tanısıyla magnezyum sülfat infüzyonuna başlandı. Magnezyum sülfat başlamadan önce yapılan kanama zamanı kontrolünde, anormal kanama zamanı tespit edilen ve çalışma kapsamından çıkarılan olgu olmadı. Olguların magnezyum sülfat uygulanmadan önce ve magnezyum sülfat uygulanmasından iki saat sonra ölçülen ortalama kanama zamanı, ortalama arteryel basınçları ve ortalama trombosit sayısı ile istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 1 de gösterilmiştir.

Yedi (%10) olguda, magnezyum sülfat verildikten sonra kanama zamanı 9 dakikanın üzerinde bulundu. Üç olguda 9.45 dakika, iki olguda 10 dakika , bir olguda 11.15 dakika, bir olguda da 12 dakika olarak bulunmuştur. Bu olguların trombosit değerleri 160.000/ mm³ ile 250.000/ mm³ arasında idi. İki olgu sezaryan ile bir olgu vakum ekstraksiyon ile, diğer dört olgu ise normal olarak doğum yaptı. Hastaların hiçbirinde hemorajik komplikasyon gelişmedi.

Tablo-1:

Olguların magnezyum sülfat öncesi ve sonrası kanama zamanı değerleri, ortalama arteryel basınç ve trombosit sayısı.

	Magnezyum sülfat öncesi	Magnezyum sülfat sonrası	P
Kanama Zamanı (dakika)	4.16±1.53	6.22±2.16	0.001
Ortalama Arteryal Basınç (mmHg)	125.8±16.9	113.9±11.2	0.001
Trombosit Sayısı (mm ³)	241342±61357	232071±61444	0.05

TARTIŞMA

Bugün preeklampsinin tedavisinde en sık kullanılan ilaç magnezyum sülfattır. Biz kliniğimizde eylemde preeklampsi tanısı almış tüm gebelere MgSO₄ uygulamaktayız. Bizim bu çalışmamızdaki amacımız magnezyum sülfatın, trombosit fonksiyonlarının göstergesi olarak kullanılan kanama zamanı üzerine olan etkisini araştırmaktır. Kanama zamanı için standart bir yöntem oluşturmak zordur. İğnenin çapı, deliğin derinliği, büyüklüğü, lokalizasyonu ve yönü kanama zamanını etkiler. Aspirin veya nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar kanama zamanını uzatır. Bu çalışmada, bolus tarzında intravenöz olarak magnezyum sülfat uygulandıktan sonra kanama zamanının belirgin olarak uzadığını gördük. Literatürde bu konuda yapılan çalışmalara baktığımız zaman Fuentes ve arkadaşlarının yaptıkları 26 vakalık bir çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak 1.5 gr/saat yerine magnezyum sülfatı 2gr/saat olarak uygulamışlardır. Çalışmalarında magnezyum sülfat uygulamasından 2 saat sonra kanama zamanının anlamlı olarak uzadığını tespit etmişlerdir. Bu sonuç bizim çalışmamızla uyumluluk göstermektedir (2). Harnett ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise magnezyum sülfat kullanımının koagülasyon profilini değiştirmedığı savunulmuştur (6). Ames ve arkadaşlarının in vivo olarak yaptıkları bir diğer çalışmada magnezyum sülfatın koagülasyon faktörleri üzerine etkisinin anlamlı olmadığı söylenmiştir (7). Fuentes ve arkadaşları magnezyum sülfat uygulamasının trombosit sayısı üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını tespit etmişlerdir (2). Biz de çalışmamızda magnezyum sülfat öncesi trombosit sayısı ile magnezyum sülfat sonrası trombosit sayısı arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamsız bulduk. Fuentes ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; başlangıç ortalama arteriyel basıncı 96±15 mmHg'dan 90±13 mmHg'ya düşmüştür. Bu düşüşü istatistiksel olarak anlamlı kabul etmişlerdir (2). Biz bu değerleri çalışmamızda magnezyum sülfat öncesi 125.8±16.9 mmHg, magnezyum sülfat sonrası 113.9±11.20 mmHg olarak bulduk. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Leisure ve

arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kanama zamanını bizim de çalışmamızda kullandığımız Ivy yöntemi ile değerlendirmişlerdir (4). Çalışmalarında preeklampitik dokuz hastaya magnezyum sülfat vermişler ve kanama zamanının sülfat uygulamasından sonra başlangıç zamanına göre anlamlı olarak uzadığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmalarında 3 olguyu kontrol grubu olarak kullanmışlar, magnezyum sülfat uygulamışlardır. Bu 3 olguda da kanama zamanında uzama tespit etmemişlerdir.

Kanama zamanı trombosit fonksiyonlarını göstermek amacı ile en sık kullanılan testlerden biridir. Kanama zamanının uzaması trombosit sayısının azalması ile yakından ilişkilidir. Çalışmamızda ve literatür çalışmalarında magnezyum sülfat alan hastalarda trombosit sayısında herhangi bir azalma olmamasına rağmen kanama zamanında anlamlı bir uzama tespit edilmiştir. Kanama zamanındaki bu uzama magnezyum sülfatın trombosit fonksiyonları üzerine etkisi ile ilgili olabilir. Magnezyum sülfatın kanama zamanını uzatmasının nedeni trombosit fonksiyonlarının bozulması ile ortaya çıkan antiagregan etkiye bağlanmaktadır. Watson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada magnezyum sülfatın bu antiagregan etkisinin, güçlü bir trombosit agregasyon inhibitörü olan prostasiklin seviyesindeki artışla ilgili olabileceği bildirilmektedir. Magnezyum sülfatın trombosit sayısını etkilemeden trombosit fonksiyonlarını ne şekilde bozduğunu göstermek için daha detaylı çalışmalara gerek vardır (5). Sonuç olarak, preeklampsi teşhisi konulup magnezyum sülfat tedavisi alan hastalara herhangi, bir cerrahi girişim uygulanacaksa (epidural anestezi, epizyotomi, sezeryan sectio gibi), bu olgularda kanama zamanının uzamasına bağlı olarak çıkabilecek komplikasyonların engellenebilmesi için gerekli tedbirlerin alınmasının yararlı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Worley R.J. Pregnancy-induced hypertension. In: Danforth D, Scott J. *Obstet Gynecol. Philadelphia: JP Lippincott Company, 1986: 446-465.*
2. Fuentes A, Rojas A, Porter K.B, Saviello G, Brien W. The effect of magnesium sulphate on bleeding time in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol 1995; 173(4): 1246-1249.*
3. Ravn HB, Vissinger H, Kristansen SD, Wennmalm A, Thygeson K, Husted SE. Magnesium inhibits platelet activity-an infusion study in healthy volunteers. *Thromb Haemost 1996; 75:939-944.*
4. Leisure MK, and Luis A, Cibils. Increased bleeding time after

magnesium sulfate infusion. *Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 1293-1294.*

5. Watson KV, Maden CF, Ogburn PL, Jacob HS. Magnesium sulfate rationale for its use in preeclampsia. *Proc Natl Acad Sci USA 1986;1078-88.*

6. Harnett MJ, Datta S, Bhavani-Shankar K. The effect of magnesium on coagulation in parturients with preeclampsia. *Anest Analg 2001; 92:1257-60.*

7. Ames WA, McDonnell N, Potter D. The effect of ionised magnesium on coagulation using thromboelastography. *Anesthesia 1999 ; 54:999-1001.*

İzole Sıçan Miyometriyumunda Spontan ve Lipopolisakkarit İle İndüklenmiş Kasılmalar Üzerine Nitrogliserin ve Sildenafil Sitratın Etkileri

Niyazi TUĞ*, Hüsnü Çelik**, Ahmet AYAR***, S. Sırrı KILIÇ+, M. Ziya DOYMAZ++

* Dr. Başasistan, Zeynep Kamil Hastanesi ** Yard. Doç. Dr., Fırat Ün. Tıp Fak K. H. D. *** Doç. Dr. Fırat Ün. Tıp Fak Farmakoloji A. B. D.+ Prof. Dr., Fırat Ün. Tıp Fak. Dekan++ Prof. Dr., Fırat Ün. Tıp Fak. Mikrobiyoloji A. B. D.

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Farmakoloji Laboratuvarında gerçekleştirilmiş bir tez çalışmasıdır.

Yazışma Adresi: Dr. Niyazi Tuğ, Zeynep Kamil Hastanesi, 1. Jinekoloji servisi, Üsküdar / İSTANBUL
E-mail: niyazitug@hotmail

ÖZET

Giriş: Gebelikte bakteriyel enfeksiyon prematür miyometriyal kasılmaları indüklemektedir. Erken doğum tedavisinde nitrik oksit donörleri ve fosfodiesteraz inhibitörleri ile yapılan çalışmalardan umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada, sıçanda spontan ve indüklenmiş miyometriyal kasılmalar üzerinde nitrogliserin ve sildenafil sitratın etkileri araştırılmıştır.

Materyal ve Metod: Wistar-albino, cinsi, 56 adet sıçana, gebeliklerinin 16. gününde rast gele 50 µg/kg intraperitoneal lipopolisakkarid ve/veya 5 µg transdermal nitrogliserin ve/veya plasebo verilmiştir. Sıçanlardan alınan miyometriyum kesitleri, fizyolojik şartlarda tuzlu su eriyiği içeren organ banyosunda, 1 g istirahat gerimi altında asılmış; spontan ve 1 µM PGF2α ile indüklenen kasılmalar, 30 dakikalık uyum periyodunu takiben onar dakikalık periyodlar halinde 0, 50, 100 ve 200 µg/ml sildenafil konsantrasyonlarında kaydedilmiştir. Verilerin istatistiksel analizi ve şekiller, paired t, tek yönlü varyans analizi ve post hoc LSD testleri ile, Microgal origin 5.0 ve SPSS 10.0 programları kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Lipopolisakkarit ve PGF2α, miyometriyal kasılmaların amplitüd ve frekanslarını benzer ölçülerde arttırmıştır (n1= 25, n2= 25; p<0.05). Nitrogliserin ve Sildenafil sitrat, spontan ve indüklenmiş kasılmaların amplitüd ve frekanslarını tüm konsantrasyonlarda baskılamıştır (n1= 49, n2= 86; p<0.05).

Sonuç: Nitrogliserin ve sildenafil sitrat, sıçan miyometriyumunda spontan ve indüklenmiş kasılmaları baskılamıştır. Sildenafilin etkisi uygulandığı konsantrasyonlarda doz bağımlıdır.

Anahtar Kelimeler: Tokoliz, nitrogliserin, sildenafil, PGF2α.

SUMMARY

Effects of nitroglycerin and sildenafil citrate on spontaneous an induced contra ctions of isolated rat myometrium

Objective: Bacterial infection in pregnancy induces premature uterine contractions. Promising results were achieved from the investigations performed on novel therapeutic agents used in the treatment of preterm labor, nitric oxide donors and phosphodiesterase inhibitors. In this study, effects of nitroglycerine and sildenafil citrate on spontaneous and induced myometrial contractions were investigated in the rat.

Material and Methods: Lipopolysaccharide 50 µg/kg intraperitoneally and / or nitroglycerine 5 µg transdermal and / or placebo were given to 56 Wistar albino rats randomly at their 16th day of gestation. Myometrial strips taken from the rats were hanged under 1 g passive tension within isolated organ bath containing saline under physiological conditions. Spontaneous or induced contractions of the strips were recorded following a 30 minutes accomodation period, as 10 minute periods for each of 0, 50, 100 and 200 mg/ml sildenafil concentrations. Statistical comparisons were performed and the figures were drawn using microgal origin 5.0 and SPSS 10.0 software programs.

Results: Lipopolysaccharide and PGF2α increased the amplitudes and the frequencies of contractions in a similar manner (n1= 25, n2= 25; p<0.05). Nitroglycerine and Sildenafil citrate supressed both the amplitudes and the frequencies of spontaneous and induced myometrial contractions either by lipopolysaccharide or PGF2α (n1= 49, n2= 86; p<0.05).

Conclusion: Nitroglycerine and sildenafil citrate suppressed spontaneous and induced contractions of the rat myometrium. The effect of sildenafil was dose-related under studied concentrations.

Key Words: Tocolysis, nitroglycerine, sildenafil, PGF2α.

GİRİŞ

Erken doğum perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Tüm gebeliklerin % 5-10'u erken onlanmaktadır. Buna karşın, yapılan geniş randomize çalışmalarda tokolitik tedavinin doğumu bir haftadan fazla geciktiremediği ve yenidoğan mortalite ve orbiditesini azaltmadığı saptanmıştır (1- 9). Bu yüzden yeni tedavi yöntemleri üzerinde çalışmalar sürmektedir.

Erken doğum etyolojisinde iyatrojenik olgular dışında, en sık izlenen etkenin bakteriyel enfeksiyon olduğu bilinmektedir (1, 2, 10). Özellikle 28. gebelik haftasından önce gerçekleşen eylemlerde enfesiyöz tyoloji olasılığı artmaktadır (11). Bakteriyel ürünler monosit aktivasyonuna ve sonuçta prostoglandin entezine yol açarak prmatür uterin kontraksiyonlara neden olmaktadır (2). Bu gibi olgularda tokolizin etkinliği daha da azalmaktadır (12).

Nitrik oksit (NO), L-Arginin'den sentezlenen, kısa yarı-ömürlü bir düz kas gevşeticisidir. Etkisini hücre içi cGMP (siklik guanozin monofosfat) konsantrasyonunu arttırarak ve iyon kanallarını etkileyerek gösterir. Gebelik fizyolojisi ve doğumda önemli rol oynayan NO, dışarıdan verildiğinde miyometriyal kasılmaları inhibe etmekte; NO inhibisyonu ise indüklemektedir. Etkilerini dokularda NO salıvererek gösteren NO donörleri günümüzde erken doğum tedavisinde kullanılmaktadır (13, 14).

Düz kas gevşeticileri olan siklik nükleotidler, fosodiesteraz (PDE) enzimleri aracılığıyla yıkılmaktadır. Tokolizde de kullanılan PDE inhibitörleri, hücre içi siklik nükleotid konsantrasyonunu arttırarak düz kasları gevşetmektedirler. Sildenafil sitrat, guanilat siklaz'a spesifik olan PDE tip V izo formunun (PDE5) spesifik inhibitörü olup NO gibi hücre içi cGMP düzeyini arttırarak düz kasları dilate eder. PDE5'in akciğer, böbrek, pankreas, barsak, mesane, prostat ve miyometriyum dokusunda var olduğu gösterilmiştir (15, 16). Sildenafilin miyometriyum kasılmaları üzerine etkileri açık değildir. (1, 17-23).

Bu çalışmada gebe sıçanlara endotoksin verilerek preterm uterin kasılmalar indüklenmiş ve izole organ banyosunda bu kasılmalar üzerine transdermal nitrogliserinin ve sildenafil sitratın (Viagra) etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, lokal etik komite tarafından onaylandı ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloj

Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan 56 adet 250-300 g. ağırlığında erişkin virjin Wistar cinsi sıçan Tarım Bakanlığı Elazığ Veteriner Viroloji Araştırma Enstitüsü'nden temin edildi. Sıçanlar rastgele dört gruba ayrıldı ve östrus siklusları günlük vajinal smear bakılarak takip edildi. Östrus tespitinde sıçanlar, her kafeste 4 dişi ve bir erkek olacak şekilde eşlenerek kafeslendikten sonra, vajinal smear'larında sperm görüldüğü gün gebeliğin ilk günü olarak kabul edildi. Gebeliğin 16. Günü deneylere başlandı. Gruplara sırasıyla 50 µg/kg Salmonella enteridis lipopolisakkariti (fenol ekstraksiyonu metod; L-6011, Sigma, St. Louis) 0.5 cc izotonik tuzlu su (SF) içinde intraperitoneal, nitrogliserin transdermal flaster (Nitroderm 5µg, Novartis, İstanbul), endotoksin ile nitrogliserin ve yalnızca 0.5 cc SF intraperitoneal uygulandı. Üç saat sonra sıçanlar servikal dislokasyonla öldürüldü ve uterusları çıkartıldı. Uterus dokuları, fetal dokular ve plasentalarından ayrılarak içerisinde Krebs çözeltisi (µg/L; NaCl: 7.30, KCl: 0.19, CaCl₂: 0.27, MgSO₄: 0.12, NaHCO₃: 2.01, Glukoz: 1.98) bulunan petri kutularına alındı ve +4 santigrat derecede saklandı. Çözelti her gün taze olarak hazırlandı ve pH'sı ortofosforik asit (Acide orthophosphorique 85%, Merc, D-6100 Darmstadt, FR Almanya) ile 7.4'e ayarlandı. Uterus üst kutuplarından 1X0.2X0.2 cm. boyutlarında miyometriyum kesitleri hazırlandı. Her bir sıçan uterusundan iki adet kesit alındı. Kesitler, içinde %95 oksijen ve %5 karbondioksitle sürekli gazlandırılan 37 C'de Krebs solüsyonu bulunan, ısı ceketli, çift çeperli izole organ banyosuna (Çalışkan Cam Teknik, Ankara) alındı. İstirahat şartlarını oluşturmak için kesitler, 1 g. istirahat gerimi altında asıldı ve izometrik kasılmalar kaydedildi. İzometrik kasılmalar "izometrik güç çevirgeci" (Harvard Apparatus Limited, Kent, İngiltere) ve ara birim ile osilografa (Harvard Apparatus Limited, Kent, İngiltere) aktarılarak yazdırıldı; ölçüm ve değerlendirmeler bu kayıtlar üzerinde yapıldı.

İstirahat gerimine 30 dakikalık bir uyum periyodu takiben spontan kasılma gösteren miyometriyum kesitleri için, organ banyosuna sırasıyla 50, 100 ve 200 µg / mililitre olacak şekilde sildenafil sitrat (Sildenafil citrate, Pfizer, İsviçre) onar dakika arayla kümülatif olarak uygulandı. Organ banyosunun pH'sı her uygulamayı takiben kontrol edildi.

Her bir sıçandan alınan ikinci kesitler, organ banyosunda 30 dakikalık uyum periyodunu takiben 1 MM PGF₂α (Cloprostenol, Sigma, Deisenhofen, Almanya) ile indüklendi ve yine onar dakika arayla

sırasıyla 50, 100 ve 200 µg. / litre olacak şekilde sildenafil sitrat organ banyosuna onar dakika arayla kümülatif olarak ilave edildi.

İzometrik kasılmaların, kontrol koşullarında ve test edilen dozlarda 10 dakikalık periyodlar halinde orta lama amplitüt (g) ve frekansları (adet / 10 dakika) hesaplandı. Bütün veriler ortalama ± standart hata olarak verildi.

Verilerin değerlendirilmesinde, grup içi ikili karşılaştırmalarda paired t, gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve post hoc LSD (least significant difference) testleri kullanıldı. p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi. Bütün istatistiksel değerlendirmeler SPSS 10.0 ve grafikler Microgal Origin 5.0 bilgisayar programları kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

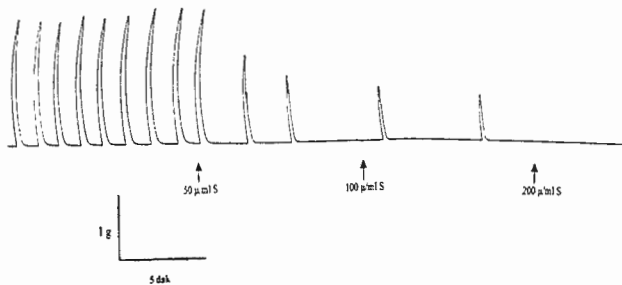
Çalışmada kullanılan 56 adet sıçandan alınan 112 adet kas kesitinin 86 adedi spontan, düzenli kasılma gösterdi. Düzenli spontan kasılma göstermeyen 26 adet kesit değerlendirmeye alınmadı.

Yalnızca intraperitoneal SF uygulanan grupta (Plasebo grubu), bir gram istirahat gerimi altında spontan kasılmaların ortalama amplitüdünü 2.20 ± 0.31 g, ortalama frekansı on dakikada 8,6 ± 0,4 adet idi (n=12). Sildenafil sitrat bu kesitlere kümülatif olarak uygulandığında, 50, 100 ve 200 µg/ml sildenafil konsantrasyonlarında ortalama amplitüd değerleri 1,41 ± 0,19, 0,66 ± 0,01 ve 0,33 ± 0,10 g; ortalama frekans değerleri 4,5 ± 0,5, 1,7 ± 0,3 ve 0,3 ± 0,1 /10 dak. olarak ölçüldü (Şekil 1).

Kontrol şartları ile tüm sildenafil dozlarındaki değerler birbirleriyle karşılaştırıldığında, sildenafilin kasılmaların ortalama amplitüd ve frekanslarını 50, 100 ve 200 µg/ml dozlarında her bir dozda anlamlı olarak inhibe ettiği saptandı (n=12; p<0,05), (Şekil 3, 4)

Şekil 1.

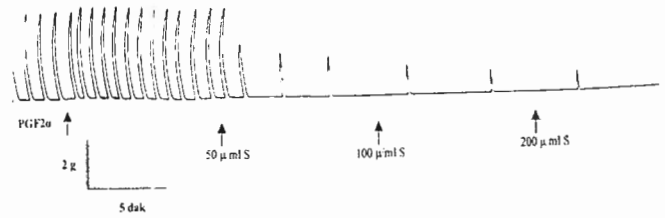
Sildenafil sitratın spontan gebe sıçan miyometriyal kasılmaları üzerine etkileri. Sildenafil sitrat verilen dozlarda 10'ar dakika arayla kümülatif olarak uygulanmıştır. Şekil 12 adet deneyi temsil etmektedir. S, sildenafil; g, gram; dak, dakika.



Aynı gruptaki deneklerden alınan diğer miyometriyum kesitleri 1 µM PGF2α ile indüklendiğinde (PG grubu), kasılmaların ortalama amplitüd ve frekansları kontrol şartlarında ve 50, 100 ve 200 µg/ml sildenafil konsantrasyonlarında sırasıyla 4.10 ± 0.25, 2.39 ± 0.01, 1.46 ± 0.29, 1.29 ± 0.34 g ve on dakikada 12.2 ± 0.5, 5.7 ± 0.9, 3.3 ± 0.9, 0.9 ± 0.4 adet olarak ölçüldü (n=12, Şekil 2). İstatistiksel incelemede, kontrol şartlarına göre sildenafilin kasılmaların amplitüdlarını tüm dozlarında anlamlı olarak baskıladığı görüldü (p<0.01). Kontrol şartlarındaki ve tüm sildenafil dozlarındaki amplitüd değerlerinin kendi aralarındaki fark anlamlı idi (p<0.05). Kontrol şartları ve 50 ile 100 µg/ml dozlarındaki frekans değerlerinin birbirlerinden farklı (p<0.05), 100 ile

Şekil 2.

Sildenafil sitratın PGF2α ile indüklendiği gebe sıçan miyometriyal kasılmaları üzerine etkileri. Sildenafil sitrat verilen dozlarda 10'ar dakika arayla kümülatif olarak uygulanmıştır. Şekil 12 adet deneyi temsil etmektedir. S, sildenafil sitrat; g, gram; dak, dakika.

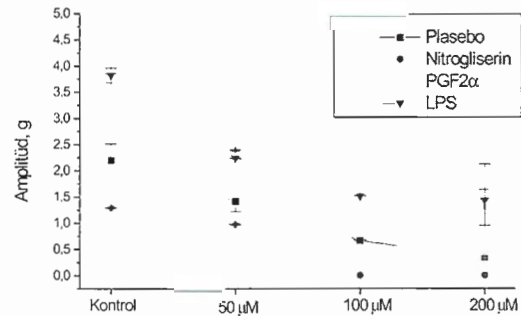


200 µg/ml dozlarındaki frekans değerleri arasında ise fark olmadığı (p>0.05) saptandı (Şekil 3, 4).

Yalnızca LPS verilen sıçanlarda (LPS grubu) spontan kasılmaların ortalama amplitüd ve frekansları 3.82 ± 0.14 g ve 11.2 ± 0.2 /10 dak. idi. Sırasıyla 50, 100 ve 200 µg/ml sildenafil uygulandığında bu değerler 2.23 ± 0.01, 1.51 ± 0.01, 1.42 ± 0.70 g ve 5.1 ± 0.4, 2.2 ± 0.4, 0.4 ± 0.2 /10 dak. olarak bulundu (n=13).

Şekil 3.

Plasebo, nitroglicerinin (Nt), PGF2α ve LPS grubu kesitlerindeki kontrol, 50, 100 ve 200 µg/ml sildenafil konsantrasyonlarındaki kasılma amplitüdları.



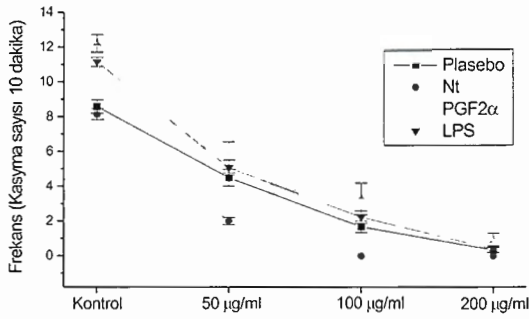
Kontrol şartlarına göre sildenafilin tüm dozlarda kasılmaların ortalama amplitüd ve frekanslarını baskıladığı görüldü (p<0.01). Tüm dozlardaki ortalama frekans değerleri arasında anlamlı fark

bulunurken ($p<0.05$), ortalama amplitüd değerleri 50 $\mu\text{g/ml}$ 'den yüksek dozlarda anlamlı ölçüde değişmedi ($p>0.05$), (Şekil 3, 4).

LPS verilen sıçanlardan alınan kesitler, 1 μM $\text{PGF2}\alpha$ uygulandığında hiperstimüle oldular ve bu grup değerlendirme kapsamından çıkartıldı.

NO ve intraperitoneal SF uygulanan grubun (Nt grubu) ortalama miyometriyal kasılma amplitüd ve frekansları sırasıyla $1.29 \pm 0,01$ g ve $8.1 \pm 0.3 /10$ Şekil 4.

Plasebo, nitroglicerinin (Nt), $\text{PGF2}\alpha$ ve LPS grubu kesitlerinkontrol, 50, 100 ve 200 $\mu\text{g/ml}$ sildenafil konsantrasyonlarındaki kasılma frekansları.



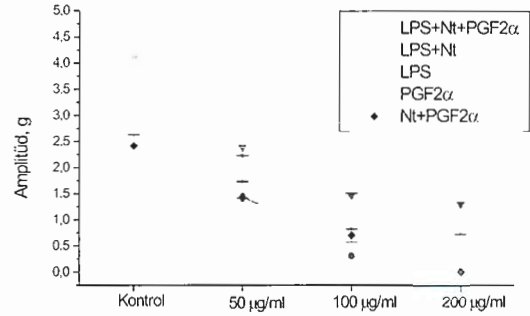
dak. iken 50 $\mu\text{g/ml}$ sildenafil uygulamasını takiben bu değerler $0,97 \pm 0.01$ g, ve $2.0' \pm 0.2 /10$ dak. olarak ölçüldü. 100 ve 200 $\mu\text{g/ml}$ sildenafil konsantrasyonlarında kasılma izlenmedi. Ortalama amplitüd ve frekans değerlerinin, kontrol şartları altında ve 50 ve 100 $\mu\text{g/ml}$ sildenafil konsantrasyonlarında birbirlerinden anlamlı ölçüde farklı oldukları belirlendi ($n=13$, $p<0.01$).

