

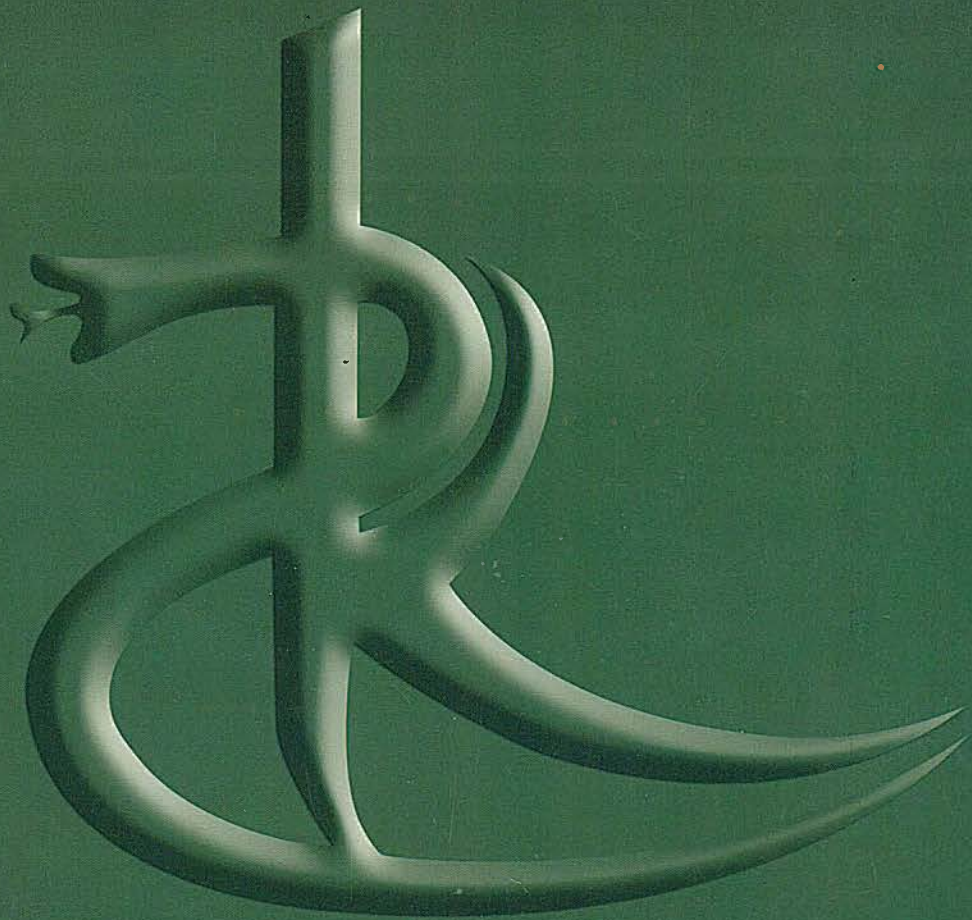
ZEYNEP KAMİL

Cilt: 34 Sayı: 2 Yıl: 2003

ISSN: 1300-7971

TIP BÜLTENİ

Jinekoloji & Obstetrik,
Pediatri Klinikleri



Editör
Dr. Sadiye Eren

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

ZEYNEP KAMİL MEDICAL BULLETIN

Clinics of Gynecology & Obstetrics, Pediatrics



Zeynep Kamil Tıp Bülteni
Tübitak Türk Tıp Dizini'ne Dahildir

Zeynep Kamil Ana ve Çocuk Sağlığını Koruma Derneğinin yayın organıdır.

ZEYNEP KAMİL TIP BÜLTENİ

Jinekoloji&Obstetrik&Pediatri Klinikleri

ZEYNEP KAMİL MEDICAL BULLETIN

Clinics of Gynecology&Obstetrics&Pediatrics