NO ve intraperitoneal SF uygulanan sıçanlara ait kesitler 1 μM $\text{PGF2}\alpha$ ile indüklendiğinde (Nt + PG grubu) ortalama amplitüd ve frekans değerleri 2.42 ± 0.21 g, $11.0 \pm 0.3 /10$ dak. olarak ölçüldü. Sildenafil sitrat süspansiyonu kümülatif olarak uygulandığında, sırasıyla 50 ve 100 $\mu\text{g/ml}$ dozlarında ortalama amplitüd ve frekans değerleri 1.42 ± 0.01 , 0.70 ± 0.13 g ve 4.2 ± 0.6 , $2.0 \pm 0.3 /10$ dak. olarak ölçüldü. 200 $\mu\text{g/ml}$ dozunda kasılma izlenmedi. Kontrol şartlarındaki ve 50, 100 ve 200 $\mu\text{g/ml}$ sildenafil konsantrasyonlarındaki ortalama amplitüd ve frekans değerlerinin tümünün, birbirleri ile karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde farklı oldukları tespit edildi. ($n=13$, $p<0.01$), (Şekil 5, 6).

LPS ile birlikte NO verilen sıçanlarda (LPS + nt grubu) miyometriyal kasılmaların ortalama amplitüdü 2.74 ± 0.01 g, frekansı $8.3 \pm 0.4 /10$ dak. olarak ölçüldü. 50 ve 100 $\mu\text{g/ml}$ sildenafil uygulamasını takiben bu değerler sırasıyla 1.46 ± 0.11 , 0.31 ± 0.12 g ve 2.3 ± 0.3 , $0.3 \pm 0.2 /10$ dak. olarak

ölçüldü ($n=11$). 200 $\mu\text{g/ml}$ sildenafil uygulandığında kasılma izlenmedi. Kontrol şartları ve tüm sildenafil konsantrasyonlarındaki ortalama amplitüd değerleri Şekil 5.

LPS, LPS + nitroglicerinin (LPS+Nt), LPS + Nitroglicerinin + $\text{PGF2}\alpha$ (LPS+Nt + $\text{PGF2}\alpha$), $\text{PGF2}\alpha$ ve nitroglicerinin + $\text{PGF2}\alpha$ (Nt + $\text{PGF2}\alpha$), grubu kesitlerin kontrol, 50, 100 ve 200 $\mu\text{g/ml}$ sildenafil konsantrasyonlarındaki kasılma amplitüdüleri.

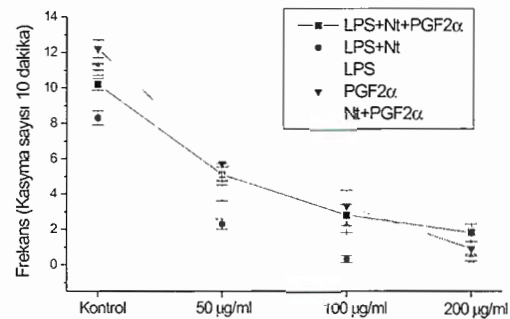


birbirlerinden anlamlı ölçüde farklı idi ($p<0.05$). Kontrol şartlarındaki ve 50 ve 100 $\mu\text{g/ml}$ sildenafil dozlarındaki frekans değerleri anlamlı ölçüde farklı ($p<0.01$) iken 200 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonunda ilave inhibisyon izlenmedi ($n=11$ $p>0.05$), (Şekil 5, 6).

LPS ile NO verilen sıçanlara ait miyometriyal kesitleri 1 mM $\text{PGF2}\alpha$ ile indüklendiğinde (LPS + Nt + PG grubu) ortalama amplitüd ve frekans değerleri 3.44 ± 0.19 g ve $10.2 \pm 0.19 /10$ dak. olarak ölçüldü. 50, 100 ve 200 $\mu\text{g/ml}$ sildenafil uygulamasını takiben sırasıyla ortalama amplitüd değerleri 1.91 ± 0.20 , 0.84 ± 0.16 ve 0.33 ± 0.14 g; ortalama frekans değerleri 5.1 ± 0.6 , 2.8 ± 0.6 ve $1.8 \pm 0.5 /10$ dak. olarak ölçüldü. Kontrol şartlarındaki ve her üç sildenafil konsantrasyonundaki ortalama amplitüd

Şekil 6.

LPS, LPS + nitroglicerinin (LPS+Nt), LPS + Nitroglicerinin + $\text{PGF2}\alpha$ (LPS+Nt + $\text{PGF2}\alpha$), $\text{PGF2}\alpha$ ve nitroglicerinin + $\text{PGF2}\alpha$ (Nt + $\text{PGF2}\alpha$), grubu kesitlerin kontrol, 50, 100 ve 200 $\mu\text{g/ml}$ sildenafil konsantrasyonlarındaki kasılma amplitüdüleri.



ve frekans değerlerinin birbirlerinden anlamlı ölçüde farklı olduğu belirlendi ($n=12$, $p<0.01$), (Şekil 5, 6).

Tüm popülasyonda veriler normal dağılım eğrisine uymakta idi ($n=86$, $p<0.01$). Kontrol şartları ile

her üç sildenafil konsantrasyonundaki veriler karşılaştırıldığında, sildenafilin tüm dozlarda miyometriyal kasılmaların ortalama amplitüd ve frekanslarını ayrı ayrı inhibe ettiği saptandı (n=86; p<0.01), (Şekil 5, 6).

Yalnızca intraperitoneal SF (n=12) ve SF ile nitroderm (n=13) uygulanan grupların verileri karşılaştırıldığında, nitrodermin kontrol şartlarında ve sildenafilin 50 ve 100 µg/ml dozlarında kasılmaların amplitüdlarını baskıladığı görüldü (p<0.05). 200 µg/ml sildenafil varlığında nitrodermin etkisi saptanamadı (p>0.05). Grupların frekansları ise kontrol şartlarında ve sildenafilin 200 µg/ml konsantrasyonunda fark göstermezken (p>0.05), 50 ve 100 µg/ml dozunda nitroderm grubunda daha düşük idi (p<0.05).

SF grubunun verileri (n=12) PGF2α ile indüklenenler (n=12) ile karşılaştırıldığında, PGF2α ve rilmesinin kasılmaların amplitüdlarını kontrol şartlarında ve her üç sildenafil konsantrasyonunda artırırken (p<0.01), frekansları yalnızca kontrol şartlarında ve sildenafilin 50 ve 200 µg/ml konsantrasyonlarında arttırdığı saptandı (p<0.05; p>0.05).

LPS ve SF grupları karşılaştırıldığında, LPS verilmesinin tüm şartlarda kasılmaların amplitüdlarını artırırken (p<0.01), kasılmaların frekanslarını yalnızca kontrol şartlarında arttırdığı (p<0.01), sildenafil varlığında ise etkilemediği (p>0.05) gözlemlendi.

Yalnızca PGF2α verilen kesitler (n=12) ile LPS grubu (n=13) karşılaştırıldığında ise tüm şartlar altında verilerin benzerlik gösterdiği tespit edildi (p>0.05).

LPS grubu ve LPS ile birlikte nitroderm verilen grubun karşılaştırılmasında nitrodermin tüm şartlarda kasılmaların amplitüdlarını baskıladığı (p<0.05), frekanslarını ise yine kontrol şartlarında ve 50 ve 100 µg/ml sildenafil konsantrasyonlarında baskılamakta (p<0.05), 200 µg/ml konsantrasyonunda etkilemediği (p>0.05) görüldü.

LPS ile nitroderm verilen grup ile LPS ile nitroderm verilip PGF2α ile indüklenen kesitler karşılaştırıldığında da, PGF2α verilmesinin kasılmaların frekanslarını tüm şartlarda arttırdığı (p<0.05), amplitüdlarını ise kontrol şartlarında ve 50 ve 100 µg/ml sildenafil konsantrasyonlarında artırırken (p<0.05), 200µg/ml konsantrasyonunda

etkilemediği belirlendi.

Bu çalışmanın sonuçları, nitrogliserinin ve sildenafil sitratın gebe sıçan miyometriyumunda spontan ve LPS veya PGF2α ile indüklenmiş kasılmaları baskıladıklarını göstermektedir. İn vivo verilen LPS, miyometriyal kasılmalar üzerine in vitro PGF2α ile benzer şekilde etki göstermiş, kasılmaların amplitüd ve frekanslarını arttırmıştır. İn vivo nitrogliserin ise spontan kasılmaları olduğu gibi LPS ve PGF2α aracılı kasılmaları da baskılamıştır. Sildenafil sitrat 50, 100 ve 200 µg/ml dozlarında miyometriyal kasılmaların amplitüd ve frekanslarını yine baskılamıştır (p<0.01). Beklendiği gibi, LPS ve PGF2α kasılmaların amplitüd ve frekansları üzerinde, nitrogliserin ve sildenafilin tokolitik

TARTIŞMA

etkilerine karşı bir miktar direnç oluşturmuş, nitrogliserin ve sildenafilin birlikte verilmesi ise elde edilen tokolitik etkiyi güçlendirmiştir.

Anne ve bebek sağlığını etkileyen en önemli gebelik komplikasyonu olan erken doğumun nedenleri henüz tam anlamıyla açık değildir. Enfeksiyon, tetikleyici faktörlerden biridir ve etkisini bakteri ürünlerine cevaben PG sentezini artırarak gösterdiği ileri sürülmektedir (24). Endojen PG'lerin, özellikle PGF2α ve PGE2α'nin, uterus ve serviksi doğuma hazırladığı bilinmektedir. Gebeliğin tüm evrelerinde dışarıdan PG verilmesi ise doğumla sonuçlanmaktadır (25). Miadındaki spontan doğum esnasında amniyon, anne serumu ve idrarında PG düzeylerinin artması (2), erken doğumun yanında normal spontan doğum mekanizmasında da PG'lerin önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Nitekim PGHS enzim eksikliği olan mutant farelerde spontan doğumun gerçekleşmediği gösterilmiştir (27).

Okawa ve arkadaşları, LPS verilmesinin sıçanda amniotik sıvı PGF2α ve PGE2α düzeylerini ve miyometriyal kontraktıl cevabı arttırdığını, bu etkinin indometasin ön tedavisi ile ortadan kalktığını göstermişlerdir (28). Benzer şekilde Bennet ve arkadaşları, intrauterin LPS enjeksiyonunun plasental PGF2α üretimini arttırdığını ve gebelik süresini kısalttığını ortaya koymuşlardır (29). Bu çalışmada da LPS'ye ve PGF2α'ya maruz kalan miyometriyum kesitlerinin kasılma paternleri arasında fark tespit edilememiştir (p>0.05). Her iki grup kesitin kasılma frekans ve amplitüdları kontrollerine göre yüksek olup nitrogliserin ve sildenafil gösterdikleri direnç

benzerlik göstermektedir ($p<0.05$). Bu bulgular literatür ile uyumludur.

Genel olarak tokolitik tedavinin uzun dönem etkinliği yüz güldürücü olmaktan uzaktır. Özellikle enfeksiyonun saptandığı olgularda, klinik kullanımdaki tokolitiklere karşı ciddi bir direnç gözlenmektedir (1, 2). Bu direnci açıklayabilecek bir çalışma Dong ve ark. tarafından yapılmış, PGF2 α enjeksiyonunun sıçan miyometriyumunda iNOS aktivitesini ve toplam NO üretimini azalttığını, miyometriyal kontraktileti de arttırdığı gösterilmiştir. Bu etki 48. saatte doruğa ulaşmış, NO donörü verilen sıçanlarda ise erken doğum önlenmiştir (30). Ayrıca, LPS'nin endotel ve düz kas hücrelerinde nitrogliserinin NO'e dönüşümünü hızlandırdığı bilinmektedir (31). L-Arginin-NO yolunun PGHS'ı indüklediği ve PGI2 sentezini arttırdığı da kanıtlanmıştır. Bu etki cGMP aktivitesinden bağımsızdır (32, 33). Yine cGMP bağımsız mekanizmalarla NO'in ATP ve kalsiyum duyarlı K kanallarını aktive ederek miyometriyal düz kas hücrelerinin depolarizasyonuna engel olduğu gösterilmiştir (34-36). Bu durumda, enfeksiyonun tetiklediği erken doğum eyleminde, bazal NO düzeyinin azalması, dolayısıyla eksternal NO'e gereksinim oluşması, miyometriyumun kasılmasını indükleyen faktörlerden biri olabilir.

Uterus ve fetal dokularda NOS enzimlerinin yaygın olarak bulunması NO'in gebelikte miyometriyal sessizliğinin korunmasında rol oynadığını düşündürmektedir. Bu etkinin ortadan kalkmasının miad ve erken doğum mekanizmalarında önemli rol oynadığı kabul edilmektedir.

NOS izoformlarının sıçan uterusunda monoklonal antikolarla analiziyle, eNOS aktivitesinin gebelikte değişmediği, nNOS aktivitesinin gebelik öncesinde var olmasına rağmen gebelikte izlenmediği iNOS ekspresyonunun ise gebelikte artarken doğumda azaldığı gösterilmiştir (13). NO donörlerinin erken doğum eylemi tedavisinde etkin tokolitik ajanlar olmalarına karşın miad doğumu geciktirememeleri, miad miyometriyumdaki oksitosin reseptörü ve hücreler arası sıkı bağlantı miktarlarının artması gibi miyometriyumu doğuma hazırlayan değişikliklere bağlanmaktadır (30). Bu bilgiler, NO çekilmesinin doğum fizyolojisinde önemli rol oynadığını düşündürmekte; NO sentez inhibisyonunun doğumu indüklemesi de yine bu görüşü desteklemektedir (13).

Bu çalışmada, *invivo* nitrogliserin, gebe sıçanda spontan ve LPS veya PGF2 α ile indüklenmiş miyometriyal

kasılmaların amplitüd ve frekanslarını baskılamıştır. Bu etki beklendiği gibi indüklenmiş kasılmalarda daha belirgin olarak izlenmiştir ($p<0.05$).

Bu güne kadar yapılmış olan çalışmaların ışığında, verdiğimiz nitrogliserinin LPS ve PGF2 α aracılı kasılmaları baskılaması, hücre içi cGMP konsantrasyonunu arttırmasına, ATP-duyarlı ve Ca²⁺-duyarlı K kanallarını aktive etmesine veya SR üzerindeki spesifik PG reseptörlerinin blokajına bağlanabileceği gibi azalmış bazal NO aktivitesini restore etmesi veya PGHS aktivasyonu aracılığıyla miyometriyumda gevşetici etkisi bilinen PGF2 α 'nin sentezini arttırması da tokolitik etkisine katkıda bulunmuş olabilir (33-36).

PDE aktivitesinin modülasyonu, tüm vücutta, hücrelerin fizyolojik işlevlerini yerine getirebilmede gerekli düzeyde siklik nükleotid konsantrasyonunun sağlanabilmesi için kritik önem taşımaktadır. Artan cAMP ve cGMP konsantrasyonları, feed back etkiyle PDE izoformlarını aktive ederek kendi konsantrasyonlarının fizyolojik sınırlarda tutulmasına yardımcı olmaktadır (25). PDE inhibisyonu ise bu feed-back aktivasyonu ortadan kaldırarak siklik nükleotid konsantrasyonunu önemli ölçüde arttırmaktadır. PDE inhibitörlerinin dolaşım, solunum ve sindirim sistemi üzerindeki etkilerinin yanında, tokolitik etki gösterdikleri de bilinmektedir (15, 17, 19). Sildenafil inhibe ettiği PDE-5'in vücuttaki dağılımı genel olarak hücrenin diğer cGMP bağlayıcı proteini olan PKG ile paraleldir (37) ve miyometriyumda PDE-5 aktivitesi gösterilmiştir (15, 16).

Allosterik bölgesine cGMP bağlandığında PKA ve PKG, PDE-5 molekülünü fosforilleyerek aktive eder ve cGMP molekülünün GMP'ye dönüştürülme hızını artırır. Klasik PDE inhibitörleri bu feed back etkiyi yarışmalı olarak inhibe eder (37). Bu şekilde, guanilat siklaz aktivatörü olan NO varlığında, PDE inhibitörlerinin hücre içi cGMP konsantrasyonunu arttırıcı etkileri potansiyelize olur.

Bu çalışmada sildenafil sitrat 50, 100 ve 200 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyonlarda, spontan ve indüklenmiş miyometriyal kasılmaların amplitüd ve frekanslarını doz bağımlı bir şekilde inhibe etmiştir ($p<0.05$). Nitrogliserin verilen kasların sildenafille cevaplarının ise daha güçlü olduğu görülmektedir ($p<0.01$).

Sildenafilin düz kaslardaki etkisinin, büyük ölçüde PDE-5 inhibisyonuna bağlı olarak hücre içi cGMP konsantrasyonunun artmasına dayandığına

inanılmaktadır. Sildenafil, PDE-5'in en güçlü inhibitörü olmasının yanında, onda biri afinite ile tip-6'yı da inhibe etmektedir (38). Bu yolla da hücre içi cGMP artışı üzerinde PDE-6 inhibisyonun katkısı olabilir.

Çalışmada kullanılan dozlarda sildenafilin etkisinin farmakolojik olması mümkündür. Bu durumda, sildenafil, nonspesifik olarak diğer PDE izoformlarını da inhibe etmiş olabilir. Bu şekilde, cGMP konsantrasyonunda daha yüksek bir artışın yanında cAMP düzeyleri de artacaktır. Yine kontraktıl mekanizmada yer alan çeşitli proteinleri nonspesifik olarak inhibe etmiş olabilir. Sildenafilin tokolitik etkisinin dönüşümlü olması bu ihtimali zayıflatmaktadır. Bunun dışında, kasılma için şart olan Ca²⁺ salıverilmesini doğrudan reseptör düzeyinde baskılıyor olması veya hücrenin depolarizasyonunu Na ve K kanallarını etkileyerek önlüyor olması da mümkündür. Spesifik guanilat ve adenilat siklaz inhibitörleri ve spesifik iyon kanal blokörleri varlığında deneylerin tekrarı mekanizmanın açıklığa kavuşturulmasına yardımcı olabilir.

Perinatal bakım konusundaki tüm gelişmelere rağmen, idame tokolitik tedavisinin neonatal mortalite ve morbiditesi üzerine olumlu etkisi kanıtlanmamıştır. Tokolitiklerin bir kısmının -özellikle enfeksiyonun görüldüğü olgularda- klinik etkinliğinin düşük olmasının yanında, tüm tokolitiklerin klinik etki süresinin ortalama bir hafta ile sınırlı kaldığı bilinmektedir (12). Bu olay, tokolitik ajanların geniş yan etki profilleri nedeniyle tedavinin yarım bırakılmasının yanında, bağlandıkları reseptörlerin homolog yada heterolog duyarsızlaşmasına (örn. Ca antagonistleri, b-mimetikler) dayandırılabilmesi gibi (39), hücrenin homeostazisinin bozulması ve dokularda veya hücre içinde ara ürünlerin birikmesine (örn. PGHS inhibitörleri) ve hücre içinde alternatif yolların devreye girmesine bağlı olabilir.

Obstetrik hasta grubunda, tokoliz amacıyla verilen NO donörlerinin ve PDE inhibitörlerinin fetal pulmoner vazodilatasyon, taşikardi, maternal hipotansiyon, vb. etkileri klinik olarak ortaya konulmuştur (12, 40). Bununla birlikte, uterusun dışında, vücudun tüm sistemlerinde (örn. damar direnci, trombosit agregasyonu, bağışıklık sistemi, sinir iletimi ve çeşitli endokrin hormonların üretilmesi) yaşamsal dengenin korunmasında anahtar rol oynayan NO, bazı durumlarda toksik etki göstermektedir. Örneğin, doku perfüzyonunun bozulduğu şok durumunda, tedavi seçenekleri arasında bulunan NO inhibitörlerinin yaşam

kurtarabildiği bildirilmiştir (41). Bunun yanında, uzun dönemde NO donörleri, NOS transkripsiyonunu baskılamakta ve serbest oksijen radikali formasyonunu artırarak NO biyoyararlılığını azaltmaktadır (42). Yüksek hücre içi cGMP düzeylerinin damar düz kas proliferasyonunu engellediği de gösterilmiştir (43).

NO donörleri ve cGMP spesifik PDE inhibitörlerinin, beta mimetikler gibi cAMP konsantrasyonunu arttıran tokolitiklerle kombine kullanımı, tokolitik etkiyi güçlendirerek daha küçük dozlarda yeterli etkinin sağlanmasını ve buna bağlı olarak tolerans gelişimini azaltabilir.

Nitrogliserin ve sildenafil, tokolitik etkilerinin yanında uterin arter perfüzyonunu da arttırmaktadır. Bu şekilde, intrauterin gelişme geriliği ve oligohidramnios gibi uteroplasental yetmezliğin bulunduğu olgularda daha yararlı olabilirler. Ayrıca, bu ajanları intravajinal yoldan uygulamakla, aynı klinik etkinliği sağlarken sistematik etkilerini azaltarak, hastanın medikasyonu tolere edebilmesini kolaylaştırmak mümkün olabilir (13, 23).

Hücrede siklik nükleotidlerin metabolizmasını ve hücre fizyolojisindeki rolünün daha iyi anlaşılması, NO donörlerinin ve PDE inhibitörlerinin spesifik hasta gruplarında, klinik etkinliklerinin artması sonucunu doğurabilir.

Tüm bu nedenlerden dolayı, erken doğum eyleminde en etkin tedavi şekli, alta yatan etkenin engellenmesi veya ortadan kaldırılmasıdır. Buna karşın, ihmal edilmiş olgularda veya etkenin belirlenemediği veya tedavi edilemediği durumlarda kaçınılmaz olan tokolitik tedavi protokollerinin klinik başarısı göz önüne alındığında yeni ajanların ve algoritmelerin geliştirilmesi gereği önemini korumaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmanın verilerine göre; 1- Transdermal nitrogliserin sıçanda spontan ve LPS veya PGF₂α ile indülenmiş kasılmaları baskılamıştır; 2- Sildenafil sitrat, kümülatif olarak verildiğinde 50, 100 ve 200 µg/ml konsantrasyonlarda, spontan ve LPS veya PGF₂α ile indüklenmiş miyometriyal kasılmaları baskılamıştır; 3- LPS ve PGF₂α 'ya maruz kalan miyometriyum kesitleri kontrol şartlarında ve nitrogliserin veya sildenafil etkisi altında benzer kasılma paterni göstermiştir; 4- Nitrogliserin ve sildenafil sitrat bir-birinin etkisini arttırmıştır; 5-Sildenafilin bu konsantrasyonlardaki tokolitik etkisi doz bağımlıdır.

KAYNAKLAR:

1. Creasy RK, Iams JD. Preterm labor and delivery. In: Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal-fetal medicine*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999: 494-531.
2. Cunningham FG, MacDonald FC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hankins GDV, Clark SI. *Williams Obstetrics 20th ed*. Connecticut: Appleton & Lange, 1997: 797-827.
3. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985; 312: 82-90.
4. Danti L, Lojaco A, Tanzi P, Cavagnini A, Sacconi A, Bianchi UA. New perspectives in the treatment of preterm labour: GTN versus ritodrine, a clinical trial. *Prenat Neonat Med* 1999; 2: 310.
5. Gibbs RS, Eschenbach DA. Use of antibiotics to prevent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 375-380.
6. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *New Engl J Med* 2000; 342: 1500-1507.
7. Keirse M. Indomethacin tocolysis in preterm labour. In: Enkin M, Keirse M, Neilson J eds. *Pregnancy and child birth modulate of the cochrane Database of Systemic Reviews* London BMJ Publishing Group, 1995: 23-42.
8. King JF, Grant A, Keirse MJNC, Chalmers I. Beta-mimetics in preterm labor: an overview of the randomised controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 211-212.
9. Papatsonis DNM, van Geijn HP, Blecker OP, Lange FM, Adér HJ, Dekker GA. Tocolytic efficacy of nifedipine versus ritodrine: Results of a randomised trial. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 306.
10. Lettieri L, Vintzileos AM, Rodis JF, Albin SM, Salafia CM. Does "idiopathic" preterm labor resulting in preterm birth exist? *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1480-1485.
11. Lamont RF. New approaches in the management of preterm labour of infective aetiology. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 134-137.
12. Errol RN, Jussian NR, John RG, Challis FRSC. The control of labor. *N Engl J Med* 1999; 341: 660-666.
13. Ledingham MA, Thomson AJ, Greer IA, Norman JE. Nitric oxide in parturition. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 581-593.
14. Leszczyńska-Gorzelak B, Laskowska M, Matciniak B, Oleszczuk J. Nitric oxide for treatment of threatened preterm labor. *Int J Gynec Obstet* 2001; 73: 201-206.
15. Bardou M, Cortijo J, Loustalot C, Taylor S, Perales-Martin A, Mercier FJ, et al. Pharmacological and biochemical study on the effects of selective phosphodiesterase inhibitors on human term myometrium. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1999; 360: 457-463.
16. Stacey P, Rulten S, Dapling A, Phillips SC. Molecular cloning and expression of human cGMP-binding cGMP-specific phosphodiesterase (PDE5). *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 247: 249-254.
17. Beatty CH, Bocch RM, Herrington PT. Regulation of cyclic nucleotide phosphodiesterase activity in myometrium from pregnant and spayed rhesus monkeys. *J Reprod Fertil* 1979; 55: 391-400.
18. Park K, Moreland RB, Goldstein I, Atala A, Traish A. Sildenafil inhibits phosphodiesterase type 5 in human clitoral corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 249: 612-617.
19. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *New Engl J Med* 2000; 343:1342.
20. Rostaing L, Tran-Van T, Ader JL. Increased glomerular filtration rate in kidney-transplant recipients who take sildenafil. *New Engl J Med* 2000; 342: 1679-1680.
21. Corbin JD, Francis SH. Cyclic GMP Phosphodiesterase-5: Target of Sildenafil. *J Biol Chem* 1999; 274: 13729-13732.
22. Ballard SA, Gingell CJ, Tang K, Turner LA, Price ME, Naylor AM. Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes. *J Urol* 1998; 159: 2164-2171.
23. Sher G, Fisch JD. Vaginal sildenafil (Viagra): a preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing IVF. *Hum Reprod* 2000; 15: 806-809.
24. Gomez R, Romero R, Edwin SS, David C. Pathogenesis of preterm labor and premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 135-176.
25. Novy MJ, Liggins GC. Role of prostaglandin, prostacycline and thromboxanes in the physiologic control of parturition in primates. *Semin Perinatol* 1980; 4: 45-66.
26. Keirse MJNC. Prostaglandins in parturition. In: Keirse M, Anderson A, Gravenhorst J, eds. *Human parturition*. Nijhoff: The Hague, Martinus. 1979: 101.
27. Lopez-Illasaca M. Signaling from G-protein-coupled receptors to mitogen activated protein (MAP)-kinase cascades. *Biochem Pharmacol* 1998; 56: 269-277.
28. Okawa T, Suzuki H, Yaanagida K, Sato A, Vedernikov Y, Saade G, et al. Effect of lipopolysaccharide on uterine contractions and prostaglandin production in pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 84-89.
29. Bennet WA, Terrone DA, Rinehart BK, Kassab S, Martin JN Jr, Granger JP. Intrauterine endotoxin infusion in rat pregnancy induces preterm delivery and increases placental prostaglandin F2a metabolite levels. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 182: 1496-1501.
30. Dong Y, Dai BS, Singh P, Yallampalli C. Involvement of nitric oxide pathway in prostaglandin F2a-induced preterm labor in rats. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 907-917.
31. Salvemini D, Mollace V, Pistelli A, Anggard E, Vane J. Metabolism of glyceryl trinitrate to nitric oxide by endothelial cells and smooth muscle cells and its induction by *Escherichia coli* lipopolysaccharide. *Pharmacology* 1991; 89: 982-986.
32. Salvemini D. Regulation of cyclooxygenase enzymes by nitric oxide. *Cell Mol Life Sci* 1997; 53: 576-582.
33. Salvemini D, Currie MG, Mollace V. Nitric oxide-mediated cyclooxygenase activation. *J Clin Invest* 1996; 97: 2562-2568.
34. Bradley KK, Buxton ILO, Barber JE, McGaw T, Bradley ME. Nitric oxide relaxes myometrium by a cGMP-independent mechanism. *Am J Physiol* 1998; 275: C1668-C1673.
35. Okawa T, Longo M, Vedernikov YP, Chwalisz K, Saade GR, Garfield RE. Role of nucleotide cyclases in the inhibition of pregnant rat uterine contractions by the openers of potassium channels. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 913-918.
36. Okawa T, Vedernikov YP, Saade GR, Longo M, Olson GL, Chwalisz K, et al. Roles of potassium channels and nitric oxide in modulation of uterine contractions in rat pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 649-655.
37. Corbin JD, Francis SH. Cyclic GMP Phosphodiesterase-5: Target of Sildenafil. *J Biol Chem* 1999; 274: 13729-13732.
38. Ballard SA, Gingell CJ, Tang K, Turner LA, Price ME, Naylor AM. Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes. *J Urol* 1998; 159: 2164-2171.
39. Plested CP, Bernal AL. Desensitization of the oxytocin receptors in the human myometrium. *Exp Physiol* 2001; 86: 303-312.
40. Ziegler JW, Ivy DD, Fox JJ, Kinsella JP, Clarke WR, Abman SH. Dipyridole, a cGMP phosphodiesterase inhibitor, causes pulmonary vasodilation in the ovine fetus. *Am J Physiol* 1995; 269: H473-H479.
41. Petros A, Lamb G, Leone A. Effect of nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 34-39.
42. Münzel T, Li H, Mollnau H, Hink U, Matheis E, Hartmann M, et al. Effects of long-term nitroglycerine treatment on endothelial nitric oxide synthase (NOS III) gene expression, NOS III-mediated superoxide production, and vascular NO bioavailability. *Circ Res* 2000; 86: e7-e12.
43. Boerth NJ, Dey NB, Cornwell TL, Lincoln TM. Cyclic cGMP-dependent protein kinase regulates vascular smooth muscle cell phenotype. *J Vasc Res* 1997; 34: 245-249.

The Relation of Sperm Function Tests and Fertilization Failure In In Vitro Fertilization

Cem Fıçıcıoğlu(1)*, Tülay İrez(2)** ,Ayça Çubukçu(1)***, Serap Yaltı(1)****, Birgül Gürbüz(1)***** ,
Ebru Çöğendez(1) *****

(1):Zeynep Kamil Women and Children's Hospital , IVF center.

(2): İ.Ü.Cerrahpaşa Medical Faculty, IVF center

*: Klinik şefi, Doç Dr, **: Prof Dr, ***: Biolog, ****: Şef muavini, *****: Başasistan

Yazışma Adresi: Doç Dr Cem Fıçıcıoğlu, Zeynep Kamil Hastanesi Kadın Hastalıkları Doğum Klinik şefi,
Üsküdar, İstanbul

ÖZET

Sperm fonksiyon testlerinin In vitro fertilizasyon uygulamalarında fertilizasyon başarısızlığına etkisi

Amaç: Sperm fonksiyon testlerinin fertilizasyon başarısızlığına etkisi

Metod: Spontan ve stimule akrosom reaksiyon (AR) and Hypoosmotik şişme testi (HOS) normospermik örneklerde uygulandı. Ca ionophore, A23187 maksimal acrosome kaybı ve hypoosmotic medyum (Fructose, Na citrate 150 mOsm) spermatozoa'yı şişirmek için sırası ile kullanıldı.

Bulgular: İndüklenmiş AR,spontan AR sonuçlarına göre daha yüksek fertilizasyon başarı gösterdi. HOS grade 1-4ilefertilizasyon oranları arasında anlamlı ilişki bulundu

Sonuç: Stimulate AR testi ve HOS test dereceleri IVF'de fertilizasyon olup olmayacağını önceden tahmin etmede önemli role sahiptir.

Anahtar kelimeler: Sperm fonksiyon testleri, Akrosome reaksiyonu, HOS testi, IVF

SUMMARY

Objective: To investigate the effects of sperm function test on IVF failure.

Methods: In this study spontaneous and the stimulated acrosome reaction (AR) and Hypoosmotic swelling test (HOS) was performed for normospermic samples. Ca ionophore was A23187 used for maximal acrosome loss and hypoosmotic media (Fructose,Na citrate 150 mOsm) for swelling of spermatozoa, respectively.

Results: We found that induced AR results had higher fertilization success than spontaneous AR results and a significant correlation between HOS grade 1-4 and fertilization rates.

Conclusion: Stimulated AR test and HOS test grades can predict sperm fertilization ability in IVF.

Key words: Sperm function tests, Acrosome reaction, HOS test, IVF

INTRODUCTION

A specific analysis of sperm functions, including motility, capacitation, acrosome reaction, sperm zona binding, sperm oocyte fusion and nucleus decondensation is probably necessary to evaluate male fertility and related fertilization failure in IVF (1).

Mammalian spermatozoa undergoes a complex process of maturation capacitation for fertilizing to oocytes (2). This process naturally takes place in the female genital tract, although it can be induced by incubation method in various culture media. Acrosome reaction (AR) can be induced by exposure to physiological and chemical agents such as calcium ionophores A23187 (3). Plachot et al demonstrated that spontaneous acrosome loss remains low during incubation in, the culture media used for IVF and was not correlated to IVF success rate (4).

However some researchers have recently reported that follicular fluid induced acrosome loss was impaired in several cases of unexplained infertility (5). Human spermatozoa swell under hypoosmotic conditions due to influx of water and the expansion of the membranes (6,7). The human HOS test was first invented 1984 by Jeyendran et al (6). In this study an excellent correlation between the HOS test and sperm penetration assay (SPA) and good interrelation with motility and morphology was demonstrated. The aim of this study is to evaluate the usefulness of the HOS and stimulated AR test in assessing the fertilization capacity of sperm samples in IVF.

MATERIAL AND METHODS

Eighty semen samples were obtained from healthy partners of couples participating in the IVF program. All samples met the following standards, > 20x 10 spermatozoa /ml semen, >50 % spermatozoa

with progressive motility and >14 % morphological-normal forms determined by Kruger's method.

Sperm preparation for AR: After 30 minutes liquefaction at room temperature, the samples were diluted in three volumes Human tubuler medium (HTF,Irvine) and then washed twice by centrifugation at 300 g for 10 minutes after final wash, the supernatant was decanted and 1 ml HTF medium containing human serum albumin (Irvine) were gently pipetted on the pellet to allow the spermatozoa swim up for 30 minutes at 37 C. Enriched motile fractions (>80% progressive motile spermatozoa) were subsequently collected from the upperpart of supernatants. Supernatants were then divided into two parts. One part was used for IVF. The other part was further incubated in HTF medium to induce capacitation and then tested for spontaneous and induced acrosome reaction (AR) with 10 mMol ca ionophore. The triple staining technique (Azur, Methylene blue, Eosin) was used to obtain acrosome loss.

The Hypoosmotic swelling Test: The hypoosmotic swelling test technique consisted of mixing 0.1 ml whole semen with 1 ml of hypoosmotic solution (Fructose 150 mOsm , Na citrate 150 mOsm) and allowing the mixture to incubate at 37C for 1 hour. The percentage of spermatozoa that showed typical tail abnormalities indicative of swelling (HOS 1,2,3,4) was calculated (8). The results of hypoosmotic swelling test were subdivided into four subgroups (HOS 1, HOS 2, HOS 3, HOS 4) according to the different shapes of hypoosmotically affected spermatozoa tails as was described previously, (8).

In vitro fertilization procedures: The following ovarian stimulation protocol was used. GnRH α (Buserelin,Hoechst) at a dose of 300 ug, was given as a nasal spray three times a day (900 ug/day) for 2 weeks from cycle day 21 (long protocol) after 14 days, Estradiol measurements were performed. If the estradiol concentration was <30 pg/ml, pituitary suppression with GnRH α was continued, scan was performed to exclude an ovarian cyst and the ovaries were stimulated with Human Menopausal Gonadotrophins (Humegon, Organon). On the fifth day of ovarian stimulation with HMG a vaginal ultrasound scan was performed. If there are more than two follicles with the mean diameter of >18 mm, HCG (Pregnyl, Organon) was given 36 h prior to oocyte collection. Oocyte retrieval was performed by vaginal ultrasound (GE,5Mhz vaginal probe). Each oocyte was inseminated in 1 ml of HTF

medium with 2x10 spermatozoa prepared as just described 24 hours after insemination, oocytes with two pronuclei were considered fertilized and were then cultured further with fresh HTF medium with 25 %human serum for cleavage and 75 % human serum for transfer. To correlate the rate of spontaneous and / or A 23187 induced acrosome reaction to the ability of human sperm to fertilize in vitro, the population defined before it was divided into two groups depending on the fertilization. Luteal support was provided in form of 300 mg micronized progesterone (utrogestane, Lab. Lesins-Isocovesco, Paris, France) threee times per day as a oral route for 2 weeks, after which a pregnancy test was carried out using serum B -HCG assay.

Student's t test was used for statistical evaluation of the results.

RESULTS

There were no statistically significant relationship in women ages between fertilization (+) group A and fertilization (-) group B, (33.4 ± 3.6 34.2 ± 2.1 , $p>0.05$, respectively).

Basal FSH values were 9.4 ± 3.1 in group A and 9.9 ± 4.6 in group B. There was no statistically significance.

Correlation between fertilization and AR (Spontaneous and Induced) were presented in table I. Induced AR group had high fertilization rates, statistically significant.

Correlations between HOS grades and fertilization rates were shown in table II. Patients with HOS 1 grade sperm pattern had low fertilization rates in IVF statistically significant. However HOS 4 patterns had high fertilization rates. It was also statistically significant.

DISCUSSION

The outcome of IVF may be considered the ultimate test for sperm fertilizing ability. A patient was considered fertile if at least one oocyte was fertilized in vitro. The HOS test gives information on the capacity of spermatozoa to pump water into cell indicating that the membrane of midpiece and tail is functionally intact and active.

The hypoosmotic swelling test is a functional test of sperm membrane integrity. An intact membrane allows the hypoosmotic solution to be taken up into the sperm and the typical tail swelling then occurs.

The test originally was modified for use investigation of infertility by Jeyendran et al and a score of <60 % hypoosmotic swelling reacted sperm usually is regarded as suboptimal (6). The hypoosmotically affected sperms were subdivided into four sub groups according to the different shapes of spermatozoa tails as was described by Mordel et al, 1989 (8). Nathan Mordel et al have found the best correlation between HOS test 3 with the different sperm parameters: motility, total motile sperm fraction, concentration and SPA (9). In this study we have found a significant correlation between HOS grade 1-4 and fertilization rates. Chan et al attempted to improve the prediction of human sperm fertility by a modification of the HOS test using seven different patterns of sperm tail swelling (10).

The authors used a multivariate stepwise discriminate analysis and got some significant results regarding three of seven sperm tail swelling patterns (10,11). This conclusions was that differantial evaluation of hypoosmotic tail swelling might be useful for the prediction of human sperm fertility. It could not be found any statistical significant correlation between HOS grades 1-4 and SPA. These results might be related with sperm morphological parameters.

The AR consists in the fusion of the spermatozoon plasma membrane with the outer acrosomal membrane and is crucial for the success of mammalian fertilization (12).

In this study the spontaneous rate of AR was not different among the groups. A significant difference

Table I.

Correlation between fertilization and AR (Spontaneous and Induced)

AR %	Group A Fertilization(+)	Group B Fertilization(-)	P
Spontaneous	11.5±1.9	9.8±2.3	>0.05
Induced	31.9±6.4	15.8±3.9	>0.001

Table II.

Correlation among HOS grades and fertilization rates

HOS %	Group A Fertilization(+)	Group B Fertilization(-)	P
1	34.85±18.25	66.13±18.11	>0.01
2	27.17±11.73	25.12±19.65	>0.05
3	18.17±12.56	5.20±5.15	>0.05
4	17.95±11.30	4.65±2.66*	>0.001

were observed when spermatozoa were treated with Ca ionophore A 23187 (Table I). We found that induced AR results had higher fertilization success than spontaneous AR results. Plachot et al did not found any correlation between spontaneous AR and fertilization rate (4). In Fenichle's study, authors found a close relationship between spontaneous or induced AR and fertilization rate (13).

In this study we tested only cases with normospermic unexplained infertility. Thus our results can show a suitable marker of sperm fertilizing ability in normospermic sperm samples.

In conclusions, our data suggest that the HOS test grades and induced AR in normospermic group are highly predictive of IVF outcome.

KAYNAKLAR

1. Buch J.P. *Advanced sperm function testing. Current opinion in urology*, 1993, 3, 503-508
2. Zeneveld J.D.L. and Jeyendran R.S. *Sperm function tests. Infertility and Reproductive Medicine, Clinics of North America*, Eds. M.P.Diamond and A.H.De Cherney, W.B.Sounders Co, PA, 1992, p.353-372
3. Mortimer D., Curtis E.F., Camezind A.R. and Tanaka S. *The spontaneous acrosome reaction of human spermatozoa incubated in vitro. Human Reproduction*, 1989 4,1,57-62
4. Plachot M., Mandelbaum J., Junca A.M. *Acrosome reaction of human sperm used for in vitro fertilization. Fertil Steril*, 1984, 42; 418-420.
5. Mortimer D. and Camenzind A.R. *The role of follicular fluid in inducing the acrosome reaction of human spermatozoa incubated in vitro. Human Reproduction*, 1989, 4,2; 169-174
6. Jeyendran R.S., Van der Ven H.H., Palez M. *Development of an assay to assess the functional integrity of the human sperm membrane and its relationship to other semen characteristics. J.Reproduct. Fertil.* 1984,70:219-228
7. Plymate S.R., Nagao R.R., Muller C.H., Paulsen C.A.) *The use of sperm penetration assay in evaluation of men with varicocele. Fertil Steril*, 1987, 47,4,680-683
8. Mordel N.,Mor Yosef S., Margalioth E.J., Shemesh A., Samuelof A., Schenker J.G. *The human sperm hypoosmotic swelling test: Its practical application and suggestion for improvement. Int.J.Fertil*, 1989, 34:355-358
9. Mordel N.,Dano I.,Epstein Eldan M.,Shemesh A.,Schenker J.G.,Laufer N. *Novel parameters of human sperm hypoosmotic swelling test and their correlation to standard spermatogram, total motile sperm fraction and sperm penetration assay. Fertil Steril*, 1993 59,6,1276-1279
10. Chan S.Y.,Craft L.L.,Chan Y.M.,Leung C.K. *The hypoosmotic swelling test and cryosurvival of human spermatozoa. Human Reproduction*, 1990 5,715-718
11. Chan S.Y.W.,Fox E.J.,Chan M.M.C.,Tsoi W.,Wang C.Tang C.C. *Multivariate discriminant analysis of the relationship between the hypoosmotic swelling test and the invitro fertilizing capacity of human sperm. Int.J. Androl.* (1988,11,369-378
12. Yanagimachi R. *Mammalian fertilization. InThe physiology of reproduction*(Eds,E.Knobil,J.Neill,L.L.Eving,g.s.Greenvald, C.L.Markert and D.W.Pfaff), 1988, pp. 135-185 (Raven Press New York)
13. Fenichel P.,Donzeau M.,Farahifar D.,Basteris B.,Ayraund N.,Li His B. *Dynamics of sperm acrosome reaction, relation with in vitro fertilization. Fertil Steril*, 1991, 55,5,994-999.

Erken Doğum Tehdidinde Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

Sema Demirbaşoğlu*, Berna Haliloğlu**, Barış Mülayim*, Evrim Aksoy**, Ateş Karateke***

*Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

*: Uzman Dr, **: Asistan Dr, ***: Klinik şefi

Yazışma Adresi: Dr Sema Demirbaşoğlu, Oramiral Kemal Kayacan s., No: 9/8, 81060, Göztepe, İSTANBUL
e-mail: semeal@yahoo.com

ÖZET

Amaç: Neonatal mortalitenin %83 ü preterm doğumlardan kaynaklanan nedenlere bağlıdır. Çalışmamızda erken doğuma yol açan risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal Metod: Mayıs 2001 Aralık 2001 tarihleri arasında açıklanamayan nedeni erken doğum tehdidi tanısıyla interne edilen 112 olgu ve kontrol grubu olarak 55 gebe çalışmamıza dahil edilmiştir. İstatistiksel analiz için SSPS V10 paket programı kullanılmış ve anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışma ve kontrol grupları arasında yaş, vücut kitle indeksi, önceki bebek kilosu, sosyoekonomik durum, antenatal takip sıklığı, hemoglobin değerleri ve üriner enfeksiyon parametreleri açısından anlamlı farklılık bulunmuştur.

Sonuç: Risk faktörleri bilinirse gerekli tedavilerin yapılması ve önlem alınması sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Erken doğum, risk faktörleri

SUMMARY

(Determination of Risk Factors at Threatened Preterm Labor)

Objective: %83 of neonatal mortalities are due to preterm births. In our research we tried to determine the risk factors which causes preterm birth (labor).

Materials and Methods: Between May 2001-December 2001, 112 cases which were diagnosed as threatened labor and whose etiology unknown included as study group and 55 pregnant women were included as the control group. For statistical analyses SSPS V10 program were used and the values of $p < 0.05$ are statistically important.

Results: Considering to age, body mass index, birth weight, social economic status, antenatal visit numbers, hemoglobin values and urinary infection test results, there are statistical differences between study and control groups.

Conclusion: Should the risk factors have known for each patient, some preventive measures could be taken.

Key Words: Preterm labor, risk factors.

GİRİŞ

Erken doğum 37. gebelik haftası tamamlanmadan önce gerçekleşen doğumlar olarak tanımlanır (1). Tüm gebeliklerde erken doğum sıklığı %10-11'dir (2). Erken doğum komplikasyonlarına ait ciddi mortalite ve morbiditenin 34. haftadan önceki doğumlarda olduğu bildirilmiştir (3). Son 20 yılda erken doğum oranlarında artma görülmektedir. Bu durum çoğul gebelik sıklığının, obstetrik girişim sıklığının ve ultrasonografi ile gestasyonel hafta belirlenmesi doğruluğunun artmasından kaynaklanmaktadır (4). Doğum ağırlığından ziyade gestasyonel yaş ve matürite arttıkça neonatal yaşam beklentisi olasılığı artmaktadır (5). Neonatal mortalite oranları incelendiğinde, %83'ünün 37. gebelik haftası tamamlanmadan önce doğan bebeklere ait olduğu belirtilmektedir (6). Erken doğumların medikal ve obstetrik nedenlere bağlı olanları %20-30'luk (tüm doğumların %1-4'ü), idiopatik nedenlere bağlı olanları da %70-80'lik kısmını oluşturur (7). Medikal ve obstetrik nedenler arasında preeklampsi (%43), fetal distress (%27), intrauterin

gelişme geriliği (%10), plasenta dekolmanı (%7) ve fetal ölümlü (%7) sayılabilir. Tüm maternal hastalıklar da neden olarak görülebilir. Kalan %72 lik oranı, erken membran rüptürü (EMR) ile birlikte olan veya olmayan spontan (idiopatik) erken doğumlar oluşturmaktadır (8,9). Spontan erken doğumlarda bilinen maternal ve fetal nedenler yoktur. Çoğul gebelik, servikal yetmezlik, amnionit gibi enfeksiyonlar, erken membran rüptürü, yardımcı üreme teknikleriyle elde edilmiş gebelikler, uterin anomaliler her iki tipte de erken doğuma yol açabilir (2). Çalışmamızda amacımız bu nedenleri dışladığımızda erken doğuma neden olabilecek risk faktörlerini saptayarak bunların önlenmesini sağlamaktır. Risk faktörleri belirlendiğinde hastaya eğitim verilerek gerektiğinde erken müdahale edilmesi, erken doğumdan kaynaklanan morbidite ve mortaliteyi azalttığı belirtilen girişimlerde (antenatal glikokortikoid uygulaması, B grubu streptokok enfeksiyonu profilaksisi, erken doğum bakımı gibi) bulunulması mümkün olabilir.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın-Doğum Bölümü'ne Mayıs 2001-Aralık 2001 tarihleri arasında başvuran ve erken doğum tehdidi tanısıyla hospitalize edilen 112 hasta ve kontrol grubu olarak antenatal polikliniğinde izlenen 55 gebe dahil edildi. Hastaların anamnezlerinden yaş, gravida, parite, meslek, sosyoekonomik durum, gebelik haftası, özgeçmiş, soygeçmiş, sistemik hastalık, önceki jinekolojik ve obstetrik geçmişiyle ilgili bilgiler elde edildi. Erken doğum tehdidi servikal açıklık olmadan 10 dakikada 2 veya daha fazla sayıda, amplitüdü 60 mmHg'nın üzerinde uterin kontraksiyon olması veya kontraksiyona eşlik eden 2 cm'den az servikal açıklık ve/veya %80'den az dilatasyon olması olarak tanımlandı. Gebelik haftası son adet tarihine (SAT) göre, bunu bilmeyen hastalarda ise ilk trimester ultrasonografi (USG) bulgusuna göre belirlendi. SAT ile USG bulgusu arasında uyumsuzluk bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların anamnezlerinden gebelik öncesi ağırlıkları öğrenilerek vücut-kitle indeksleri (VKİ) saptandı. Tüm hastalardan hemogram, idrar kültürü ve vaginal sürüntü kültürü elde edildi. Yaş, VKİ, gravida, parite, önceki bebek kilosu, meslek, sosyoekonomik durum, travma öyküsü, vaginal kanama öyküsü, EMR ve EDT öyküsü, geçirilmiş cerrahi öyküsü, önceki gebeliklerin süresi ve doğum şekli, gebelikler arasında geçen süre, hemoglobin değeri, üriner ve vaginal kolonizasyon, sigara kullanımı ve antenatal izlem sıklığından oluşan 20 parametre her iki grup için karşılaştırılarak risk faktörleri belirlenmeye çalışıldı. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS V.10 paket programı ile yapıldı. İki grup karşılaştırmalarında nicel değerler için bağımsız t testi ve nitel değerler için kıkare testi ve ayrıca regresyon analizi kullanıldı. Sonuçlar $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi. Tüm hastalar gebeliklerinin erken dönemlerinde görülmediğinden servikal uzunluk ölçümü parametre olarak alınmadı. Çoğul gebelik, uterin anomali ve myom, EMR, intrauterin gelişme geriliği (IUGG), oligohidramnios, polihidramnios, plasenta previa, plasenta dekolmanı, koryoamnionit, servikal yetmezlik, fetal anomali, maternal sistemik hastalık, preeklampsi bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

BULGULAR

Çalışma ve kontrol grupları arasında tanımlayıcı istatistiksel parametrelerin ortalamaları karşılaştırıldığında yaş, VKİ, önceki bebek kilosu ve hemoglobin değeri ortalamaları arasında anlamlı fark bulundu. EDT grubunda yaş, VKİ, önceki bebek

kilosu ve hemoglobin değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede düşüktü. Sırasıyla çalışma ve kontrol gruplarında yaş ortalamaları 23.83 ± 5.46 , 25.87 ± 5.76 , VKİ ortalamaları 20.54 ± 1.58 , 23.03 ± 1.86 , hemoglobin değeri ortalamaları 10.45 ± 1.58 gr/dl, 11.5 ± 1.49 gr/dl, önceki bebek kilosu ortalamaları 2494.8 ± 897.17 gr, 3091.67 ± 824.45 gr olarak bulundu. Gebelik ve doğum sayıları ortalamaları arasındaki fark anlamlı değildi.

Çalışma ve kontrol gruplarında karşılaştırılan nicel değerlerden ortalamaları arasında anlamlı fark bulunanlar Tablo 1 de gösterilmektedir.

İki grup arasında karşılaştırdığımız nitel parametrelerden ise; sosyoekonomik durum, üriner

Tablo 1:

Çalışma ve kontrol gruplarında incelenen nicel parametrelerden ortalamaları arasında anlamlı fark bulunanların ortalaması, standart sapma ve anlamlılık düzeyleri.

	EDT grubu	Kontrol grubu	P
Yaş	23.83 ± 5.46	25.87 ± 5.76	$<0,05$
VKİ	20.54 ± 1.58	23.03 ± 1.86	$<0,0001$
Önceki bebek kilosu	2494.8 ± 897.17	3091.67 ± 824.45	$<0,0001$
Hemoglobin	10.45 ± 1.58	11.5 ± 1.49	$<0,01$

enfeksiyon ve antenatal izlem sıklığı arasında anlamlı fark bulunmuştur. Geçirilmiş travma, operasyon, vaginal kanama, EMR ve EDT, önceki doğum şekli, önceki gebelik süresi, gebelikler arasında geçen süre, vaginal kolonizasyon ve sigara kullanımı ise anlamlı bulunmamıştır. Tablo 2 de nitel değerlerin anlamlılık düzeyleri görülmektedir

Tablo 2:

Çalışma ve kontrol gruplarında incelenen ve aralarında anlamlı farklılık bulunan nitel değişkenler.

		EDT grubu	Kontrol grubu	P
Sosyo ekonomik durum	Kötü	52 (%46,4)	22 (%42,3)	$<0,05$
	Orta İy	58 (%51,8) 2 (1,8)	23 (%44,2) 7 (%13,5)	
Üriner enfeksiyon	Var	61 (%54,5)	6 (%11,5)	$<0,0001$
	Yok	51 (%45,5)	46 (%88,5)	
Antenatal takip	Yetersiz	40 (%30,5)	9 (%17,3)	$<0,05$
	Yeterli	72 (%64,3)	43 (%88,7)	

Çalışma ve kontrol grupları arasındaki farkın en yüksek anlamlılık düzeyine sahip olduğu parametreler VKİ, hemoglobin değerleri ve üriner enfeksiyondur. Gerçekten de regresyon yöntemiyle incelendiğinde sırayla üriner enfeksiyon, önceki bebek kilosu ve VKİ nin en önemli risk faktörleri olduğu görülmüştür.

TARTIŞMA

Erken doğum perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Perinatal mortalitenin %70-80'i erken doğuma bağlıdır. Tüm erken doğumların yaklaşık 3/4'ü açıklanamayan nedenlere bağlıdır. Bu nedenle tüm gebelikler potansiyel biyolojik, fiziksel ve sosyal risk faktörleri yönünden araştırılmalıdır (10). Böylece prekonsepsiyonel dönemde ve gebelikte gerekli önlemler alınabilir, hastanın daha yakın izlemi ve bilgilendirilmesi sağlanır. Risk faktörlerinin belirlenmesi erken tedaviye olanak sağlamanın yanısıra gereksiz tedavilerin önlenmesine de yardımcı olur. Literatürde yapılan çalışmalarda spontan prematüre doğumlarda belirlenen risk faktörleri şunlardır: <18 yaş veya >30 yaş, düşük sosyoekonomik durum, daha önce preterm doğum öyküsü, ölü doğum varlığı, <19.8 VKİ, nulliparite veya 4'den fazla doğum, gebelikte vaginal kanama öyküsü, sigara, alkol ve bağımlılık yapıcı madde kullanımı, üriner sistem enfeksiyonu, maternal pulmoner hastalık, anemi, yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebelikler.

Bu konuda literatürde yapılmış birçok çalışma vardır ve genellikle uyumlu sonuçlar bulunmuştur, halen araştırmalar sürmektedir.

Hickey ve ark. çalışmasında spontan preterm doğum sıklığı %8.1 olarak bulunmuş, bu ve benzeri birçok çalışmada gebelik öncesi VKİ ile erken doğum sıklığı arasında ters bir lineer ilişki saptanmıştır (11,12,13,14,15). Gebelikte düşük kilo alımının da erken doğum olasılığını artırdığı konusunda yayınlar vardır(16,17,18). Fakat fetal prognoz yönünden VKİ'nin, gebelikte kilo alımından daha önemli bir belirleyici olduğu bildirilmiştir(19). Çalışmamızda da çalışma ve kontrol grubu arasındaki VKİ ortalamaları farkı ileri derecede anlamlıydı. Düşük VKİ'nin erken doğuma yolaçma mekanizmalarıyla ilgili çeşitli teoriler vardır. Yetersiz gıda alımı, özellikle Fe ve Zn gibi elementlerin eksikliğine, kronik enfeksiyonlara neden olabilir. Ayrıca düşük VKİ sigara, alkol ve ilaç kullanımıyla da birlikte olabilir (20).

British Perinatal Mortality Survey tarafından 1958'de yayınlanan rapora göre maternal yaş, düşük sosyoekonomik durum ve sigara kullanımının spontan erken doğumlarla anlamlı ilişkisi bulunduğu belirtilmektedir. Wildschut ve ark. bu yayını tekrar değerlendirmişler ve belirtilen sosyodemografik faktörlerden sadece maternal yaşın(<20) önemli olduğunu bildirmişlerdir (21). Çalışmamızda kontrol ve çalışma grupları arasında

sosyoekonomik durum ve bununla ilişkili antenatal izlem sıklığı arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Yapılan araştırmalara göre gebelikte tedavi edilmeyen bakteriüri akut pyelonefrit nedenlerinin %25 ini oluşturur. Akut pyelonefrit ise erken doğum eylemi, böbrek yetmezliği, ARDS, sepsis, hematolojik bozukluklar gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle izlenmeli ve tedavi edilmelidir (22).

Anksiyete, depresyon ve fiziksel veya ruhsal travma gibi faktörlerin ağırlık derecesine göre spontan erken doğum eylemi için risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalarda, bu faktörlerin sosyal programlarla önlenmesi gerektiği vurgulanmıştır (23, 24).

Erken doğum eylemiyle ilişkili en güçlü risk faktörünün maternal yaş olduğu belirtilen Monaghan ve ark.nın çalışmasında, gebelikte düşük kilo alımı orta, düşük sosyoekonomik durum ise zayıf ilişkili bulunmuştur (25).

Bondevik ve ark. ise düşük anne yaşı, düşük VKİ ve maternal aneminin erken doğum eylemi için anlamlı risk faktörleri olduğunu ve maternal beslenme durumunun düzeltilmesinin bu riski azaltacağını bildirmişlerdir (26).

Xiong ve ark. 33 yıllık metaanaliz çalışmalarında maternal anemiyi incelemişler, aneminin erken doğum eylemi için riski ancak hafifçe arttırdığını belirtmişlerdir (27).

Kyrklund-Blomberg ve ark. erken doğum riskinin günlük içilen sigara sayısı ile orantılı olduğunu açıklamışlardır. Özellikle günde 10'dan fazla sigara içenlerde en güçlü etki görülmektedir. Gebelikte sigara kullanımı plasenta previa, plasenta dekolmanı, EMR, İUGG ve azalmış preeklampsi riskiyle beraberdir. Bu çalışmaya göre sigaraya bağlı gebelik komplikasyonları hariç tutulduğunda sigarayla ilişkili spontan erken doğum sıklığındaki artış değişmemektedir. (28) Birkaç çalışmada sigarayla erken doğum olasılığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamasına rağmen daha yeni ve geniş epidemiyolojik çalışmalar sigara kullanımının doza bağlı olarak erken doğum riskini arttırdığını göstermiştir (29,30,31,32). Çalışmamızda sigara kullanan hasta sayısı çok az olduğundan istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır. Sigara kullanımı, düzeltilebilecek bir etyolojik faktör olduğundan sorgulanmalıdır.

Kokain ve diğer bağımlılık yapıcı maddelerin de preterm doğum riskini arttırdığı Chasnoff ve Cherukuri'nin çalışmalarında belirtilmiştir (33,34). Son çalışmalarda Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis ve gram negatif anaerobların oluşturduğu vaginal enfeksiyonların erken doğum için risk faktörü olabileceği açıklanmıştır (35). Hillier ve ark. da yaptıkları kohort çalışmasında, Bacteroides türleri ve Mycoplasma hominis enfeksiyonu ile bakteriyel vaginosisin, erken doğum için yüksek risk oluşturduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bakteriyel vaginosisin koryoamnionit oluşturan assendan enfeksiyona predispozisyon oluşturduğunu belirtmişlerdir (36). Bunun yanısıra Hay ve ark. da bakteriyel vaginosisin ikinci trimester düşüklerine ve erken doğuma neden olduğunu açıklamışlardır (37). Çalışmamızda vaginal kolonizasyon erken doğum tehdidi için anlamlı risk faktörü olarak bulunmadı.

Ancel ve ark. maternal yaş (<20 veya >34), sosyoekonomik durum, sigara kullanımı ve VKİ'ni (yüksek ve düşük) spontan erken doğum için önemli risk faktörleri olarak bulmuşlardır. Daha önceki erken doğum ve abortusların ise özellikle 32. haftadan önceki erken doğumlarda risk faktörü olabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada düşük VKİ'nin tüm erken doğumlar için risk faktörü olduğu, obesitenin ise 32. haftadan erken doğumlarla ilişkili olduğu açıklanmıştır (38).

Wright ve ark.'nın çalışmasında erken doğumlar için en önemli risk faktörlerinin sigara kullanımı, üriner sistem enfeksiyonu ve çoğul gebelik olduğu belirtilmiştir (39).

Yapılan çalışmalarda ovulasyon indüksiyonu ve yardımcı üreme teknikleri yoluyla elde edilen gebeliklerde erken doğum sıklığının arttığı bildirilmektedir. Bunun sebebi çoğul gebelik sıklığında artışa bağlanmakla birlikte, süperovulasyona bağlı olarak yükselen relaksin düzeylerinin etkili olduğu konusunda araştırmalar bulunmaktadırdır (40,41).

Çalışmamızda yaş, VKİ, anemi, önceki bebek kilosu, düşük sosyoekonomik durum, üriner enfeksiyon ve antenatal izlem sıklığı, erken doğum tehdidi yönünden anlamlı bulunan parametrelerdir. Sırasıyla üriner sistem enfeksiyonu, önceki bebek kilosu ve VKİ ise en yüksek anlamlılık düzeyine sahiptirler.

KAYNAKLAR

1. American College of Obstetricians and Gynecologists: Preterm Labor. Technical Bulletin. No. 206, June 1995
2. Creasy RK, Resnik R: Maternal-Fetal Medicine WB Saunders Company, 1999; 498.
3. Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy: Effect of antenatal dexamethazone administration on the prevention of respiratory distress syndrome. Am J Obstet Gynecol 141: 276, 1981
4. Joseph KS, Kramer MS, Marcoux S, Ohlsson A, Wen SW, Allen A, Platt R: Determinants of preterm birth rates in Canada from 1981 through 1983 and from 1992 through 1994. N Engl J Med 339: 1434, 1998
5. F.Gary Cunningham , Norman F.Gant, Kenneth J. Leveno, Larry C.Gilstrap III, John C. Hauth, Katharine D. Wenstrom: Preterm birth. Mc Graw-Hill Companies, 2001; 689-727
6. Copper RL, Goldenberg RL, Creasy RK: A multicenter study of preterm birth weight and gestational age specific mortality. Am J Obstet Gynecol, 1993; 168: 78.
7. Meis PJ, Ernest JM, Moore ML: Regional program for prevention of premature birth in northwestern North Carolina. Am J Obstet Gynecol, 1987; 157: 550.
8. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, Menard MK, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF, Das A, Roberts JM, McNellis D: The preterm prediction study: Risk factors for indicated preterm births. Maternal Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. Am J Obstet Gynecol 178:562, 1998
9. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells HB, Sands RE, Coles EC, Johns KA: Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales, I. Univariable and multivariable analysis. Am J Obstet Gynecol 173:590, 1995b
10. Kramer MS: Birthweight and infant mortality: Perceptions and pitfalls. Pediatr Perinat Epidemiol, 1990; 4: 381-389.
11. Hickey CA, Cliver SP, McNeal SF, Goldenberg RL: Low pregravid body mass index as a risk factor for preterm birth: Variation by ethnic group. Obstet Gynecol, 1997; 89: 206-212.
12. Edwards LE, Alton JR, Barrada MI, Hakanson EY: Pregnancy in the underweight woman: Course, outcome, and growth patterns of the infant. Am J Obstet Gynecol, 1979; 135: 297-302.
13. Brown JE, Jacobson HN, Askue LH, Peick MG: Influence of prepregnancy weight gain on the size of infants born to underweight women. Obstet Gynecol, 1981; 57: 13-17.
14. Kramer MS: Determinants of low birth weight: Methodological assessment and meta-analysis. Bull World Health Organ, 1987; 65: 663-737.
15. Kramer MS, Coates AS, Michoud M-C, Dagenais S, Hamilton EF, Papageorgiou A: Maternal anthropometry and idiopathic preterm labor. Obstet Gynecol, 1995; 86: 744-748.
16. Abrams B, Newman V, Key T, Parker J: Maternal weight gain and preterm delivery. Obstet Gynecol, 1989; 74: 577-583.
17. Hickey CA, Cliver SP, McNeal SF, Hoffman HJ, Goldenberg RL: Prenatal weight gain patterns and spontaneous preterm birth among nonobese black and white women. Obstet Gynecol, 1995; 85: 909-914.
18. Hediger ML, Scholl TO, Belsky DH, Ances I, Salmon RW: Patterns of weight gain in adolescent pregnancy: Effects on birth weight and preterm delivery. Obstet Gynecol, 1989; 74: 6-12.
19. Subcommittee on Nutritional Status and Weight Gain During Pregnancy, Institute of Medicine. Nutrition during pregnancy. Washington, DC: National Academy Press, 1990.
20. James WPT: Introduction: The challenge of adult chronic energy deficiency. Eur J Clin Nutr, 1994; 48: S1-9.
21. Wildschut HJ, Nas T, Golding J. Are sociodemographic factors predictive of preterm birth? A reappraisal of the 1958 British Perinatal Mortality Survey. Br J Obstet Gynecol, 1997; 104: 57-63.

22. Gilstrap LC, Ramin SM: Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2001; 28: 581-591.
23. Dayan J, Creveuil C, Herlicoviez M et al: Role of anxiety and depression in the onset of spontaneous preterm labor. *Am J Epidemiol*, 2002; 155: 293-301.
24. Covington DL, Hage M, Hall T, Mathis M: Preterm delivery and severity of violence during pregnancy. *J Reprod Med*, 2001; 46: 1031-1039.
25. Monaghan SC, Little RE, Hulchiy O, Strassner H, Gladen BC: Risk factors for spontaneous preterm birth in two urban areas of Ukraine. *Pediatr Perinat Epidemiol*, 2001; 15: 123-130.
26. Bondevik GT, Lie RT, Ulstein M, Kvale G: Maternal hematological status and risk of low birth weight and preterm delivery in Nepal. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001; 80(5): 402-408.
27. Xiong X, Buekens P, Alexander S, Demianczuk N, Wollast E: Anemia during pregnancy and birth outcome: a meta-analysis. *Am J Perinatol*, 2000; 17: 137-146.
28. Kyrklund-Blomberg NB, Cnattingius S: Preterm birth and maternal smoking: Risk related to gestational age and onset of delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 1998; 179: 1051-1055.
29. Berkowitz GS, Papiernik E: Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol Rev*, 1993; 15: 414-443.
30. Meis PJ, Micheluette R, Peters TJ et al: Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. I. Unvariable and multivariable analysis .II. Indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 173: 590-602.
31. Shiono PH, Klebanoff MA, Rhoads GG: Smoking and drinking during pregnancy: their effects on preterm birth. *JAMA*, 1986; 255: 82-84.
32. Harlow BL, Frigoletto FD, Cramer DW et al: Determinants of preterm delivery in low risk pregnancies. *J Clin Epidemiol*, 1996; 49: 441-448.
33. Chasnoff IJ, Griffith DR, MacGregor SN: Temporal patterns of cocaine use in pregnancy. *JAMA*, 1989; 261: 1714.
34. Cherukuri R, Minkoff H, Hansen RL: A cohort study of alkolooidal cocaine (crack) in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1988; 72: 147.
35. Hillier SL, Nugent RP, Eshenbach DA: Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *N Engl J Med*, 1995; 333: 1737-42
36. Holst E, Goffeng AR, Andersch B: Bacterial vaginosis and vaginal microorganisms in idiopathic premature labor and association with pregnancy outcome. *J Clin Microbiol*, 1994; 23: 176-186.
37. Hay PE, Morgan DJ, Ison CA: A logitudinal study of bacterial vaginosis during pregnancy. *British J Obstet Gynecol*, 1994; 101: 1048-1053.
38. Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Papiernik ER, Breart G: Very and moderate preterm births: are the risk factors different? *British J Obstet Gynecol*, 1999; 106: 1162-1170.
39. Wright SP, Mitchell EA, Thompson JM: Risk factors for preterm birth: a New Zealand study. *N Z Med J*, 1998; 111(1058): 14-16.
40. Tallo CO, Vohr V, Oh W: Maternal and neonatal morbidity associated with in vitro fertilization. *J Pediatr*, 1995; 127: 794.
41. Weis G, Goldsmith LT, Sachdev R: Elevated first trimester serum relaxin concentrations in pregnant women following ovarian stimulation predict prematurity risk and preterm delivery. *Obstet Gynecol*, 1993; 82: 821.

Uterus Perforasyonuna sekonder Abdominal Gebelik. Olgu Sunumu

Nur Dokuzeylül*, Bülent Tandoğan**, Vedat Dayıcioğlu***

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üsküdar, İstanbul

*Uzman Dr, ** Başasistan, ***Klinik Şefi

Yazışma Adresi: Op Dr Vedat Dayıcioğlu, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üsküdar İstanbul
Tel:0216 391 06 80

ÖZET

Abdominal gebelik nadir olarak görülmesine rağmen yüksek morbidite ve mortaliteyle seyreden bir durumdur. Bu yazıda 31 yaşında pelvik ağrı şikayeti dışında yakınması olmayan uterus perforasyonuna sekonder abdominal gebelik olgusu sunuldu.

Anahtar sözcükler: Abdominal gebelik, morbidite, mortalite, uterus perforasyonu.

SUMMARY

Abdominal pregnancy secondary to uterine perforation: A case report

Abdominal pregnancy is a rare event but it is associated with significant morbidity and mortality. We present a case of abdominal pregnancy secondary to uterine perforation in a 31 year-old female suffering from pelvic pain. The patient history was unremarkable and laboratory tests were normal.

Key words: Abdominal pregnancy, morbidity, mortality, uterine perforation.

GİRİŞ

Abdominal gebelik nadiren görülmekte olup tüm ektopik gebeliklerin %1-4'ünü oluşturmaktadır. İnsidansı 1:3300 ile 1:10200 arasında değişmekte olup coğrafi konum, antenatal takip ve sosyoekonomik düzeyle yakından ilişkilidir (1,2,3). Abdominal gebelikler gelişmekte olan ülkelerde artan pelvik inflamatuvar hastalık nedeniyle daha sık görülmektedir. Abdominal gebeliğe bağlı maternal mortalite tubal gebeliklerin 7.7; intrauterin gebeliklerin 90 katıdır(4). Maternal morbiditeyi; kanama, enfeksiyon, toksemi, anemi, dissemine intravasküler koagülasyon, pulmoner emboli ya da amnion kesesi ile barsak arasında fetal kemiğe bağlı olarak gelişen fistül oluşturur (5). Abdominal gebeliğin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak sıklıkla tubal ya da ovaryen gebelikten köken almaktadır. Ruptüre olmuş tubal ya da uterin gebelikler sonrasında plasentanın peritoneal kavite içerisinde kendisine kan desteği bularak yerleşmesi abdominal gebeliklerin tipik oluşum mekanizmasıdır. İlerlemiş ekstrauterin gebeliklerde canlı doğum insidansı %10-25 arasında değişmektedir (6). Öykü, fizik muayene, laboratuvar ve ultrason bulguları nonspesifiktir. Abdominal gebelikler çoğunlukla bu mekanizmayla oluşsa da, bu mekanizma dışında uterusla ilgili operasyonlar sonrasında da abdominal gebelik gelişebilmektedir (7). Sezaryen sonrasında oluşan gebeliklerde de sezaryen skarının ayrılması ile fetus uterus dışına çıkarak gelişimine abdomende devam etmektedir (8). Ayrıca perforasyon sonrasında da fetus uterus dışına çıkıp abdominal gebeliğe neden olabilir. Ancak bu konudaki literatür oldukça sınırlıdır (9).

OLGU

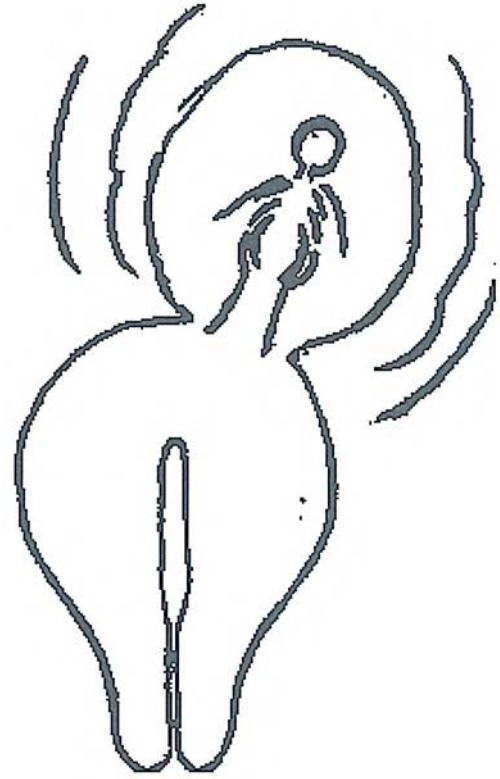
31 yaşında, G2P1Y0,11 yıldır dul olan hasta kasık ağrısı şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Son üç aydır kasık ağrısı olduğunu ifade eden hastanın beraberinde lekelenme tarzında ara kanamaları mevcutmuş. Yapılan fizik muayenede genel durum iyi, şuur açık, koopere, vital bulgular stabil, sistem muayenelerinde özellik yok. Jinekolojik muayenede vulva-vajen normal, collum nullipar vasıfta, uterus 10 haftalık cesamette uterustan sınırları net ayırtedilemeyen sert, yarımobil, irregular yüzeyli yaklaşık 6-7 cm boyutlarında kitle mevcuttu. Overler normal bulundu. Hastanın obstetrik anamnezinden onbir yıl önce transvers duruş nedeniyle sezaryen operasyonu geçirdiği öğrenildi. Postpartum dönemde kontrasepsiyon amacıyla RİA (rahim içi araç) kullanan hasta RİA'nın iki ay sonra kendiliğinden düştüğünü ifade etti. Laboratuvar tetkiklerinde özellik yoktu. Yapılan transvajinal ultrasonografisinde (TVUSG) uterus 88 x 61 mm boyutlarında; fundusa bitişik yaklaşık 7 cm çapında kitle gözlemlendi. Overler normal bulundu. Douglasta mayi saptanmadı. Uterus fundusta hiperekojen RİA benzeri görünüm saptanan hasta psikonevroz nedeniyle tedavi almakta olduğundan ve çelişkili ifadeler verdiğinden ileri tetkik ve tedavi için pelvik kitle, RİA retansiyonu ve psikonevroz öntanılarıyla hospitalize edildi. Hastanın çekilen ayakta direkt batın grafisinde de aynı lokalizasyonda RİA ile uyumlu olabileceği düşünülen görüntü mevcuttu. Bunun üzerine aynı gün hasta RİA'nın çıkartılması ve endometriyumun örneklenmesi amacıyla operasyona alındı. Probe küretaj sırasında RİA

olduğu düşünülen cisim özel küret (topuzlu) ve Novak küretle çıkartılmak istendi ancak çıkarılamadı. RİA'nın myometriuma gömülü olduğu düşünüldü. Müdahale sonrasında başlayan minimal kanama ve karın ağrısı tarifleyen hastada müdahalenin ikinci gününde 39.5C'ye varan ateşlerinin olması; fizik muayenede karında kısmi defans ve dört kadranda rebound olması üzerine CRP, lökosit,eritrosit sedimentasyon hızına (ESR) bakıldı;a yakta direkt batın grafisi tekrarlandı; transvajinal ve batın ultrasonografisi yapıldı. CRP negatif(-), lökosit 15000, ESR 1.saat 136mm 2. saat 180mm olarak bulundu. TVUSG'si yatış USG'si ile farklılık göstermiyordu. Ayakta batın grafisinde akut batın, ileus düşündürcek bulgu saptanmadı. RİA düşündürren görünüm öncekine göre daha aşağı seviyelerde saptandı. Müdahale sonrası oral olarak başlanan 2X100 mg doksisiklin tedavisine 1x2 gr iv seftriakson eklendi. Hasta yakın takibe alındı. Hastanın genel durumu düzeltildikten sonra pelvik kitle nedeniyle laparotomi yapılması planlandı. Preoperatif hazırlanan hastada bulantı, kusma ve disüri şikayetleri gelişti. Yapılan tam idrar tetkikinde bol eritrosit,10-12 lökosit saptandı. Genel durumu düzelen hastanın anestezi konsültasyonu sonrasında yapılması düşünülen operasyon idrar yolu enfeksiyonu tedavi edilehe dek ertelendi. Pfannenstiel insizyonla batına girilerek laparotomi uygulandı. Yapılan eksplorasyonda uterusun fundal bölgesine geniş tabanla oturduğu gözlenen patolojik kitle eksize edilip çıkartıldı. Kitlenin patolojik ile birlikte yapılan makroskopik analizinde yaklaşık 16 haftalık fetüs ile uyumlu olduğu kanaatine varılan fetal kemik ve yumuşak doku parçaları gözlemlendi. Uterusun bu patolojik kitleye komşu fundal sınırı da normal olmayıp ortada endometrial kaviteye kadar devam eden krater şeklinde myometrial defekt mevcuttu.Uterus fundusu ve kitle arasında bağlantı olduğu görüldü. Aynı bölgede probe küretaja sekonder olduğu düşünülen rüptür alanı izlendi. Uterus ön yüzü muhtemelen hastanın önceden geçirmiş olduğu sezaryen operasyonuna sekonder nedenli adezyonlar içermekte olup; mesane fundusa kadar yapıştı. Uterus ve mesane arasında mevcut adezyonlar tekniğine uygun şekilde açılarak uterus serbestleştirildi. Bu aşamada yapılan eksplorasyonda; uterusun istmik kısmının sağda ligamentum latum ile komşuluk gösterdiği düzeyde probe küretaja sekonder; perforasyona bağlı olduğu düşünülen nekrotik görünümlü birkaç santim çaplı alan gözlemlendi. Bunun üzerine operasyona histerektomi ile devam edilmesine karar verildi. Richardson tekniği ile yapılan abdominal histerektomi esnasında istmik düzeye inildiğinde, uterusun istmik kısmının perfore edilmiş olduğu saptandı. Bu

kısımdan ligamentum latum içerisine doğru yapılan kontrolde ligamentum latum içinden ayrıca fetal kemik parçaları çıkarıldı. Histerektomi tekniğine uygun şekilde tamamlandı. Postoperatif komplikasyon gelişmeyen hasta 7. günde şifa ile taburcu edildi.

Şekil 1:

Uterus fundusu ile kitle arasındaki ilişki



TARTIŞMA

Uterus perforasyonları kürtaja bağlı komplikasyonların %0.7'sini oluşturmaktadır. Uterus perforasyonu, onikinci haftadan sonra daha sık görülmekte ve daha ciddi sonuçlar doğurmaktadır (10). Abdominal gebeliğe bağlı maternal mortalite oranları %2-3 arasındadır(10). Bazen parsiyel düşükler gelişebilir ve fetüs canlı villuslar ile 12.haftadan sonra yaşamına devam eder. Böylece ileri evre abdominal gebelikler oluşur (11). Bu olguda da uterus fundus üzerinde yerleşim gösteren kese içerisinde yaklaşık 16 hafta ile uyumlu olduğu düşünülen fetüse ait kemik ve yumuşak doku parçaları gözlenmiştir. Ayrıca tamamen ayrı bir bölgede; ligamentum latumda da fetüse ait kemik parçalarının bulunması, probe küretaj sırasında meydana gelen perforasyon sonucu kemiklerin bu bölgeye taşındığını ve bu kemiklerin radyografik ve ultrasonografik tetkikte RİA benzeri görüntüyü oluşturduğu düşünüldü. Fundustaki perforasyon bölgesinde hemoraji ve iltihabi granülasyon dokusunun olması, olayın akut

KAYNAKLAR

dönemde yani probe küretaja sekonder olduğunu göstermektedir. Fundusta mevcut fibrosis ve

kalsifikasyonun ise hastaya geçmişte yapılan gebelik terminasyonunda meydana gelen perforasyonla ilişkili olduğu; bu perforasyon bölgesinden uterus dışına çıkan ve implante olan fetusun abdominal gebeliğe yol açtığı düşünüldü. Ancak hastayla defalarca yapılan görüşmeler sonucunda hasta bu durumu reddetti. 10 yıldır dul olan hastanın toplumsal dışlanma korkusu ve psikolojik sorunları nedeniyle bunu reddettiğini ve üç aydır şikayetleri olan hastanın en az üç ay önce yapılan müdahale ile mevcut olan gebeliğin sonlandırılmaya çalışıldığı ve bu işlemin perforasyona yol açarak abdominal gebeliğe neden olduğunu düşünmekteyiz. Bu süre içinde perforasyon sonrasında batına çıkan fetus yabancı cisim gibi davranarak abse oluşumuna neden olabilir (9). İstmik bölgedeki probe küretaja bağlı olduğu düşünülen perforasyon alanında da hemoraji ve iltihabi granülasyon dokusu saptanmıştır. Yaşı nedeniyle preoperatif olarak histerektomi düşünülmeyen hastada operasyon esnasında istmik uterin perforasyonu ve buna sekonder patolojik değişiklikler (bu perforasyon alanından fetal kemiklerin ligamentum latum içine yönlendirilmesi vb.) nedeniyle peroperatif histerektomi kararı alınmıştır. Sonuç olarak oldukça az rastlanan abdominal gebelik olgularında maternal morbidite ve mortaliteyi azaltmak için erken tanı ve tedavi şarttır. Spesifik tanı yöntemi olmadığından ilk önce yapılması gereken şüphelenmektir.

- 1-Atrash HK,Friede A,Hogue CR. Abdominal pregnancy in the United States: frequency and maternal mortality. *Obstet Gynecol* 1987;69:333-7.
- 2- Bayless RB.Non-tubal ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1987;30:191-4.
- 3- Costa SD, Presley J, Bastert G. Advanced abdominal pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1991;46:515-25.
- 4- Alexander MC, Horger ED 3rd. Early diagnosis of abdominal pregnancy by ultrasound. *J Clin Ultrasound* 1981;11:45-8.
- 5-Martin JN, Sessums JK, Martin RW, Pryr JA, Morrison JC. Abdominal pregnancy ;current concepts of management. *Obstet Gynecol* 1986;93:1011-1012.
- 6-Ombelet W, Vandermerwed V, Van Assche FA. Advanced extrauterine pregnancy: description of 38 cases with literature survey. *Obstet Gynecol Surv* 1988;43:386-97.
- 7-Correa P, Diadiou F, Lauroy J, Bah MD, Diab A, Guindo S, Leborgne P.Abdominal pregnancy secondary to dehicence of a hysterectomy cicatrix. *Bull Soc Med Afr Noire Lang* 1978;23: 293-8.
- 8-Valley MT, Pierce JG, Daniel TB, Kaunitz AM.Cesarean scar pregnancy: imaging and treatment with conservative surgery. *Obstet Gynecol* 1998;91:838-40.
- 9- Silverman EM, Ryden SE. Abdominal fetus following induced abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1975;122:791-92.
- 10- Strafford JC, Ragan WD. Abdominal pregnancy. Review of current management. *Obstet Gynecol* 1977;50:542-52.
- 11-Jack GH, James AG. Abdominal pregnancy : a study of twenty-one consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152: 444-9.

Endometrial Stromal Sarkom: Olgu Sunumu

Kadriye ZEHİR*, Hakan PEKER*, Toygun BAŞARAN*, Vedat DAYICIOĞLU ** Remziye BİLGİÇ***

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekoloji-2 Servisi, Üsküdar, İstanbul

*Asistan doktor, ** Klinik Şefi, ***Patoloji Uzman Doktor

Yazışma adresi: Zeynep Kamil Kadın-Çocuk Hastalıkları Hastahanesi
E-mail: kadriyehzir@hotmail.com

ÖZET

Uterin sarkomlar toplumda çok nadir görülen genel olarak prognozu kötü olan tümörlerdir. Biz bu çalışmamızda 27 yaşında anormal vajinal kanama ve myoma uteri endikasyonu ile yapılan myomektomi sonucunda tespit edilmiş olan endometrial stromal sarkomlu olguyu sunduk. Bu çalışmada nadir de olsa getirdiği sonuçlar açısından önemli sonuçlar oluşturan uterin sarkomlara değinmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Uterin Sarkom, myoma uteri, anormal vajinal kanama.

SUMMARY

Endometrial Stromal Sarcoma: Case report Uterine sarcomas are rarely seen tumors in population and usually have a poor prognosis. In our study we presented 27 years old patient who had an operation due to abnormal uterine bleeding and myoma uteri. The pathological result was endometrial stromal sarcoma after the myomectomy. In our case we aimed to emphasize the importance of the uterine sarcomas.

Key Words: Uterine sarcomas, myoma uteri, abnormal uterine bleeding.

GİRİŞ

Uterin sarkomlar çok nadir görülen, hızlı klinik progresyon gösteren ve kötü prognoz ile karakterize tümörlerdir (1,2). Tüm uterus korpus malignensilerinin %3-7 sini oluştururlar ve tüm kadın genital sistem malignensilerinin ise yaklaşık %1 ini oluştururlar.

Uterin sarkomların toplumdaki insidansı 1/100.000 olarak tahmin edilmektedir (1,2,3). Uterin sarkomlar histolojik açıdan değerlendirilerek sub gruplara ayrılmıştır (TabloI). Bu alt tipler içerisinde en önemli olanları 3 tip olup bunlar; Leiomyosarkom, Endometrial Stromal Sarkom, Miks Mezodermal sarkom'dur (4). Uterus sarkomlarında yapılan sitogenetik çalışmalarda olguların %70 'inde kromozom anomalileri saptanmıştır. Bu anomalilerin 1,6,7,11,16. kromozomlarda yer aldığı gösterilmiştir. Uterusun diğer tümörlerinde olduğu gibi sarkomlarında da östrojen ve progesteron reseptör tayinleri yapılmıştır (5,6,7). Low grade Endometrial Stromal Sarkom'lar (ESS) da diğer histolojik tiplere göre reseptör seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (6). Endometrial stromal sarkomlar da tüm sarkomlar gibi nadir tümörlerden olup tüm uterin malignensilerinin yaklaşık %0.2 sini oluştururlar (9). Uterin sarkomların içinde görülme oranı ise %7-15 dir (10,11). Morfolojik olarak endometrial stromal sarkomlar 3 kategoride incelenirler:

- 1) Endometrial Stromal Nodül
- 2) Low grade endometrial stromal sarkom
- 3) High- Grade Endometrial Stromal Sarkom

OLGU SUNUMU

27 yaşındaki olgu hastanemiz jinekoloji kliniğine 5 aydır artmış vajinal kanama şikayeti ile başvurdu. 5 ay öncesine kadar menses düzeni; 28/8/1-2 pet şeklinde olan olgu son 5 aydır yine 28 günde bir olmasına rağmen adetleri yaklaşık 14 gün sürüyormuş ve günde yaklaşık 2-3 petlik kanaması oluyormuş. Olgunun öz- soy geçmişi sorgulandığında kayda değer özellik yoktu. Menarş yaşı 12 olan olgunun, 11 ve 5 yıl önce 2 normal doğum yapmış olup 1 kez istemli küretajı mevcuttu. Fizik muayenede özellik saptanmayan olgunun pelvik muayenesinde uterusun normalden iri, irregüler yüzeyle ve fundal bölgede 4X5 cm ebatlarında kitle (myom?) palpe edildiği dikkat çekmekteydi. Yapılan transvajinal ultrasonografide; Uterus 102X53 mm boyutlarında irregüler, myomatö, fundusta yerleşimli 45X42 mm boyutlarında myom mevcut. Endometrium 7,9 mm kalınlığında. Sağ over:43X16mm, sol over:33X26 mm boyutlarında olarak tespit edildi. Olgunun rutin laboratuvar tetkiklerinde kayda değer özellik izlenmedi. Anormal uterin kanama ve myoma uteri tanısıyla takip edilmekte olan olguya endoservikal kanal küretajı ve probe küretaj uygulandı. Materyalin histopatolojik tetkik sonucu; proliferatif endometrium, endoservikal epitel kırıntıları, fibröz doku olarak belirlendi. Hastaya myomektominin yarar ve riskleri anlatılıp hastanın onayı alınarak myomektomi uygulandı. Operasyonda uterusun sol

kornual bölge yakınında 4X6 cm ebatlarında irregüler yüzeyli myom olduğu izlendi. Usulüne uygun myomektomi uygulandı. Operasyon sırasında 1 cm.lik bir alanda endometrial kaviteye girildi ve bu bölge cerrahi prensiplere uyularak onarıldı. Operasyon sırasında myom yatağından beklenenden daha fazla kanama olduğu dikkat çekti. Postoperatif takiplerinde problem olmayan olgu postoperatif 5. gününde taburcu edildi. Kesin histopatoloji raporunun 'Low-grade endometrial stromal sarkom' olarak bildirilmesi üzerine olgu hastaneye davet edilerek gerekli bilgilendirme yapıldı. Takiben olguya total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi uygulandı. Operasyonda elde edilen dokunun patoloji raporu Low grade endometrial stromal sarkom ve yapılan reseptör incelenmesinde; Progesteron reseptör pozitif, Östrojen reseptör negatif olarak belirlendi. Olgunun tanısının konulmasında incelenen patoloji örneği şekil de izlenmektedir. Post operatif takiplerinde problem olmayan olgu post operatif 6. gününde taburcu edildi.

TABLO I.

Uterus sarkomlarının sınıflandırılması(8)

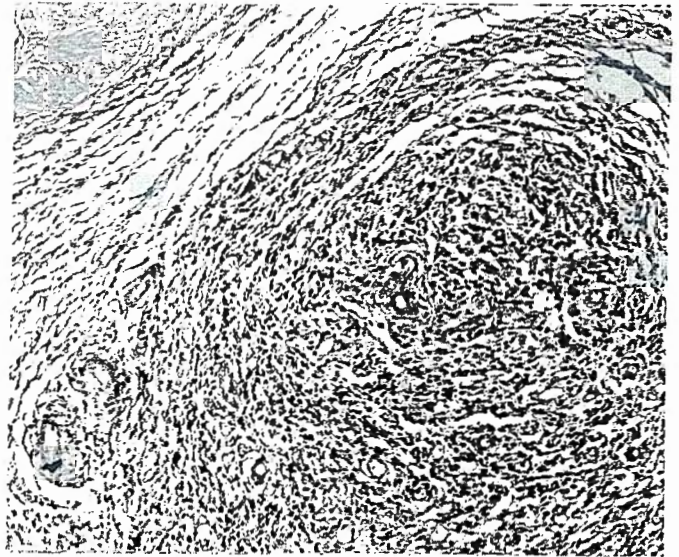
- 1) Düz kas hücreli tümörler
 - A-Leiomyom
 - B- Leiomyosarkom
 - C- Malign potansiyeli tam belirlenemeyen düz kas hücreli tümörler
 - D- Diğer düz kas hücreli tümörler.
- 2) Endometrial stromal tümörler:
 - A- Stromal nodül
 - B- Low grade endometrial stromal tümör.
 - C- High grade endometrial stromal tümör.
- 3) Mikst endometrial stromal ve Düz kas hücreli tümörler
- 4) Adenomoid tümör
- 5) Mikst epitelial ve non epitelial tümör
- 6) Diğer tümörler

TARTIŞMA

Endometrial stromal sarkom sıklıkla 4-5. dekadlarda görülmektedir. 1-2. dekadlarda oldukça nadir olarak görülmektedir(11,13). Benjamin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ortalama görülme yaşı 60 olarak bildirilmektedir(14). ESS'un ortalama görülme yaşı ileri yaşlar olmasına rağmen literatürde adölesan yaşlarda da bildirilen olgular mevcuttur(12,13). Bizim olgumuz ise beklenmeyen bir yaş olan 27 yaşında idi. Literatürde 2-3. dekatlarda görülme sıklığını belirten çalışmalara rastlayamadık. Bellona ve arkadaşlarının bildirdiği bir çalışmada 1990 yılına kadar literatürde 1-2. dekatlarda 5 olgu bulunduğu belirtilmektedir(13). Endometrial stromal sarkomlu hastaların en sık doktora başvuru

şikayetleri metroraji veya postmenapozal kanamadır. Mansi ve arkadaşları tarafından 15 hastayı içeren bir çalışmada metroraji olgularda %67 oranında olup en sıklıkla izlenen semptom olarak bildirilmiştir(15). Larson ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise olguların %90'ında vajinal kanama semptomu izlenmektedir(16). Wheelock ve arkadaşlarının çalışmasında anormal vajinal kanama olguların %100 de izlenmiştir(10). Bizim olgumuzda da olgunun ana başvuru şikayeti adet döneminin uzun sürmesi ve miktar olarak da fazlalaşmasıydı. Anormal vajinal kanama şikayeti ile başvuran olgulara yapılan tanısal amaçlı uterin küretaj ile ESS un preoperatif tanısının konulabilme olasılığı vardır (3,14). Preoperatif yapılan tanısal uterin küretaj ile çok değişik serilerde farklı oranlar verilmekle beraber %25-75 tanı konulabilmektedir (3,14). Preoperatif olarak yapılan diagnostik uterin küretaj ile tanı konulamamış vakalar başka nedenlerle laparotomi yapıldığında (örneğin; anormal uterin kanama , myoma uteri gibi) ESS tanısı konulmaktadır. Ancak şunu söylemek gerekir ki bu şekilde ESS tespit edilme insidansı %0,27 olarak bildirilmektedir(17). Bu nedenle özellikle postmenapozal dönemde hızlı büyüyen uterus varlığında cerrahi uygulanması çok gerekli bir yaklaşım olacaktır. Diğer bir tanı amaçlı yardımcı olabilecek yöntem de ultrasonografidir. Uterusta ultrasonografik olarak dağılmış ekolar görüldüğünde sarkomdan şüphelenilmesi gerekmektedir (18). Tanısal amaçlı

Şekil I: Low Grade Endometrial Stromal Sarkom tanısı konulan preparat örneği



Doppler ultrasonografinin kullanılması konusunda tartışmalar devam etmekte olup henüz bir görüş birliği yoktur. Biz olgumuza preoperatif anormal vajinal kanama şikayeti olması nedeniyle tanısal amaçlı uterin küretaj uyguladık, ancak histopatolojik tetkik sonucunda tanıya yönelik bulgu saptamadık. Olguda preoperatif USG ile myom tespit edilmesi ve olgunun uzayan menstruel peryotları olmasından dolayı bu kanamasının uterin

myom nedenli olabileceğini düşünerek , olguya bu konuda gerekli bilgilendirme yaparak ve onayını alarak myomektomi uyguladık. Ancak myomektomi spesmeninin histopatolojik tetkiki sonucunda myom dokusuna doğru invazyon gösteren ESS tanısı koyulabildi.

Low grade Endometrial Stromal Sarkomun standart tedavisi total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomidir. Bununla beraber ekstra uterin tümör varlığı halinde tümör hücre miktarını en aza indirecek cerrahi tedavi yapılır. Lenf nodu diseksiyonu gerekliliği bildirilmemektedir (19,20). Olgunun yaşına bakılarak ovaryumları koruyucu cerrahi önerilmemektedir. Çünkü erken evre ESS' larda bile ovaryan metastaz oranı yüksektir. Ayrıca ESS 'ün steroid reseptör içermesinden dolayı kalan over dokularından sentezlenecek olan östrojen hormonunun tümör hücrelerini uyarabilme olasılığından dolayı rezidü tümörün nüks etme oranı yükselmektedir (8,20,21,22,23). Bu nedenle biz olgumuza myomektomiyi takiben total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi uyguladık. Bununla beraber low grade endometrial stromal sarkomlu olgularda tümör hücrelerinde progesteron reseptörleri bulunması nedeniyle progesteron tedavisi verilmesi tümör gelişimini regrese ettiği bildirilmektedir (15,23, 21,25). Biz olgumuzun tümör dokusunda yaptığımız incelemede östrojen reseptörlerini negatif, progesteron reseptörlerini pozitif olarak belirledik. Postoperatif eksternal radyoterapi veya kemoterapinin low grade ESS da tedavide yeri olmadığından olguya bu tür tedavi planlamadık(15, 20,24).

Low garde ESS un prognozu ise oldukça iyi olarak bildirilmektedir. 5 yıllık sağ kalım Low grade ESS lu olgularda %80-100 olarak bildirilmiştir (26).

Sonuç olarak şunu söyleyebiliriz ki toplumda çok nadir görülen ve prognozu kötü olan uterin sarkomları tanıyabilmek için şüpheli yaklaşım, çok yakın klinik izlem , anormal vajinal kanaması olan olgulara olgunun yaşına bakılmaksızın tanısal amaçlı fraksiyone uterin küretaj, hangi nedenle olursa olsun yapılan operasyon sonrası elde edilen dokuların histopatolojik tetkiki mutlaka yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lurain JR, Piver MS. Uterin sarcomas. Clinical features and management. In: Compleson M, Monaghan JM, Morrow CP. Tattersall MHN eds : Gynecologic Oncology. Fundamental principles and clinical practice. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992:827-840.
2. Olah KS, Dunn JA, Gee H. Leiomyosarcomas have a poorer prognosis than mixed mesodermal tumours when adjusting for known prognostic factors: the result of a retrospective study of a retrospective study of 423 cases of uterine sarcoma . Br J Obstet Gynecol 1992; 99:590-594.
3. Tinkler SD, Cowie VJ. Uterine sarcomas a review of the Edinburgh experience from 1974 to 1992. Brit J Radiol 1993; 66:998-1001.
4. Ober WB, Tovell HM. Mesenchymal sarcomas of the uterus . Am J Obstet Gynecol 1959;77:246-268.
5. Katz L, Merino MJ, Sakamoto H, Schwartz PE. Endometrial stromal sarkoma : A clinicopathologic study of 11 cases with determination of estrogen and progesterin receptor levels in three tumors. Gynecol Oncol 1987; 26:87.
6. Sutton GP, Stehman FB, Michael H, Young PCM, Ehrlich CE. Estrogen and progesterone receptors in gynecologic sarcomas. Obstet Gynecol 1986;68:709.
7. Lantta M, Karkkainen J, Wahlstrom T, Widholm O. Estradiol and progesterone receptors in gynecologic sarcomas. Acta Obstet Gynecol Scand 1984;63:505.
8. Zaloudek C, Hendrickson. M. Mesenchymal Tumors of the uterus. In: Kurman. R. Ed. Pathology of the female genital tract. 5th ed. New York: Springer, 2001:586.
9. Koss L. G , Spiro R.H, Brunschwig A. Endometrial stromal sarcoma. Surg.Gynecol. Obstet. 1985;121:531-537.
10. Wheelock J.B, Krebs H. B, Schneider V, Copleud D. Uterin sarcoma :Analysis of prognostic variables in 71 cases. Am. J. Obstet Gynecol 1985;151:1016-1022.
11. Echt G, Jepson J, Steel J, Langholz B, Luxton G, Hernandez W, et al . Treatment of uterine sarcomas. Cancer 1990;66:35-39
12. Doolan J. Endometrial sarcoma in a 14-year old girl. Am J Obstet Gynecol 1969;103:909.
13. Bellone F, Nicolo G, Remorgida V. A case of sarcoma originating from the endometrial stroma in 16 year old girl. Adolesc. Pediatr. Gynecol.1990;3:212-216.
14. Benjamine R, Alex Y, Ilana C, Yoram G. Uterine Sarcoma In The South Of Israel: Study Of 36 Cases. Journal of Surgical Oncology.1997;64:55-62 .
15. Mansi J, Ramachandra S, Wiltshaw E, Fisher C. Endometrial stromal sarcomas. Gynecol Oncol 1990;36:113-118.
16. Larson B, Silfversward C, Nilsson B, Pettersson F. Endometrial stromal sarkoma of the uterus. Acilincal and histopathological study. The radiumhemmet series 1936-1981. Eur J Obstet Gynecol Reprod. Biol.1990;35:239-249.
17. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma . Obstet Gynecol 1994;83:414-418 .
18. Cacciatore B, Lehtovirta P, Wahlstrom T, Ylostalo P. Ultrasound findings in uterine mixed müllerian sarcomas and endometrial stromal sarcomas. Gynecol Oncol 1989;35:290.
19. Taina E, Maenpaa J, Erkkola R, Ikhala J, Soderstrom O, Viitanen A. Endometrial stromal sarcoma . A report of nine cases. Gynecol Oncol. 1989;32:156-162 .
20. Berchuck A, Rubin S.C, Hoskins W.J, Saigo P.E, Pierce V.K. Lewis J.L. Treatment of endometrial stromal tomors . GynecolOncol 1990;36:60-65 .
21. Altaras MM, Jaffe R, Cohen I. Role of prolonged excessive estrogen stimulation in the pathogenesis of endometrial sarcomas: two cases and a review of the literature. Gynecol Oncol .1990;38:273-277.
22. Wade K, Quinn MA, Hommond I. Uterine sarcoma: Steroid receptors and response to hormonal therapy. Gynecol Oncol. 1990;39:364-367.
23. Sutton GP, Stehman FB, Michael H, Young PCM, Ehrlich CE. Estrogen and progesterone receptors in uterine sarcomas. Obstet Gynecol. 1986;68:709-714 .
24. Katz L, Merino M, Sakamoto H, Schwarz PE. Endometrial stromal sarcoma: A clinicopathologic study of 11 cases with determination of estrogen and progesterone receptor levels in three tumors. Gynecol Oncol. 1987;26:87-97.
25. Scribner DR, Walker JL. Low grade endometrial stromal sarcoma preoperative treatment with depo-luprom and megace. Gynecol Oncol. 1998;71:458-460 .
26. Melilli GA, Di Vagno G, Di Gesu A, Cormio G, Cazolla A, Di Gesu G. et al. Sarcoma of the endometrial stroma. Minerva Ginecol .1988; 50:523-526.

Retroperitoneal Leiomyom: Olgu sunumu

Ramazan ÖZYURT*, Serpi ÖZEN*, Güler ATEŞER*, Burak BAHADIR**, Birtan BORAN*

*SSK İstanbul Eğitim Hastanesi 1. Kadın Doğum Servisi

**SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Patoloji Bölümü

Yazışma adresi: Dr. Ramazan Özyurt, Emlak Kredi Blokları, D3 Blok, D: 29, Neslişah mah, Fatih, İstanbul

Tel: 0212-5884400-1487

e-mail: atasagun01@hotmail.com

ÖZET

SUMMARY

Bir retroperitoneal düz kas tümörü eğer genital organlar veya peritonun dışındaki yapılarla ilişkili değilse primer olarak kabul edilmelidir. Geçmişte, otoamputasyona uğramış uterin leiomyomlar olarak değerlendirilen retroperitoneal leiomyomlar, artık hormona duyarlı düz kas hücrelerinden gelişen yumuşak doku lezyonları olarak kabul edilmektedir.

Bazı otörler, 5 cm'den daha büyük bir retroperitoneal düz kas tümörünü tanımlamak için leiomyom teriminin kullanılmasının oldukça şüpheli bir durum olduğunu; çünkü bu bölgenin verilen ölçüden büyük selim görünüşlü tümörlerinin rekürrens ve yayılım gösterebileceğini söylemektedir. Bazı otörler ise tümör büyüklüğü, sellülerite, atipi ve nekrozun bir dereceye kadar malignite ile korelasyon gösterdiğini kabul etmekle birlikte, mitoz indeksinin eldeki en güvenilir parametre olduğunu belirtmektedirler.

Bizim olgumuz 10 x 8x 8 cm boyutlarında retroperitoneal düz kas tümörüdür. Mitotik aktivitesi ve atipisi olmadığından selim leiomyom kabul ettiğimiz olgumuzu, bu olguların malign karakter taşıyabileceğine ve değerlendirilmelerindeki kriterlere dikkat çekmek için yayınlamaya karar verdik.

Anahtar Kelime: Retroperitoneal leiomyom, mitoz index

Retroperitoneal leiomyoma: A case report

A retroperitoneal smooth muscle tumor must be accepted as prime if it is not related with genital organs or other organs out of peritoneum. Retroperitoneal leiomyomas were considered as autoamputated. In past, uterine leiomyomas are accepted as soft tissue lesions those developed from hormone sensitive smooth muscle cells, but this opinion is not acceptable today.

Some authorities say that it is a suspicious situation to use the term leiomyoma for the retroperitoneal smooth muscle tumor greater than 5 cm. Because the benign characteristic tumors more than this size of this part can show recurrence and metastasis. Some other authorities accept that the size of the tumor, cellularity, atypia, and necrosis may show correlation with the malignity up to a degree and they mention that the mitosis index is the most appreciated parameter that we have.

Our case is a retroperitoneal smooth muscle tumor about 8x10 cm sizes and we accepted this case as benign leiomyoma. Because it has no mitotic activity and atypia. These cases may show malign characteristics and we wanted to take attention for the criteria of their evaluation, so that we decided to report it.

Key words: Retroperitoneal leiomyom, mitotic index.

OLGU SUNUMU

35 yaşında, (G:3; P:3) sol inguinal bölgede ele gelen kitle şikayeti bulunan hasta SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvurdu. Hastanın vajinal tuşe muayenesinde normal cesametteki uterusunda fundusa yerleşmiş 2x1x1 cm boyutlarında myom tespit edildi. Sol adneks lokalizasyonunda, öncelikle subseröz myom olduğu düşünülen 10x8x8 cm ölçüsünde kitle mevcuttu. Yapılan ultrasonografik incelemede,

uterus 86x80x80 mm boyutunda ve fundusa yerleşik 20x18x20 mm ölçülerinde myom izlendi. Endometrial eko kalınlığı 4.2 mm olarak ölçüldü (RİA +). Douglas'ta sol adneks lokalizasyonunda uterusu yapışık görüntüde 10x8 cm'lik subseröz myom mevcuttu. Overler doğal görünümde olup, serbest sıvı saptanmadı. Alt batin BT incelemesinde, pelvis sol paramedian bölgede, uterus serozası ile ilişkili, rektosigmoid kolonun sağa doğru deplase

olmasına yol açan 10x8x8 cm boyutunda düzenli konturlu, solid karakterde lezyon izlendi ve subseröz myom olabileceği düşünüldü. Laboratuvar incelemelerinde hemogram, TIT, kreatinin, elektrolitler normal düzeylerde bulundu. Serum marker'ları normal sınırlardaydı (CEA: 1,35-AFP:2,62 - CA-125: 10,76 - Ca 19-9: 19,63 - Ca 15-3:21,6).

Cerrahi eksplorasyonda Douglas arkasında, retroperitoneal aralıkta, semi-solid kıvamlı 10x8x8 cm boyutunda iyi sınırlı bir kitle varlığı gözlemlendi. Kitleye ait pedikül görülmedi. Üretere komşuluğu bulunan kitle, çevre dokulardan serbestleştirilerek çıkarıldı. Uterus fundusundaki 2x1 cm'lik myom ayrıca ekstirpe edildi.

Patolojik değerlendirmede, makroskopik olarak kapsüllü olan kitlenin kesitleri, gri-beyaz renkli fokal alanlarda jelatinöz görünümdeydi. Mikroskopik incelemede, ödemli hiposelüler alanların yanı sıra, geniş alanlarda damardan zengin bağ dokusuyla ayrılmış, birbirini kesen demetler oluşturan eozinofilik stoplazmalı, künt uçlu-veziküler nüveli işsi hücreler görüldü. Mitoz, atipi, nekroz ve belirgin pleomorfizm izlenmedi. Yapılan immunhistokimyasal boyalar sonucunda düz kas aktin leiomyomu destekleyecek şekilde diffuz pozitif bulundu.

TARTIŞMA

Uterin leiomyomlar diğer solid pelvik kitlelerden USG yardımıyla kolaylıkla ayırt edilebilmektedir. Biz olgumuzda USG ile tanımlayamadığımız kitleyi, BT aracılığıyla değerlendirmeye çalıştık. Ancak, retrospektif olarak bakıldığında BT ile istenilen sonuca ulaşamadık. Bu açıdan bakıldığında bir sonraki aşamanın MR olması gerektiği düşüncesindeyiz. Yapılan çalışmalara göre, USG ile tanımlanamayan pelvik kitlelerin değerlendirilmesinde MR'ın diagnostik yararlılığı kanıtlanmıştır (1). Leiomyoma ait tanısız MR kriterleri belirlenmiş ve bu kriterlere uygun yapılan 19 olgulu bir çalışmada, MR ile 12 spesifik leiomyom tanısı verilmiştir (2). Eksploratif laparotomi ve patolojik değerlendirme ise kesin sonucu vermektedir.

Patolojik değerlendirme açısından, retroperitoneal leiomyomlar iyi differansiye, selim sitolojik görünümde, mitoz, pleomorfizm, nükleer atipi ve tümör nekrozu izlenmeyen tümörlerdir. Belirgin eozinofilik stoplazmalı, nüveleri veziküler ve künt uçlu, fasiküller yapan hücrelerde aktin ve desmin pozitifdir. Dejeneratif ve regresif değişiklikler siktir.

Bir retroperitoneal düz kas tümörü eğer genital organlar veya retroperitonun dışındaki yapılarla ilişkili değilse primer olarak kabul edilmelidir. Geçmişte otoamputasyona uğramış uterin leiomyomlar olarak değerlendirilen retroperitoneal leiomyomların artık hormona duyarlı düz kas hücrelerinden gelişen yumuşak doku lezyonları olarak kabul edilmektedir.

Myomların retroperitoneal yerleşimi çok nadirdir. Unilateral uretral obstruksiyona yol açan Retroperitoneal miyom vakaları rapor edilmiştir (7,10). Ancak bu tür miyomların büyük bir kısmı asemptomatik olup rutin jinekolojik girişimler sırasında tesadüfen fark edilip rapor edilirler (8). Büyük boyutlara ulaşabilen bir retroperitoneal miyom adenopati,inguinal herni ile karışabilir (9).

Elde edinilebilen kayıtlar, 10 büyük büyütm alanında 5 veya daha fazla mitoz içeren retroperitoneal düz kas tümörlerinin sitolojik özelliklerine bakılmaksızın habis olarak değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadırlar (3,4).

Bazı otoriteler, 5 cm'den büyük bir retroperitoneal düz kas tümörünü tanımlamak için leiomyom teriminin kullanılması oldukça şüpheli bir durum olduğunu; çünkü bu bölgenin verilen ölçüden büyük selim görünüşlü tümörlerinin rekürrens ve yayılım gösterebileceğini söylemektedirler (5). Bu otoritelere göre, selim histoloji ile birlikte, 10 büyük büyütm alanında 1-4 mitoz görülen ve mitotik olarak inaktif olsalar bile 5 cm'den büyük olan düz kas tümörleri malignit e potansiyeli belirsiz düz kas tümörü olarak tanımlanmalıdır. 5 veya daha fazla mitoz sayısı veya mitotik indeksi ne olursa olsun pleomorfizm, tümör nekrozu veya nükleer atipi özelliklerinden herhangi birinin bulunması ise leiomyosarkom lehinedir. Bu sınıflamanın doğal bir sonucu olarak, geriye kalan hiç mitoz izlenmeyen ve 5 cm'den küçük <olan selim histolojik görünümdeki tümörler ise leiomyom grubunu oluşturmaktadır.

Bir kısım otorite ise tümör büyüklüğü, selülerite, atipi ve nekrozun bir dereceye kadar malignite ile korelasyon gösterdiğini kabul etmekle birlikte, mitoz indeksinin eldeki en güvenilir parametre olduğunu belirtmektedirler (6). Bu yaklaşıma göre 10 büyük büyütm alanında 5 veya daha fazla mitoz leiomyosarkom; 1-4 mitoz (özellikle tümör büyükse ve nekroz veya nükleer atipi varsa) potansiyel olarak malign şeklinde değerlendirilmektedir. Çok düşük mitoz sayısı (0-5/50 BBA) da eğer nükleer atipi varsa potansiyel olarak malign kabul edilmektedir. Mitotik olarak inaktif olanlara ise rahatlıkla leiomyom tanısı konulabilir.

SONUÇ

Yukarıda sözü edilen her iki görüş birlikte değerlendirildiğinde retroperitoneal leiomyom tanısında ortak paydanın mitotik inaktivite (0 mitoz) olduğu, ancak mitotik inaktivitenin ilk görüşe göre tümör büyüklüğü ile desteklenmesi gerektiği (<5 cm) ; diğerine göre ise tek başına yeterli sayılabileceği ortaya çıkmaktadır.

Retroperitoneal leiomyomlar, MR yardımıyla spesifik olarak tanınabilirler. Tedavide kitlenin çıkarılması uygulanması gereken yöntemdir.

KAYNAKLAR

- (1): Abulafia O, Sherer DM. Ultrasonographic and magnetic resonance imaging findings of a large asymptomatic retroperitoneal pelvic leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173/1:228-230.
- (2): Weinreb JC, Barkoff ND, Megibow A, Deopolos R. The value of MR imaging in distinguishing leiomyomas from other solid pelvic masses when sonography is inadequate. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154: 295-9.
- (3): Ranchod M, Kempson RL. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneum: a pathologic analysis of 100 cases. *Cancer* 1997;39:255-62.
- (4): Shmookler BM, Lauer DH. Retroperitoneal leiomyosarcoma. A clinicopathologic analysis of 36 cases. *Am J Surg Pathol* 1983;7:269-80.
- (5): Kempson RL, Fletcher CDM, Evans HL, Hendrickson MR, Sibley RK. *Tumors of the Soft Tissues*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology;2001. Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Fascicle 30
- (6): Weiss SW, Goldblum JR. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. St Louis: Mosby, Inc.;2001
- (7): Zaitoon MM. Retroperitoneal parasitic leiomyoma causing unilateral ureteral obstruction. *J Urol* 1986;135:130-1.
- (8): Ovadia Abulafia MD. *AM J Obstet Gynaecol* 1995;173:228-30.
- (9): Warshauer DM; Mandel SR. *Clin Imaging Uterin leiomyom* 1999 Nov-Dec; 23(6) :375-6
- (10): Gallimore FM, Booker A. *Aust N Z J Uterin leiomyom Obstet Gynaecol* 2000 Aug ; 40(3): 352-3

ÇOCUK KLİNİKLERİ



Çocukluk Çağı Pnömonilerinde Mycoplasma Pneumoniae'nin Rolü

Özlem Arslan Ünlütürk*, Meral İnalhan **, Özlem Temel***, Müjgan Oral****, Hasan Ünlütürk***, Neslihan Sipahier *, Savaş İnan*****

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Bölümü

*Asistan, **Şef muavini, ***Uzman doktor, ****Başasistan, *****Klinik Şefi

Yazışma Adresi : Dr Özlem Arslan Ünlütürk. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Bölümü Üsküdar/İstanbul Tel:3910680

ÖZET

Mycoplasma Pneumoniae okul çağı çocukları ve genç erişkinlerin solunum yolu enfeksiyonlarında primer etkenidir. klinik olarak önemli hastalıklar 3-4 yaş altı çocuklarda enderken, peak insidans 5-15 yaş arasında oluşmaktadır. *Mycoplasma* neden olduğu hastalıklar genellikle hafif seyirli olup hospitalizasyon seyrekdir. Çocukluk çağında *Mycoplasma Pneumoniae* pnömonisinin insidansını belirlemek amacıyla pnömoni tanısı almış 246 çocukta Latex Aglutinasyon yöntemiyle *Mycoplasma* IgM Antikor'u bakıldı. 5-15 yaş arası ayaktan tedavi edilen grupta, hospitalize edilerek tedavi edilenlere göre, *Mycoplasma* IgM (+)'lik oranı anlamlı yüksek bulundu. 5 yaşından küçük çocuklarda *Mycoplasma Pneumoniae* pnömonisi tespit edilmedi.

Anahtar Kelimeler: Pnömoni, *Mycoplasma Pneumoniae*, çocuklar

SUMMARY

The role of mycoplasma pneumoniae in childhood pneumoniae

Mycoplasma Pneumoniae is a major cause of respiratory infection in school-aged children and young adults. Clinically significant disease is unusual before the age of 3 to 4 year, the peak incidence occurs from 5 to 15 years. *Mycoplasma* illnesses are mild and hospitalization is infrequent. In order to evaluate the incidence of *Mycoplasma Pneumoniae* pneumonia in children we evaluated the *Mycoplasma* IgM antibody in 246 pediatric patient diagnosed pneumonia by the method of Latex Agglutination. We found the positiveness of *Mycoplasma* IgM antibodies in the hospitalized children aged 5 to 15 years less than the ones who are not hospitalized. We didn't find *Mycoplasma Pneumoniae* pneumonia in the children who are younger than 5 years.

Key words: Pneumonia, *Mycoplasma Pneumoniae*, children

GİRİŞ

Mycoplasma Pneumoniae pnömonisi en sık atipik pnömoni yapan etkindir. Yaş ilerledikçe *mycoplasma* pnömonisi insidansı artmaktadır. 5 yaşından küçük çocuklarda pnömoninin nadir nedenlerinden birisiyken, okul çağındaki çocuklar ve genç erişkinlerdeki önde gelen pnömoni nedenlerindedir.

Solunum yollarında *M. pneumoniae* içeren tüm hastaların sadece %3-10'unun pnömoni tablosu gösterdiği tahmin edilmesine rağmen, genel popülasyonda tüm pnömonilerin %30 kadarının *M. pneumoniae* tarafından oluştuğu bilinmektedir. Aile içinde

çocuklar arasında ise enfeksiyon hızı %100'e yakındır.

Çalışmamızda hastanemizde pnömoni nedeniyle (2001 Ocak - 2002 Nisan tarihleri arasında) tedavi gören 246 çocukta *M. pneumoniae* insidansı araştırdık. Bu amaçla *M. pneumoniae*'ya konvelesan dönemde tanı koyduran spesifik IgM ve IgG antikor yükselmesini erken, hızlı ve kolay bir şekilde tanıyabilecek, uygun tedaviye zamanında yönlendirmeyi sağlayacak, özel bir test olan Latex Aglutinasyon testini uyguladık.

MATERYAL VE METOD

Araştırmamızda 2001-2002 tarihleri arasında pnömoni tanısı almış 246 hasta incelendi. Tümüne M. pneumoniae Latex Aglutinasyon testi uygulandı. Latex Aglutinasyon Testi (Meristar TM-MP) M.

Pneumonia'ya özel, serumda oluşan IgG ve IgM antikorları kalitatif olarak gösteren bir testtir.

Latex aglutinasyon testi, Latex partiküllerine bağlanan spesifik M. pneumoniae hücre membranı antijenlerini kullanır. Kısa sürede cevap alınabilen bu kalitatif test, serum örneklerinde M. pneumoniae'ya karşı oluşan antikorları belirlerken, özel laboratuvar tekniklerine gereksinim duymadan, rutin kullanılan kompleman fiksasyon gibi metodlardan üstün sonuç vermektedir (9). Test reaksiyonları: **1-Pozitif test sonucu:** Hasta serumunun konduğu test bölümünde herhangi bir derecede aglutinasyon gözlemlenirse, M. pneumoniae antikorları (+) şeklinde değerlendirilmelidir.

2-Negatif test sonucu: Kontrol bölümünde hasta serumu ile hiçbir aglutinasyon belirtisi gözlemlenmez ise hasta serumunun M. pneumoniae antikorları içermediği rapor edilmelidir.

Klinik olarak aktif M. pneumoniae enfeksiyonu olan hastalar tipik olarak M. pneumoniae antikorları oluşturarak test sonuçlarını pozitif olarak verirler.

Antikor düzeyleri enfeksiyon sonrası uzun süreler yüksek kalır. Tek bir sefer alınan (+) test sonucu daha önce geçirilmiş M. pneumoniae enfeksiyonları da gösterir. Antinükleer veya romatoid faktör pozitif ise yalancı pozitiflikler görülebilir.

Klinik çalışmalar: Latex aglutinasyon testi kompleman fiksasyon testi ile karşılaştırmalı çalışıldığında özellikle sensitivite açısından üstün sonuçlar vermiştir.

Verilerin spesifitesi: adenovirus, Influenza A, RSV, Toxoplasma antikorları latex aglutinasyon testinde negatif sonuç vermektedir. Bu testte spesiflik oranı %77, duyarlılık %96 ve kompleman fiksasyon testi ile uyum %97'dir. ELISA testi ile de uygunluğu yüksektir.

İstatistiksel İncelemeler: Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel

metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Tablo 1:
Cinsiyetlere göre grupların dağılımı

	Cinsiyet		P
	Erkek	Kadın	
Ayaktan tedavi edilen	44 (% 45,4)	53 (% 54,6)	0,969 >0,05
Hospitalize edilerek tedavi edilen	47 (% 47,0)	53 (% 53,0)	
5 yaş altı grup	23 (% 46,9)	26 (% 53,1)	

BULGULAR

M. pneumoniae enfeksiyonlarının çocukluk çağı pnömoni etyolojisindeki rolünü belirlemek amacıyla yaptığımız bu çalışmada hastanemizde pnömoni tanısı almış 246 olguda Latex Aglutinasyon yöntemiyle Mycoplasma IgM antikor'u bakılmıştır. 100 olgu, 5-15 yaş arasında olup hospitalize edilerek tedavi gören grup, 97 olgu, 5-15 yaş oranında olup ayaktan tedavi edilen grup, 49 olgu ise 5 yaşın altında olup pnömoni tanısı almış grubu oluşturmaktadır.

Grupların cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yok idi (Tablo1).

Pnömoni klinik tanısı çocuklarda akut üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben veya aniden ateş yükselmesi, taşipne, öksürük kriterleri göz önüne alınarak konulmuştur. Şikayetler ele alındığında M. pneumoniae pnömonisi alan hastalarda öksürük %95, ateş %70, nefes darlığı %50, hırıltı %5, halsizlik %15, terleme %5, karın ağrısı %5 oranlarında sıklık sırasıyla takip etmişlerdir. Olguların tümünde çekilen akciğer grafilerinde

Tablo 2:
Mycoplasma IgM durumuna göre 5 yaş üstü hastaların dağılımı

	Mycoplasma IgM(+)	Mycoplasma IgM (-)	P
Ayaktan tedavi edilen	21 (% 21,6)	76 (% 78,4)	0,013
Hospitalize edilerek tedavi edilen	9 (% 9,0)	91 (% 91,0)	

pnömonik infiltrasyon alanları saptanmıştır. Toplam 246 olgunun 30'unda, *M. pneumoniae* antikor (+) saptanmıştır (%12,19).

5 yaş üstünde yatarak tedavi edilen 100 hastanın 9'unda (+)lik saptanmıştır. (%9,0). 5 yaş üstünde ayakta tedavi edilen 97 hastanın 21'inde

Tablo 3:
Mycoplasma IgM durumuna göre 5 yaş üstü ile 5 yaş altındaki hastaların dağılımı

	Mycoplasma IgM		P
	(+)	(-)	
Ayaktan + Yatan (5 yaş üzeri)	30 (% 15,2)	167 (%84,4)	0,004
5 yaşın altı grup	0	49 (% 100)	<0,01

Mycoplasma (+) liği görülmüştür (%21,6) (Tablo 2). 5 yaş altında yatarak veya ayakta tedavi edilen toplam 49 hastanın hiç birinde *Mycoplasma IgM* (+) liği saptanmamıştır.

5-15 yaş arasındaki toplam 197 olguda en yüksek oran 8 yaş grubunda bulunmuştur. 2. sırada ise 5 yaş grubu yer almıştır.

5-15 yaş arasında yatarak ve ayakta tedavi edilen hastalarda *Mycoplasma IgM* (+) liği açısından 5 yaş altına göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo3).

Cinsiyet dağılımına baktığımızda *Mycoplasma IgM* (+) olguların 13'ü erkek (%43,34), 17'si kız (%56,66) idi.

Yatan hastalardan *IgM* (+) saptanan olgulardan (9 hasta) 2'sinde lobar pnömoni, bu olgulardan 1'inde plevral efüzyon saptandı.

Ayaktan tedavi gören hastalardan *Mycoplasma IgM* (+) olgulardan (21 olgu), 2'sinde astım komponentinde mevcut idi. Bu 21 olgunun 2'si 8 ve 5 yaş olmak üzere kardeş idi. Alınan anamnezden aile içindeki diğer bireylerde de (anne ve babaanne) öksürük yakınması olduğu öğrenildi. Grupların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Cinsiyetler her 3 grupta da homojen dağılım göstermektedir (Tablo 1).

TARTIŞMA

M. pneumoniae 5-15 yaş arası çocuklarda sık pnömoni etkenlerinden biridir. Tedavi edilmediği

takdirde iki haftadan az bir klinik seyir gösterirken, öksürük aylarca sürebilir. Araştırmamızda olgu olarak yer alan hastaların yakınmaları ele alındığında öksürük %95 olguda saptanmıştır. Bunu ateş %70, nefes darlığı %50 sıklık sırasıyla izlemiştirler. Halsizlik, hırıltı, karın ağrısı, terleme %5 oranında gözlemlenmiştir. Bu bulgular, *Mycoplasma pneumoniae* pnömonisinde de bulgu olarak karşımıza çıkabilmesine rağmen hiçbir klinik olarak tanı koydurucu değildir. *M. pneumoniae* ile enfekte olan hastaların %10'undan azının tedavi kurumlarına başvurduğu dikkate alınırsa toplumda sık görülen bu etkenin genelde hafif semptomatoloji verdiği ortaya çıkmaktadır.

M. pneumoniae pnömonisi olan hastaların %75'inde oskültatuar bulgu olarak pnömoniyi belirleyen raller mevcuttur. Raller hastalığın başlangıcından iki haftaya kadar duyulur ve daha sonra kaybolurlar. Bazen hastalar göğüs radyografilerinin anormal bulgu vermesine karşı oksültasyon bulgusuna sahip olmayabilirler. Ancak bizim olgularımızın hepsi göğüs radyografisindeki patolojinin yanısıra oskültasyon bulgularına da sahiptiler.

Primer atipik pnömonin radyolojisi genelde değişkendir. Ancak çift taraflı, diffüz, retiküler infiltratlar sık görülen komponentlerdir. Tipik lobar pnömoni, alvolar konsolidasyon, interstisyel, hiler veya paratrakeal lenf nodülleri ve plevral efüzyon karşılaşılabilen patolojiler olarak literatürde (4) sayılırken bizim de olgularımız bu değişken radyolojik imajlara uygunluk göstermekteydi.

M. pneumoniae pnömonisi olan hastaların %50'sinde belirlenen farenjit veya nazofarenjit bulgularına çalışmamızda hastaların %10'unda tespit edilmiştir.

Sinüzit literatürde nadir görülen bir bulgu olarak değerlendirilirken, bizim olgularımızda saptanmamıştır. (11)

M. pneumoniae aynı zamanda astmatik bronşitte ve tekrarlayan wheezing'li astımı olan çocuklarda rölatif sıklık gösteren bir etkidir. Literatürde yapılan geniş kapsamlı çalışmalar (16,17) Wheezing'in çocukluk yaş gruplarında %40 oranında saptandığını göstermiştir. Olgularımızın %6,6'sında astmatik komponent saptanmıştır.

M. pneumoniae pnömonisi bazı olgularda ekzantem ve enantem bulguları ile birlikte görülebilir. Eritematöz ve makülopapüler döküntü gövde ve sırtta lokalize olurken en ciddi komplikasyonlar

eritema multiforme ve Stevens Johnson sendromudur. Sadece çocuk hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada Stevens ve arkadaşları(18) olguların %9'unda ekzantem saptamışlardır. Bizim çalışmamızda olgularda döküntüye rastlanmamıştır. M. pneumoniae enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %25'inde bulantı, kusma ve/veya diyare gösterilmiştir. Bizim olgularımızda ise karın ağrısı %5 oranında görüldü.

Torosentezde sıvı alınmayacak kadar küçük plevral efüzyonlar literatürde(15) M. pneumoniae ile %20 oranında görülme nispetiyle yayınlanmıştır. Olgularımızdan 1'inde (%3,3) matite ve radyolojik imaj plörezi varlığını düşündürmüştür.

Toplumdan edinilmiş çocukluk çağının pnömoni-lerinin etyolojisine yönelik yapılmış çalışmalardan Ramsey ve arkadaşlarının(1) 1986 yılında medyan yaşın 21 ay olduğu AB'de yaptıkları 20 ay süreli çalışmada etken olarak M. pneumoniae'yi %8 oranında saptamışlardır.

Turner ve arkadaşları (2) 1987 yılında ABD'de yaptıkları 98 olgudan oluşan 16 ay süreli çalışmada hastaların 59'u 2 yaşında küçük 39'u ise 2 yaşındaki ve daha büyük olgulardan oluşmaktaydı. Bu çalışmada Mycoplasma pneumoniae %0 oranında saptanmıştır.

Nohynek ve arkadaşları(6) tarafından 1991'de Finlandiya'da medyan yaşın 1,8 yaş olduğu 121 olgulu tüm hastaların hastaneye yatırıldığı çalışmada M. pneumoniae %9 oranında bulunmuştur.

1992 yılında Ruuskanen ve arkadaşlarının (12) Finlandiya'daki çalışmada ortalama yaşın 4,4 olduğu 50 olgu değerlendirilmiş ve oran %20 bulunmuştur.

Wubbel ve arkadaşların(13) 1999'da ABD'deki 106 olgunun 5 yaş altı olduğu 168 olguda M. pneumoniae'yi %7 oranında bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda 5 yaşın altındaki olgularda Mycoplasma pneumoniae'ye etken olarak rastlanmamıştır.

Ausina ve arkadaşlarının(3) İspanya'da yaptıkları ortalama yaşın 5 yaş olduğu 198 olgulu çalışmada etken olarak M. pneumoniae %40 oranında tespit edilmiştir. Bu hastaların %19-21'i hastaneye yatırılmıştır.

1997'de Gendrel ve arkadaşlarının (7) Fransa'da yaptığı çalışmada 104 olgunun ortalama yaşı 5,6

yaşı. Bu hastaların yarısı hastaneye yatırılarak tedavi görmüş olup oran %41 oranında tespit edilmiştir. M. pneumoniae pnömonisi olan hastaların çoğu ayaktan tedavi edilmekteydi.

Claesson ve arkadaşlarının(5) 1989'daki İsveç'te yaptıkları 336 olgulu çalışmada M. pneumoniae'yi %10 oranında tespit etmişlerdir. Hastaneye yatıranlar için medyan yaş 1, poliklinik hastalar için 5 olarak belirtilmiştir.

Heiskanen-Kosma ve arkadaşlarının(8) 1998'te Finladiyada'ki 105 olgunun <5yaş, 96 olgunun ≥ 5 yaş olduğu 201 olgulu çalışmada oran %22 olarak bulunmuştur.

1995'te Block(10) ve 1998'te Harris JA(13) tarafından ayaktan tedavi edilen hastaların alındığı geniş ölçekteki çalışmalarda vakaların hemen hemen yarısında C.pneumoniae yada M. pneumoniae saptanmıştır.

Biz hastanemizde yaptığımız çalışmada Mycoplasma pneumoniae pnömonisini 246 olgunun 30 unda (%12,19) saptadık. Bizim çalışmamızda yatan hastalar ve ayaktan tedavi edilen hastalar arasında anlamlı fark saptadık. Yatan hastalarda oran %9 ayaktan tedavi edilenlerde %21,6 olarak bulunmuştur.

SONUÇ

M. pneumoniae bağlı enfeksiyonların çok ağır klinik tablo ile seyretmediği, daha çok poliklinikten tedavi edilen pnömoni hastalarında karşımıza çıktığını görmekteyiz. Bu nedenle hastaneye yatması gerekmeyen hastalarda da pratik, kısa sürede sonuç veren Latex aglütinasyon testi ile etkenin belirlenmesinin ve etkene yönelik tedavinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Ramsey BW, Marcuse EK, Foy HM, et al. Use of bacterial antigen detection in the diagnosis of pediatric lower respiratory tract infections. *Pediatrics* 1986; 78: 1-9.
- 2- Turner RB, Lande AE, Chase P, Hilton N, Weinberg D. Pneumonia in pediatric outpatients: cause and clinical manifestations. *J. Pediatr* 1987; 194-200
- 3- Ausina U, Coll P, Sambeat M, Puig I, et al. Prospective study on the etiology of community-acquired pneumonia in children and adults in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7: 347-7.
- 4- Wallace AC. Clinical overview of typical Mycoplasma pneumoniae infections. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl 1): 32-6
- 5- Claesson BA, Trollfors B, Brolin I, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in children based on antibody responses to bacterial and viral antigens. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 856-62
- 6- Nohynek H, Eskola J, Laine E, et al. The causes of hospital-treated lower respiratory tract infection in children. *Am J Child*

1991; 145:618-22.

7- Gendrel D, Raymond J, Moulin F, et al. Etiology and response to antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia in French children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:388-91

8- Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, et al. Etiology of childhood pneumonia: Serological results of a prospective population-based study. *Pediatr Infect Dis S* 1998; 17:986-91.

9- Waris M, Toikka P, Saarinen T, et al. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* in children. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3155-9.

10- Block S, Hedrick J, Hammerschlag M, Cassel GH, Craft JC. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumoniae comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 471-7.

11- Cimolai N. *Mycoplasma pneumoniae*. *Respiratory Infection. Pediatrics in Review* 1998; 19: 327-31.

12- Ruuskanen O, Nohynek H, Ziegler T, et al. Pneumonia in childhood: etiology response to antimicrobial therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11:217-23.

13- Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatrics*

Infect Dis J 1999; 98-104

14- Harris JA, Kolokathis A, Campell M, Casel GH, Hammerschlag MR. Safety and efficiency of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics Infect Dis J* 1998; 17:865-71.

15- Fine NL, Smith LR, Sheedy Pf. Frequency of pleural effusions in mycoplasma and viral pneumonias. *N Engl J Med* 1970; 283: 790-3.

16- Foy HM. Infections caused by *Mycoplasma pneumoniae* and possible allergic state in different populations of patients. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl 1): 37-46.

17- Mertsola J, Ziegler I, Ruuskanen O, Vanto I. Recurrent wheezy bronchitis and viral respiratory infections. *Arch Dis Child* 1991; 66: 124-9.

18- Stevens D., Swift P.G.F., Johnston P.G.B., et al.: *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. *Arch Dis Child* 53: 38-42, 1978

Hastanemiz Çocuk Polikliniğine Başvuran Bebeklerde Anne Sütü İle Beslenmeye Etki Eden Faktörler

Müjgan Oral*Savaş İnan**Emine Kavas***Meral İnalhan****

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Bölümü

*Başasistan, ** Şef, ***Uzman doktor, ****Şef muavini

Yazışma Adresi:Dr. Müjgan Oral. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Bölümü
Üsküdar/ İstanbul
e-mail:Pedpolimed@yahoo.com
Tlf: 02164115454

ÖZET

SUMMARY

Amaç: Çalışmamızın amacı, hastanemiz çocuk polikliniğine başvuran çocuklarda doğumdan sonraki ilk bir yıl içinde beslenme hatalarını saptamak ve anne sütü ile beslenmeye etki eden faktörleri araştırmaktır.

Yöntem: Ocak – Temmuz 2002 tarihleri arasında hastanemiz çocuk polikliniğine başvuran, yaşları 0 – 12 ay arasında değişen 144 term bebek çalışmaya alındı. Her bebek için yaş, cinsiyet, doğum kilosuna, beslenme şekli, ek gıdaya başlama zamanı, anne yaşı, kilosuna, boyu, BMI'si (body mass indeksi= vücut kitle indeksi), annenin çalışıp çalışmadığı, sigara içimi, eğitim düzeyi, ailenin sosyoekonomik düzeyi, ailedeki çocuk sayısı verilerini içeren bir form doldurularak değerlendirme yapıldı.

Bulgular: 4 ayın altındaki bebeklerin 31'i (%38.8), 6 ay altındaki bebeklerin ise 45'i (%35.2) sadece anne sütü ile besleniyordu. 4 ayın altındaki bebeklerin %12,5'unun anne sütü yerine inek sütü, büsküvi, pirinç unu gibi besinlerle beslendiği görüldü. Beslenme şekilleri annenin BMI'den, eğitim düzeyinden, bebeğin cinsiyetinden, annenin çalışmasından ve ailenin ekonomik durumundan etkilenmemekteydi. Bebeklerin 87'inin (%60.4) ayına göre doğru şekilde beslendiği sonucuna varıldı. Eğitim düzeyi ile hatalı besleme arasında ters orantı vardı, ekonomik düzey ile hatalı besleme arasında anlamlı ilişki bulundu .

Sonuç: Polikliniklere başka nedenlerle başvuran eğitim almamış annelerin, emzirme danışmanlığı merkezlerine yönlendirilmesi, anne sütü ile beslenme oranını yükselteceği ve besleme hatalarını azaltacağı kamsındayız.

Anahtar kelimeler: Anne sütüyle beslenme, demografik özellikler.

The Factors which effect the breast feeding in the infants who were admitted to the children clinic

Objective: The objective of our study was to determine the nutrition error rate and research the factors which effect the nutrition in the infants who were admitted to the children clinic in our hospital within 1 year after birth.

Materials and Methods: The study included infants born 144 term aging from 0 to 12 months who have applied to the children clinic from January to July 2002. The study group made a prospective evaluation by filling in a form with data such as age, sex, weight at birth, how it has been fed, mother's age and weight and height, mother's BMI, whether the mother is working or not, smoking or not, level of education, the socioeconomical status of the family, number of children in the family.

Results: 38.8% of Infants younger than 4 months old and 35.2% of infants younger than 6 months old were having only breast feeding. 12.5% of infants younger than 4 months old were seen to be fed with nutrients such as cow milk, crackers, rice flour instead of breast feeding. Type of feeding was not being influenced by the BMI of the mother, her education level, her working or not, the sex of the infant, or the socioeconomical status of the family. It has been determined that 60.4% of the infants were being fed correctly at the correct month. There was no relation between education level and wrong feeding. Significant relationship has been determined between economical status and wrong feeding.

Conclusion: We believe that sending the uneducated mothers who visit the clinic for other reasons to the services which give education in breast feeding will increase the rate of breast feeding and decrease the errors in feeding.

Key words: Breast-feeding, demography.

GİRİŞ

Yapılan çalışma ve araştırmalarda anne sütünün önemi her geçen gün daha da vurgulanmaktadır. Bu amaçla hem ülkemizde, hem de diğer ülkelerde anne sütü ile beslenmeyi teşvik için yoğun eğitim programları sürdürülmektedir. Hastanemiz hasta çocuk polikliniğine başvuran annelerin çoğu bu eğitim programına katılmamışlardır. Çalışmamızın amacı eğitim almamış annelerde, anne sütü ile besleme oranı ve anne sütü ile beslenmeye ve besleme hatalarına etki eden sosyoekonomik faktörleri saptamaktır.

YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak-Temmuz 2002 tarihleri arasında Hastanemiz Çocuk Polikliniğine başvuran 12 ayını henüz doldurmamış bebeği olan 144 anne ile görüşüldü. Her bebek için yaş, cinsiyet, doğum kilosunu, o güne kadar ne şekilde beslendiği, anne yaşı, BMI (body mass indeksi= vücut kitle indeksi), annenin çalışıp çalışmadığı, sigara içimi, eğitim düzeyi, ailenin ekonomik düzeyi, ailedeki çocuk sayısı verilerini içeren bir form doldurarak değerlendirme yapıldı.

Anneler yaşlarına göre 26 yaşından küçük ve 26 yaş veya üzerinde olmak üzere iki gruba, eğitim durumlarına göre okur-yazar olmayanlar, ilköğretim mezunları, ortaokul ve lise veya yüksek öğretim mezunları olmak üzere 4 gruba, mesleklerine göre ise ev hanımı ve çalışanlar olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendi. Anneler günlük sigara içimlerine göre sigara içmeyenler, günde 5 adet altında içenler, günde 6 adet ve üstünde içenler olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Aile bir çocuklu ve iki veya daha fazla çocuklu olmak üzere iki gruba, sosyoekonomik durumuna göre ise düşük, orta ve yüksek olarak (< 200 milyon TL, 200-500 milyon TL, > 500 milyon TL aylık net gelir) 3 gruba ayrıldı. Bebekler beslenme şekillerine göre yalnız anne sütü alanlar, anne sütü ve formül süt alanlar, anne sütü ile beraber ek gıda alanlar ve sadece diğer besinlerle beslenenler şeklinde gruplandırılarak incelendi. Diğer besinler; anne sütü ve formül mamasının bulunmadığı koşullarda annelerin tercih ettiği bisküvi, arı mama, pirinç unu gibi ürünlerdi. Beslenmesi uygun besin ile zamanında ve doğru şekilde beslenenler birinci grup, beslenmesi içerik ve hazırlama tekniği açısından hatalı olanlar ikinci grup olarak kabul edildi. Hatalı beslenme mamayı sulandırma hatası ve 4 aydan önce ek besin başlayanlarda zamanlama hatası olarak değerlendirmeye alındı.

Beslenme şekilleri ve hataları ile anne eğitim düzeyi, anne BMI'i, ailenin aylık geliri, kardeş sayısı gibi faktörler arasında ilişki araştırıldı.

İstatistiksel analizler için SPSS/PC 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanıldı. Elde edilen veriler ki-kare testi ile değerlendirildi, P < 0.05 olanlar istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 144 bebekten 74'ü (%51.4) erkekti. Doğum ağırlığı ortalama 3100 ± 607 gr idi. Annelere ait veriler Tablo: 1'de özetlenmiştir. 4 ayın altındaki bebeklerin 31'i (%38.8), 6 ay altındaki bebeklerin ise 45'i (%35.2) sadece anne sütü ile besleniyordu. 4 ayın altındaki bebeklerin %12,5'unun anne sütü yerine inek sütü, bisküvi, pirinç unu gibi ek besinlerle beslendiği görüldü. Beslenme şekilleri annenin BMI'den, eğitim düzeyinden, bebeğin cinsiyetinden, annenin çalışmasından ve ailenin ekonomik durumundan

Tablo 1.

Annelere ait demografik özellikler (n= 144)

Demografik özellikler	Vaka sayısı	%
Anne yaşı < 26	133	92.4
> 26	6	7.6
Anne eğitimi Okur yazar olmayanlar	27	18.8
İlk öğrenim mezunu	82	56.9
Ortaöğretim	25	17.4
Yüksek öğretim mezunu	10	6.9
Anne sigara içimi İçmiyor	116	80.6
<5	16	11.1
>6	12	8.3
Anne mesleği Ev hanımı	138	95.8
Çalışan	6	4.2
Çocuk sayısı 1 çocuklu	53	36.8
≥ 2 çocuklu	91	63.2

etkilenmiyordu (p>0.05) Tablo:2. Bebeklerin 87'inin (%60.4) ayına göre doğru şekilde beslendiği sonucuna varıldı. Vakaların % 31.3'ünde zamanlama

Tablo 2:

Beslenme şekline etki eden faktörler (AS: Anne sütü).

	AS	AS+ Mama	AS+ Diğer	Diğer	
BMI 18-25	33 (%32.7)	34 (%33.7)	21 (%20.8)	13 (%12.9)	___: 1.06
> 26	13 (%30.2)	12 (%27.9)	12 (%27.9)	6 (%14)	p> 0.05
EĞİTİM					
Okuma Yazma Yok	7 (%15.7)	12 (%26.1)	5 (%15.2)	3 (%15.8)	___: 8.2
İlkokul	28 (%60.9)	21 (%45.7)	22 (%66.7)	11 (%57.9)	P>0.05
Ortaokul	9 (%19.6)	9 (%19.6)	5 (%15.2)	2 (%10.5)	
Lise-Üniversite	2 (%4.3)	4 (%8.7)	1 (%3)	3 (%15.8)	
AYLIK GELİR < 200 milyon	15 (%32.6)	10 (%23.3)	15 (%34.9)	4 (%9.3)	___: 9.6
200-500 milyon	25 (%29.2)	32 (%37.6)	16 (%18.8)	12 (%14.1)	p>0.05
> 500 milyon	6 (%4)	4 (%26.7)	2 (%13.3)	3 (%20)	
ANNE YAŞI < 26	43 (%32.3)	42 (%31.6)	30 (%22.6)	18 (%13.5)	___:0.40
> 26	3 (%27.3)	4 (%36.4)	3 (%27.3)	1 (%9.1)	P>0.05
BEBEĞİN YAŞI < 4 ay	31 (%38.8)	30 (%37.5)	9 (%11.3)	10 (%12.5)	___:15.1
> 4 ay	15 (%23.4)	16 (%25)	24 (%37.5)	9 (%14.1)	P<0.05
ANNENİN İŞİ Ev Hanımı	45 (%32.6)	43 (%31.2)	33 (%23.9)	17 (%12.3)	___: 4.45
Çalışan	1 (%16.7)	3 (%50)		2 (%33.3)	p>0.05
ANNE.SIGARA İÇİMİ İçmiyor	40 (%34.5)	32 (%27.6)	27 (%23.3)	17 (%14.7)	___:6.42
< 5	3 (%18.8)	9 (%56.3)	3 (%18.8)	1 (%6.3)	P>0.05
>6	3 (%25)	5 (%41.7)	3 (%25)	1 (%8.3)	
CİNSİYET Erkek	23 (%31.1)	21 (%28.4)	19 (%25.7)	11 (%14.9)	___: 1.46
Kız	23 (%32.9)	25 (%35.7)	14 (%20)	8 (%11.4)	P>0.05

hatası, % 8.3'ünde ise sulandırma hatası olduğu tespit edildi. Eğitim düzeyi ile hatalı besleme

arasında ters ilişki saptandı ($p<0.05$). Okur yazar olmayanların %12.6'ı hatasız beslerken, %28.1'i hatalı beslemekteydi. Ekonomik düzey ile hatalı besleme arasında anlamlı ilişki bulundu ($p<0.05$). Ailede çocuk sayısı, çocuğun cinsiyeti ve annenin çalışmasının hatalı besleme üzerine etkisi yoktu ($p>0.05$) (Tablo:3).

Tablo 3:
Hatalı beslemeye etki eden faktörler.

	Hatasız	Hatalı	P
ÇOCUK SAYISI			
1 Kardeş	30(%34,5)	23 (%40,4)	
2 den Fazla	57(%65,5)	34 (%59,6)	0.05
EĞİTİM			
Okuma-Yazma yok	11(%12,6)	16 (%28,1)	
İlkokul	49(%56,3)	33 (%57,9)	
Ortaokul	20 (%23)	5 (%8,8)	
Lise-Üniversite	7 (%8)	3 (%5,3)	0,05
AYLIK GELİR			
< 200 Milyon TL	19(%21,8)	25 (%43,9)	
200-500 Milyon TL	18(%20,5)	27 (%47,4)	
> 500 Milyon TL	58(%66,7)	5 (%8,8)	0.05
ANNENİN İŞİ			
Ev Hanımı	84(%96,6)	54 (% 94,7)	
Çalışan	3 (%3,4)	3 (%5,3)	0.05
CİNSİYET			
Kız	45(%51,7)	25 (%43,9)	
Erkek	42(48,3)	32 (%56,1)	0.05

TARTIŞMA

Çalışmamızda 4 ay süre ile yalnız anne sütü ile besleme oranı %38.8 bulunmuştur. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda %14.6 (1), %41 (2), %51.9 (3) oranında çocuğun 4 aylık olana kadar sadece anne sütü aldığı saptanmıştır. Beyazova ve arkadaşlarının çalışmasındaki hastalar kırsal bölgeyi yansıtıyordu, anne sütü eğitim ve emzirme danışmanlığı almamıştı (1). Diğer çalışmalarda; doğumu izleyen ilk 10 gün içinde başvuran ve dört aylık olana kadar düzenli kontrole getirilen bebeklerin annelerine emzirme danışmanlığı hizmeti verilmişti ve aylık sağlık kontrolleri esnasında tüm annelere anne sütü ile beslemeyi teşvik eden eğitim verilmişti (2,3). Doğum sonrası eğitim alan annelerin daha uzun süre anne sütü verdiklerini saptanmıştır(4). Üçüncü ayda sadece anne sütü verme oranını % 47.6 saptanmış ve bu oranın eğitimle yükselebileceği görüşünü öne sürülmüştür (5).

Bizim çalışmamızda hastalarımız anne sütü ile beslemeyi teşvik eden eğitim almamışlardı. Beyazova ve arkadaşlarının çalışmasına göre, oranın daha yüksek olması hastalarımızın yaşadıkları sosyal çevre ve aile yapısının farklılığına bağlı

olduğunu düşünmekteyiz. Düzenli eğitim ile bu oranın daha da yükseleceği kanısındayız.

Çalışmamızda anne sütü ile beslenmeye etki eden faktörleri araştırdığımızda annenin BMI'si, eğitim düzeyi, bebeğin cinsiyeti, annenin çalışması ve ailenin ekonomik durumu ile beslenme şekli arasında ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). Taşdelen ve arkadaşları annenin öğrenim durumu ile ilişki saptamazken, anne yaşı, çocuk sayısı ve erkek cinsiyet ile anlamlı ilişki tespit etmişlerdir ve erkek çocuklarına daha uzun süre anne sütü verilmesini ise toplumumuz için geleneksel bir davranış şekli olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (3). Çalışmamızda Howie ve arkadaşlarının (6) çalışmasında olduğu gibi erkek cinsiyet ile anne sütü verme süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Taşdelen ve arkadaşlarının çalışması 5 yıl önceyi yansıtmaktadır. Bu farkın ya zaman içerisinde geleneklerin değişmesinden kaynaklandığı, ya da raslantısal olabileceği kanısındayız.

Olgularımızın %39.6'ında besleme hatası tespit edildi. Eğitim ve ekonomik düzey yükseldikçe hatalı besleme oranı azalmaktadır. Diğer çalışmalarda anne sütü ile beslenme oranı ve buna etki eden faktörler incelenirken, süt çocukluğu döneminde annelerin bebeklerini beslerken yaptıkları hatalar irdelenmemiştir. Çalışmamızda annelerin %31.3'ünün 4'üncü aydan önce pirinç unu, bisküvi, yemek suyu gibi ek besinlere başladığı saptandı. İlk bir yıl içindeki beslenme hataları ve bebeğin büyüme-gelişim üzerine etkisini araştıran daha ileri çalışmaların yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak, çocuk polikliniğine başvuran 0-12 aylık hastaların annelerine, anne sütü ile beslenmeyi özendirici ve destekleyici eğitim yanısıra ek besinlere başlama zamanı ve şekli ile ilgili bilgi yeterince verilirse; anne sütü verme oranının daha da artacağı ve besleme hatalarının azalacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Beyazova U, Tüysüz B, Benli D. Türkiyenin bir kırsal bölgesinde genç annelerde emzirme alışkanlıkları. *Istanbul Çocuk Kliniği Dergisi* 1993; 28: 166-170
2. Alikışifoğlu M, Türkçü T, Arvas A, Gür E, Erginöz E. Anne sütü ile beslenmeye etki eden faktörler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2000; 43: 239-246.
3. Taşdelen E, Kulak K, Arvas A ve ark. Anne sütü ile beslenmeye etki eden faktörler. *Istanbul Tıp Fakültesi Mecmuası* 1997; 60: 450-453.
4. Kültürsay N, Şen A, Kurugöl Z ve ark. Anne sütü ile beslenmeye etki eden faktörler:Eğitimle yalnız anne sütü verme süresinin uzatılması. *Istanbul Çocuk Kliniği Dergisi* 1993; 28: 30-35.
5. Essek C, Smale P, Geddis D. Breast feeding rates in New Zealand in the first 6 months and the reasons for stopping. *N Z Med J* 1995; 108 : 355-357.
6. Howie, P. W., Forsyth, J. S., Orgstan. S. A., Clark. A., Florey, C. V.: Protective effect of breast feeding against infections. *BMJ* .1990; 300: 11- 16

Çocukluk Çağında Akut Otitis Media Ve Efüzyonlu Otitis Media : Derleme

Savaş İnan* Müjgan Oral**

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Bölümü

* Klinik şefi, Başasistan**,

Yazışma Adresi:Dr. Müjgan Oral. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Bölümü
Üsküdar/ İstanbul

ÖZET

Çocuklarda en yaygın bakteriyel enfeksiyon olan otitis media'yı güncel literatürlerin ışığı altında derledik. Antibiyotiklere dirençli bakterilerin gelişmesi nedeniyle yeni tedavi yaklaşımlarını sunduk.

OM tedavisinde sağ duyulu antibiyotik kullanımı için, AOM veya EOM olarak sınıflandırılmalıdır. Vakaların çoğunda, EOM 3 ay içinde spontan olarak iyileşir. 2 yaşından büyük, komplike olmayan AOM'lı hastalarda 5-7 günlük tedavi yeterli olabilir. AOM tedavisinden sonra gelişen EOM'da (3 aydan uzun sürmedikçe) yeniden antibiyotik tedavisine gerek yoktur. Analjezik ve antipiretikler semptomatik tedavide etkilidir. Meta-analiz EOM'da dekonjestanlar ve/veya antihistaminiklerin ve tek başına steroid tedavinin etkisiz olduğu tespit edilmiştir. İlave patoloji yok ise sadece EOM'da tonsillektomi tavsiye edilmez. 3 aydan uzun süren EOM'lı çocuklarda işitme testi yapılır. Antibiyotik profilaksisi yılda 4 veya 6 ayda 3'den fazla AOM atağı olan RAOM olgularda kullanılmalıdır. Ateş ve şiddetli ağrının 24-48 saatten uzun sürdüğü olgularda parasentez yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Akut otitis media; efüzyonlu otitis media; çocukluk çağı

SUMMARY

Childhood acute otitis media and otitis media with effusion

We have reviewed the most common bacterial infection in children which is otitis media. Summary review based on the current literatures. The emergence of antimicrobial-resistant bacteria requires reevaluation of the traditional management of this disease. Principles for judicious use of antimicrobials in the treatment of AOM; episodes of OM should be classified as AOM or OME. Antimicrobials are indicated for treatment of AOM; however, diagnosis requires documented middle ear effusion and signs or symptoms of acute local or systemic illness. Uncomplicated AOM may be treated with a 5- to 7-day course of antimicrobials in certain patients older than 2 years. Antimicrobials are not indicated for initial treatment of OME; treatment may be indicated if effusions persist for longer than 3 months. Persistent OME after therapy for AOM is expected and does not require re-treatment with antimicrobials. Antimicrobial prophylaxis should be reserved for control of recurrent AOM, defined by 3 or more distinct well-documented episodes per 6 months or 4 or more episodes in 12 months. Analgesics and antipyretics have a definite role in the symptomatic management of AOM. Decongestants and antihistamines do not appear to have efficiency either early or late in the acute process, although they may relieve coexistent nasal symptoms. Systemic steroids have no demonstrated role in the acute phase.

Key words: otitis media effusion, childhood

GİRİŞ

OM (otitis media) spesifik etiyoloji ve patogenezi içermeden sadece orta kulağın inflamasyonunu tanımlayan jenerik bir terimdir. AOM (Akut otitis media), RAOM (rekurrent akut otitis media), EOM (Efüzyonlu otitis media), KEOM (Kronik efüzyonlu otitis media), KSOM (kronik süperatif otitis media) OM terimi içine dahildir.

AOM; ani başlangıçlı ağrı, ateş, irritabilite, kusma, anoreksi gibi bulgulara sebep olan orta kulağın viral veya bakterial enfeksiyonudur. Orta kulakta infila-

masyon ve pürülan tipte efüzyon vardır.

RAOM son 6 ayda 3 kez veya 1 senede 4 kez AOM atağı geçirilmesidir.

EOM ile diğer orta kulak enfeksiyonları arasındaki farkı bilmek önemlidir. EOM; orta kulağın seröz veya mukoid nonpürülan efüzyonu ile karakterizedir. Kulakta dolgunluk hissi ve işitme kaybı vardır ama ateş ve ağrı olmaz. İşitme kaybı genelde hafiftir ve sıklıkla sadece odigram ile tespit edilir. 3 hafta ve 3 ay arası sürede sebat ederse subakut EOM, daha uzun ise kronik EOM olarak adlandırılır.

Patofizyoloji

AOM'nın gelişmesinde iki temel teori vardır. Klasik teoride asıl neden östaki tübünün disfonksiyonudur. Östaki tübünün 3 temel fonksiyonu vardır; orta kulak ile dış kulak arasında basıncı dengelemek, orta kulaktaki sekresyonun nazofarinkse akmasını sağlarken, nazofarinksteki sekresyonun geriye regürjitasyonuna engel olmaktır. Çocuklarda östaki borusu daha yatay ve kısadır ve nasofarenkse açıldığı yerde etrafında bol miktarda lenfoid follüküller sarmaktadır. Östaki borusunun allerji, üst solunum yolu enfeksiyonu (genellikle viral orjinli), adenoid hipertrofisi veya trauma gibi nedenlerle anatomik blokajı disfonksiyona yol açabilir. Östaki tüb disfonksiyonu devam ederse, orta kulaktaki mukozal hücrelerin içine nitrojen ve oksijenin absorpsiyon ve/veya diffüzyonu ile orta kulak içinde negatif basınç gelişir. Bu negatif basınç yeteri kadar uzun ve yeterli şiddette devam ederse mukozadan transudasyona yol açar, seröz mayi birikir. Bu özellikle steril efüzyondur. Bakterilerin proliferasyonu için uygun bir vasat olur ve AOM gelişir. Bir çok çalışmada AOM ve EOM'da aynı patolojik bakteriler üredüğinden bu klasik model doğru olmayabilir.

Yeni teoriler orta kulakta zaten mevcut bakterilere reaksiyon olarak inflamasyon gelişimini tanımlamışlardır. Gerçekten, Bluestone ve diğerleri OM'ya yatkın çocuklarda östaki tübüne reflüyü radyolojik göstermişlerdir (1). Bakteriyel değişim sonucu olarak salınan inflamatuvar mediatörler musin genlerinin up-regülasyonuna neden olur. Musinden zengin efüzyonun üretimi sonucu bakterilerin üremesi için uygun bir vasat oluşur. Sonuçta AOM gelişir.

Özellikle nöromusküler hastalıklı veya anomalili çocuklarda östaki tübü hipotoniktir, nazofarinksteki sekresyon östaki tübünden orta kulağa ulaşır. Viral enfeksiyonlar solunum yollarında mukozada hasara yol açar, nasofarinks, östaki ve orta kulakta bakterilerin patolojik olmasını kolaylaştırır. Bakterilerin salgıladığı ekzotoksinlerin mukozal yüzde yaptığı hasar neyle patojenler mukozal yüze daha kolay adeze olur (2).

Yarı damaklı çocuklarda yumuşak damaktaki tensor veli palatin kasının uygun yerleşmemesinden dolayı, yutkunurken veya ağız geniş açılınca östaki borusu açılmaz ve tüplerin fonksiyonel obstrüksiyonu ile sonuçlanır. EOM gelişir.

Görülme sıklığı

Orta kulak enfeksiyonları okul öncesi çocuklar ve

infantlarda sıklıkla karşılaşılan sağlık sorunudur ve 15 yaşın altında, en sık primer tanıdır. 2 yaşın altındaki çocukların yaklaşık üçte biri en az bir kez AOM geçirmiştir (6-18 ay en sık). Tüm çocuklar %84-93 arasında 1 veya daha sık OM atağı geçirir. Herhangi bir zamanda 2-4 yaşındaki çocukların %5'inde 3 ay veya daha uzun süren EOM'ya bağlı olarak işitme kaybı vardır. 6 ay, 1 yaş ve 2 yaşında EOM insidansı sırasıyla %48, %79, ve %91'dir. Prevalans 2 yaş ve altında en yüksek iken, 6 yaşından büyüklerde belirgin olarak azalır. Hayatın ilk yılında OM geçiren çocuklarda, OM'nın tekrarlama riski yüksektir. Erkek çocuklarda insidans daha yüksektir. Okul öncesi çocuklarda RAOM prevalansı 1981'de %18.7'den 1988'de %26'ya yükseldiği bildirildi.

Etiyoloji

Timponosentez örneklerinde kültür %30 steril kalır.1990'lı yıllarda timpanosentez bulgularını içeren 10 çalışmadan yapılan meta-analizde, 663 hastanın 29'unda (4.4%) virüs izole edilebildi. Son zamanlardaki diğer çalışmalarda, AOM'lı vakaların % 15-20'inde virüsler bakterilerle birlikte izole edildi. Viral ve bakterial enfeksiyonlar arasında ilişki tartışmalıdır. Orta kulak aspiratlarının sadece % 4-6'ında virüsler tek başına izole edilmektedirler. Orta kulak aspiratlarında ELISA testi uygulandığında ise viral antijenler örneklerin %'ünde tespit edilmiştir. Virüsler östaki borusunun fonksiyonunda bozulmaya yol açarak bakteriyel süper enfeksiyona neden olabilirler. AOM'daki aynı bakteriyel flora EOM'da da izole edilir ama inflamasyon yoktur ve bakteri yoğunluğu daha azdır (3). En sık izole edilen bakteriler, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, ve Moraxella catarrhalis'dir. Bu patojenler akut kulak enfeksiyonlarının %85'inden sorumludur. En sık tespit edilen virus RSV'dir.

Yenidoğan döneminde AOM

Perinatal dönemde, Escherichia coli, enterococci, ve grup B S. pyogenes sepsis ve menejitten sorumlu en yaygın etiyolojik ajanlardır (4). AOM'lı yenidoğanların %10'unda izole edilirler. Bütün yaş guruplarında, yenidoğanda dahil S pneumoniae en yaygın sebeptir. Kapsülsüz H influenzae yenidoğanda invaziv hastalığa neden olabilir. AOM'lı yenidoğanlarda bakteriyemi sıklığı, teşhis ve tedavi amacı ile timponosentez yapılmalıdır.

AOM'nın immünolojisi

İmmünolojik aktivite AOM'nın insidansında ve tedaviye yanıtta önemli rol oynayabilir. Antikorların oluşumu, akut atağı takiben orta kulak

efüzyonunun temizlenmesine yardımcı olabilir. Daha önceki hastalık veya immünizasyon nazofarinkteki patojenlerin kolonizasyonunu baskılayarak önleyici rol oynayabilir. Atak sırasında oluşan antikorlar sonraki atağı önleyebilir veya modifiye edebilir. Maalesef, S pneumoniae and H influenzae'ya karşı antikorlar polisakkarit tipindedir ve proteinle konjuge olmadıkça geç gelişir. Minor ve/veya geçici immünolojik defektler OM'nın tekrarlamasına neden olabilir. Immunoglobulin G2 (IgG2) ve immunoglobulin G4 (IgG4) polisakkarit antijenlerine karşı immüniteden sorumludur. Bu antikorların oluşumundaki yetersizlikler OM'ya neden olur. Down sendrom'lu hastaların çoğunda immunoglobulin A (IgA), IgG2, ve/veya IgG4 fonksiyonunda azalma gösterilmiştir (5). Bu Down sendromlularda kronik rinit ve OM riskinde artışı açıklar. AOM'da immünolojik olaylar orta kulak ile sınırlandırılmaz. Nazofarinks AOM patogeneğinde önemli rol oynar. Lenfoid dokudaki immünolojik modifikasyonlar patojenlerin mukozal yüzeye yapışmasını önleyerek koruyucu etki gösterir. Pnömonokların otolizi sırasında salınan pnömolisin toksinine karşı gelişen nazofarinkteki IgA antikorları diğer sağlam pnömonokların invazyonuna karşı koruyucu rol oynar. Aksine nazofarinkteki bütün immunoglobulinler koruyucu değildir. Östaki tüb mukozasında IgE'nin varlığında, östaki tübünün nazofarinkse açılımlında allerjik yanıt tübde staz ve takiben orta kulakta efüzyon oluşumuna neden olur.

Anamnez

AOM'da bulgular yaş ile değişir. Yenidoğanda irritabilite ve beslenme gücünü septik odağın yegane bulguları olabilir. Daha büyük çocuklarda birlikte ÜSYE olarak veya olmaksızın devamlı ateş, kulak ağrısıyla başlar, bu bulgular diş ağrısı veya farenjitde (özellikle Koksaki viral enfeksiyon) eşlik edebilir. Büyük çocuklarda, AOM ve EOM'da işitme kaybı her zaman görülen özelliktir ve orta kulakta efüzyon tespit edilmeden önce bile kulakta basınç hissi bu hastalarda olabilir. Kulak ağrısı eksternal otit, diş absesi, temporomandibular eklemden kaynaklanıyor olabilir.

Muayene

Pnömatik otoskopi AOM ve KOM 'nın teşhisi için standarttır. Akut hastada, timpanik membran normal olarak inflamasyonun bulgularını gösterir, mukosada kızarma ile başlar ve orta kulakta pürülan effüzyon oluşması ile devam eder ve timpanik hareketlilik azalır. Timpanik membranın arka kadranı esneyip çıkıntı yapabilir ve yüzeysel epitelial tabaka dökülebilir. Timpanik membran hastalık

ilerlediğinde özellikle posteriyor ve inferiyor kadranlardan perfore olur.

Birlikte viral enfeksiyon yok ise perforasyonla birlikte ateş ve ağrı kaybolur. Akıntı başlangıçta pürülandır, sulu veya kanlı da olabilir, genelde pulsasyon izlenir. Normal olarak spontan iyileşmeden 1-2 gün önce akıntı kaybolur. Perforasyon ile birlikte mukosal ödem ve polipoid değişiklikler var ise otore devam edebilir. Otoskopik bulguların düzelmesi klinik bulgulardan daha geçtir. Özellikle kemoterapi uygulanan immunosuppresse çocuklarda tipik inflamatuvar yanıt oluşmayabilir. Bu hastalarda sepsis ve seröz orta kulak effüzyonu görülmesi AOM'nın tek bulgusu olabilir. Kulak arkasında ödem muhtemel komplikasyon işaretidir. Streptokokal farenjit veya mikoplazma pnömoni gibi birlikte eşlik eden hastalıklar uygun antibiotik seçimimizde yardımcı olabilir. EOM'lı çocuklarda ateşin transtimpanik ölçümü güvenilir değildir.

Risk faktörleri:

Prematürite ve LBW, yaşın küçüklüğü, erken yaşlarda başlangıç, aile hikayesi, ırk, immün yetmezlik, kraniofasial anomaliler, nöromusküler hastalıklar, allerji hastaya ait risk faktörleri iken, kalabalık aile ortamında yaşama, yuva, düşük sosyoekonomik durum, sigara dumanına maruz kalma, yüzükoyun uyuma (6), kış mevsimi, biberon ile beslenme (7) çevresel risk faktörleridir. Biberonla beslenme ve yuva ortamının riski arttırdığı tespit edilmişse de, çocuğu bunlardan uzaklaştırmak insidansı azaltmaz.

Komplikasyonlar:

Etkin antibiotik tedavisi ile OM'yaya bağlı komplikasyonlar azalmıştır. 1995'de Kangsanarak ve arkadaşları 24,321 OM'lı hastada %0.36 oranında intrakranial komplikasyon tespit etmişlerdir (8). Mamafi ciddi komplikasyonlar günümüzde de görülmektedir ve yüksek mortalite ile birlikte. 1978-1990 yılları arasında yapılan bir çalışmada intrakranial komplikasyonlu OM'lı olgularda %18.4 oranında mortalite bildirmişlerdir (9). AOM'nın 2 haftadan uzun sürmesi veya semptomların 2-3 haftalık bir zaman diliminde tekrarlaması komplikasyon gelişmesi açısından risktir. Komplikasyon gelişen OM'da baş ağrısı ve ateş en sıklıkla görülen bulgularken, baş dönmesi, letarji, kusma ve bulantı, pis kokulu otore, mental değişikliklere daha az sıklıkla rastlanır. Kronik perforasyonla birlikte ateş, letarji, ciddi baş ağrısı, papil ödem, meningismus, mental durumda değişiklik ve ataksi, okulomotor defisit, konvülsiyon

gibi fokal nörolojik bulgular intrakranial komplikasyonları akla getirir. Kronik perforasyonla birlikte ateş, postauriküler ödem veya eritem, fasial sinir paralizi veya felci, pis kokulu otore, enfekte kulak tarafında retro-orbital ağrı, vertigo, sensorionöral işitme kaybı ile birlikte spontan nistagmus ekstrakranial komplikasyonlardır. Beyin apsesi, menenjit, hidrosefali, sigmoid sinus trombozu intrakranial, labirentit, mastoidit, petrosit ekstrakranial komplikasyonlardır.

Ayırıcı tanı

Eksternal otit, diş ağrısı, temporomandibular eklem ağrısı, akut viral faranjit, kulak travması.

Tanı ve işitmenin değerlendirilmesi

Pnömatik otoskopi, membran hareketliliğini de test eddiğinden, otoskopiden daha üstündür ve AOM tanısında tercih edilir. EOM teşhisinde doğruluk oranı tecrübeli kişi ile % 70-79'dur. Pnömatik otoskopi sonucunu teyit etmek için timpanometri kullanılabilir. Timpanometri; timpanik membran kompliansını indirekt ölçer, orta kulak hava basıncını tahmini olarak ölçer, anormal timpanogramın pozitif prediktif değeri %49-99'dur, negatif prediktif değeri daha iyidir, pnömatik otoskopi ile birlikte uygulandığında doğruluk oranı artar. Yeni perforasyondan kültür ve antibiyogram uygun antibiyotik seçimine yardımcı olabilir. 6 haftadan küçük AOM'lı hastalar, yeterli antimikrobiyal tedavi yapılmamış immün yetmezlikli hastalar, uygun antibiyotik seçimine ihtiyacı olan komplikasyonu olan vakalarda timpanosentez uygulanır ve kültür-antibiyogram yapılır. Komplikasyon yoksa CT lüzumlu değildir. AOM'lı bütün çocuklarda orta kulakta effüzyon ile birlikte ileti tipi işitme kaybı vardır, akut faz sırasında odimetri faydalı değildir. 3 ay süre ile her iki orta kulağında sıvı bulunan hastada işitme değerlendirilmesi yapılmalıdır. İşitme testinde seçilecek metod, elde mevcut kaynaklar, çocuğun testi isteği ve katılma yeteneğine bağlıdır. Test tekniklerinin hiç biri yok ise veya çocuk tarafından tolere edilemiyor ise sözel iletişim için uygun gelişimsel kilometre taşları araştırılır. Tedavinin 2. haftasında otoskopik muayene kontrolü gerekir.

Tedavi:

Tıbbi tedavi:

Son zamanlarda yapılan meta-analize göre AOM'da antibiyotik kullananlarda %95, kullanmayanlarda %81 tam klinik düzelmeye görüldüğü tespit edildi. Günümüzde antibiyotiksiz tedaviyi savunanlar olmakla birlikte ezici çoğunluk; AOM'da oluşacak

süperatif komplikasyonları belirgin azalttığından, doktor hangi hastada komplikasyon gelişeceğini bilemeyeceğinden, çalışmalar erken ve geç safada antibiyotik kullanımının sonuçları düzelttiğini gösterdiğinden AOM'da başlangıç tedavisi olarak antibiyotiği kabul etmektedirler(10). Bununla birlikte; AOM dışında sağlıklı, 2 yaşından büyük, kulak zarı sağlam, son OM'dan en az 3-6 ay geçmiş, kontrollere gelebilen hastalarda ailede kabul ederse antibiyotik kullanılmayabilir veya geciktirilebilir. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ve the Agency for Health Care Policy and Research, her ikisinde ABD hükümetinin himayesinde antibiyotik kullanımını tartışmaya getirdiler.

CDC 'ye göre:

* Timpanosentez ile kültür yapılmadığında antibiyotik, en yaygın görülen bakteriyel patojenleri içermeli, çocuğun allerji, antibiyotiğe toleransı, önceden kullandığı antibiyotik, maliyet ve toplumda antibiyotiğe direnç durumu göz önüne alınarak seçilmelidir.

* Antibiyotik kullanım süresi ampiriktir. Çalışmalar önemli sayıda çocuğun semptomlar düzeldikten sonra antibiyotiği kestğini göstermiştir. 10-14 günlük tedavi geleneksel olmakla birlikte, 2 yaşın üstündeki çocuklarda 5 gün hatta 2 günlük tedaviden daha etkin değildir.

* Çalışmalar 2 yaşından küçük çocuklarda 14 günlük tedaviye bile yanıt alınamayabileceğini ve kısa süreli tedavinin uygun olmadığını göstermiştir. Mandel 10 günlük tedavi veya plasebo ile 20 günlük antibiyotik tedavisini karşılaştırmış iyi sonuçlar elde etmiş ama 90 gün sonra gruplar arasında fark olmadığını ve uzun süreli tedavinin tekrarları önlemediğini tespit etmiştir (11). Orta kulak, sinüs gibi boşluk olan organların enfeksiyonunda aralıklı antibiyotik kullanımının; daha yavaş penetrasyonda, orta kulak efüzyonunun gerilemesinde, hasta ve ebeveynin tedaviyi kabul etmesinde etkin olduğu görülmektedir(12). Antibiyotiğin subminimal serum seviyeleri bakteri ve mukozal hücreler arasında adeziv bağlanmayı önleği, antibiyotik kullanımından saatler sonrasında bakteri üremesini önleyerek postantibiyotik etki sağladığı gösterilmiştir. Benzer şekilde düşük konsantrasyonlarda lökosit artırıcı etki gözlenmiştir. Bu etkinlikte, antibiyotik etkinliği ve etiyolojik ajana hassasiyette belirgin farklılıklar gözlenmiştir. Genelde, beta-lactam antibiotikler postantibiyotik etki ve adezyonu önlemede gram-positif patojenlere karşı en etkindir. AOM'lı çocuklarda ilk tercih amoksisilin (penisiline allerji olan hastalarda eritromicin/sulfisoksazol)'dir. Direnç gelişmesinden dolayı, doktor alternatif

olarak geniş-spektrumlu beta-laktamaz resistant sefalosporin veya amoksisillin/klavulanat veya trimetoprim/sulfametoksazol gibi kombinasyonları seçebilir. Çoğul ilaca direnç gelişen S pnömonia'da ve RAOM'da oral amoksisillin ve amoksisillin/klavulanat 80-100 mg/kg/gün dozunda etkili olabilir(13). 48 saat içinde antibiyotiğe cevap vermeyen hastalarda, lokal veya sistemik toksik bulguların birlikteliğinde, seçilmiş antibiyotiğe karşı direnç gelişmiş olabilir. Ampirik olarak antibiyotik değiştirilebilir veya kültür için drenaj yapılabilir. Antibiyotik tedavisine cevap vermeyen olgularda uzamış akut semptomlarla viral enfeksiyon birlikteliği olabilir.

* EOM'da 4-6 aydan kısa ve işitme eşiği iyi (işiten kulağında 20 desibel veya daha kötü değil) ise, kontrollü çalışmaların meta-analizine göre 10 gün antibiyotik kullanılıncaya, efüzyonun kaybolma hızında %14 artış görülmüştür.

* Analjezik ve antipiretikler AOM'nın semptomatik tedavisinde kesin rol oynar.

* Dekonjestanlar ve antihistaminikler etkin değildir, birlikte olan nazal semptomları rahatlatırlar(14).

* Sistemik steroidlerin, muhtemel yan etkileri yararlarından daha fazladır, akut fazda rolü gösterilmemiştir.

* Adenoidektomi, genel anestezi ve postoperatif aşırı kanama riskinden dolayı, adenoid patolojinin yokluğunda, 4 yaşından küçük çocuklarda uygun bir tedavi değildir.

* Adenoidektomi ile birlikte ya da tek başına, tonsillektomi etkin bulunmamıştır.

AAP'nin 1994'de 1-3 yaşında ve EOM dışında sağlıklı çocukları (Kraniofasial veya nörolojik anomali veya sensorial defisiti olmayan) kapsamına aldığı panelde; EOM 4-6 aydan kısa ve işitme eşiği, iyi işiten kulağında 20 desibel veya daha kötü değil ise 10 gün süre ile antibiyotik kullanılıncaya, efüzyonun kaybolma hızında %14 artış görüldüğü, 3 aydır bilateral efüzyon ve bilateral işitme yetersizliği (işitme eşiği 20 desibel ve daha kötü) var ise bilateral miringotomi ve tüp yerleştirilmesi uygulanabileceği, 4-6 ay bilateral EOM ve bilateral işitme yetersizliğinde timpanostomi tüp yerleştirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Yine bu panelde ilave patoloji yok ise EOM'da tonsillektomi tavsiye edilmemiş, dekonjestanlar ve/veya antihistaminiklerin ve tek başına steroid tedavinin etkisiz olduğu tespit edilmiştir.

Cerrahi tedavi:

Timpanosentez ve miringotomi AOM tedavisinde kullanılan prosedürlerdir. Efüzyonun ve muhtemel basınç hissini kaybolması, efüzyon öncesi işitme eşiğine geri dönmesi, tüpler orta kulaktayken tekrar

sıvı toplanmasını önleyebilmesi miringotomi ve timpanostomi tüplerinin yerleştirilmesinin temel yararlarıdır. Timpanosentez genellikle anestesiz uygulanır. Kulak kanalı isopropil alkol veya betadin ile steril edildikten sonra iğne timpanik membranın anterior bölümüne sokulur ve orta kulaktaki mayi aspire edilir. Timpanosentez; immünoşüprese çocuklarda, AOM'lı yenidoğanlarda, antibiyotik tedavinin yetersiz olduğu sepsisin lokal ve sistemik bulguları devam eden olgularda, menenjit gibi komplikasyonların mevcudiyetinde uygulanır. İlave olarak, yeni antimikrobiyal ajanların etkinliğinde, konak savunma mekanizmalarının tayininde araştırmalarda değerlidir. 3 aydır bilateral efüzyon ve bilateral işitme yetersizliği (işitme eşiği 20 desibel ve daha kötü) olan olgularda, bilateral miringotomi ve tüp yerleştirilebilir, 4-6 ay bilateral EOM ve bilateral işitme yetersizliğinde timpanostomi tüp yerleştirilmesi tavsiye edilir. Miringotomide önce kültür alınır, sonra aspirasyon yapılır ve antibiyotik damlatılır. Hastanın lokal semptomlarında ani iyileşme kaydedilir. Karbondioksit laser kullanılarak yapılan miringotominin tecrübeli otolaringolojist uygulamadıkça, standart miringotomiden az veya hiç farklı olamadığı gösterilmiştir.

Profilaktik tedaviye bir kış sezonunda iki kez yanıt vermeyen, son 6 yılda 6'dan fazla OM geçiren, kronik EOM, temporal kemiğin süperatif komplikasyonu olan vakalarda ve uzun süren drenajlarda timpanostomi tüp yerleşimine ihtiyaç olabilir. Cerrahi sonrası %51 olguda timpanosklerozis, %13 olguda postoperatif otore gelişebilir.

Adenoidektomi'nin 3 yaşın üzerinde sınırlı sayıda hastada kısa süreli yararı bulunmuştur. Ateş ve şiddetli ağrının 24-48 saatten uzun sürdüğü olgularda mutlaka parasentez yapılmalıdır.

İmmünizasyon

Aktif immünizasyon; dirençli şujların gelişimini önlemek için aşılardan önerilmektedir. Konjuge pnömokok aşısı 1970 yılında uygulanmaya başlamıştır. 7 valan (serotip 4,6B,9U,14,18C,19F ve 23F) pnömokok aşısı %58, 11 valan (serotip 1,5,3 ve 7U eklenmiş) pnömokok aşısı ise %73-93 AOM'ya neden olan Streptococcus pneumoniae serotiplerini içerir. Nontyple Hib aşısı geliştirilmektedir. Clements influenza mevsimi sırasında trivalan influenza A aşısının AOM sıklığını azalttığını göstermişlerdir(15).

Pasif immünizasyon; RSV nötralizan antikorları ile geliştirilmiş immünglobulin ile yüksek risk

grubundaki çocukların viral infeksiyonlardan korunması amaçlanır.

Konsültasyon

Nadiren gereklidir. Hastada; OM'ya bağlı komplikasyon var ise, efüzyon 3 aydan daha uzun süre devam ediyorsa, 20 dB veya daha fazla işitme kaybı var ise, veya 1 yılda 6 veya 4 ayda 3'den fazla OM atağı geçirmişse, otolaringolojistten konsültasyon istenmesi gerekir. Beyin absesi gibi intrakranial komplikasyonlarda nöroşürirji konsültasyonu gerekebilir .

KAYNAKLAR

1. Bluestone CD, Beery QC, Andrus WS: Mechanics of the Eustachian tube as it influences susceptibility to and persistence of middle ear effusions in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1974 ; 11:27-34.
2. Gates GA: Acute otitis media and otitis media with effusion. In: Cummings CW, ed: *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Vol.5: *Pediatric Otolaryngology*. 3rd ed. St Louis, Mo: Mosby; 1998: 461-477.
3. Kubba H, Pearson JP, Birchall JP: The aetiology of otitis media with effusion: a review. *Clin Otolaryngol* 2000; 25: 181-94
4. Shurin PA, Howie VM, Pelton SI: Bacterial etiology of otitis media during the first six weeks of life. *J Pediatr* 1978; 92: 893-6
5. Loh RK, Harth SC, Thong YH: Immunoglobulin G subclass deficiency and predisposition to infection in Down's syndrome.

Pediatr Infect Dis J 1990; 9: 547-51

6. Bernstein JM: The role of IgE-mediated hypersensitivity in the development of otitis media with effusion. *Otolaryngol Clin North Am* 1992; 25: 197-211

7. Duncan B, Ey J, Holberg CJ: Exclusive breast-feeding for at least 4 months protects against otitis media. *Pediatrics* 1993; 91: 867-72.

8. Kangsanarak J, Navacharoen N, Fooanant S, et al: Intracranial complications of suppurative otitis media: 13 years' experience. *Am J Otol* 1995; 16: 104-9

9. Neely JG: Intratemporal and intracranial complications of otitis media. In: Bailey BJ, ed. *Head and Neck Surgery - Otolaryngology*. Philadelphia, Pa: Lippincott; 1993: 1607-22.

10. Culpepper L, Froom J: Routine antimicrobial treatment of acute otitis media: is it necessary? *JAMA* 1997; 278: 1643-5

11. Mandel EM, Casselbrant ML, Rockette HE: Efficacy of 20-versus 10-day antimicrobial treatment for acute otitis media. *Pediatrics* 1995; 96: 5-13

12. Donaldson JD, Martin GF, Maltby CC: The efficacy of pulse-dosed antibiotic therapy in the management of persistent otitis media with effusion. *J Otolaryngol* 1990; 19: 175-8

13. Williams RL, Chalmers TC, Stange KC, et al: Use of antibiotics in preventing recurrent acute otitis media and in treating otitis media with effusion. A meta-analytic attempt to resolve the brouhaha. *JAMA* 1993; 270: 1344-51

14. Cantekin EI, Mandel EM, Bluestone CD, et al: Lack of efficacy of a decongestant-antihistamine combination for otitis media with effusion ("secretory" otitis media) in children. Results of a double-blind, randomized trial. *N Engl J Med* 1983; 308: 297-301

15. Clements DA, Langdon L, Bland C: Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6- to 30- month-old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 1113-7

“SAĞLIK BİLİMLERİNDE SÜRELİ YAYINCILIK ULUSAL SEMPOZYUMU”

28 Mart 2003 Cuma

TÜBİTAK-ULAKBİM Türk Tıp Dizini Oluşturma Kurulu

Amaç:

Sağlık ilimleri süreli ulusal yayınlarında kalite ve yayınlarda bilimsel standartların yükseltilmesi ve “Türk Tıp Dizini Oluşturma Kurulu” çalışmalarının tanıtımı.

Ana Konular:

- Sağlık Bilimleri dergilerinin ulusal ve uluslararası platformlarda değerlendirilmesi,
- Türkiye’den örneklerle dergilerin uluslararası dizinlere (SCI) ve Index Medicus) alınabilme koşulları,
- Hakemli dergi gerçeği,
- Editörün görev, yetki ve sorumluluk alanı; Editörlük ilkeleri,
- Yayıncılıkta kaçınılması gerekenler,
- Yayın ve editör politikaları,
- Yayın - araştırma - izleyici - hakem - danışman - editör etikleri,
- Bilimsel yazı yazma, eserini yayın kurulu ve hakem değerlendirilmelerinden geçmesi, editörün katkısı ve yayıncılık kullanıcıya yayının ulaşımı,
- Yayıncılığın geleceği,
- Aynı makalenin Türkçe ve yabancı dilde yayınlanması (Duplikasyon),
- Elektronik yayıncılık,
- Uluslararası dizinleme, atıf sorunu, dizinlemenin geleceği,
- Dizinleme ve dergilerde etkinlik katsayısı (impact factor),
- TÜRK TIP DİZİNİ'nin yayıncılığa etkileri,

Uygulama :

Belirtilen konularda Panel, Yuvarlak masa, Konferans çalışmaları yapılacak, serbest sunu ile poster kabul edilecektir. Sunular internet üzerinden eş-zamanlı yayınlanacaktır. Sempozyum ana panel ve konferansları katılımcılara kitap olarak sunulacaktır.

Sempozyum Sekreteri: Dr. Orhan YILMAZ
Organizasyon Kurulu:

Türk Tıp Dizini Oluşturma Kurulu

Dr. Hakan AKBULUT
Dr. Arda BÖKESÖY
Dr. İ. Haluk GÖKÇORA
Dr. Ayla GÜLEKON
Dr. Çiğdem GÜNGÖR
Dr. Yeşim Gökçe KUTSAL
Dr. Yeşim Gökçe KUTSAL
Dr. Aydın YAĞMURLU
Dr. Selda YILDIZ

Türk Tıp Dizini ULAKBİM Grubu

Doç. Dr. Tuğrul YILMAZ
Orhan GÜLER
Aytaç YILDIZELİ
Sibel TABANLIOĞLU
Ebru SOYUYÜCE
Tuğba HÜNKAR

Yazışma Adresi: Dr. Orhan YILMAZ

SBSY Sempozyumu ULAKBİM YÖK Binası B5 Blok 06539 Bilkent - Ankara

web: <http://www.ulakbim.gov.tr> e-posta: orhan@kbb-bbc.org

TÜBİTAK Başbakanlık binası Tunus caddesi 80, Kavaklıdere-06100, ANKARA
Feza Gürsey Salonu Saat: 09:00-18:00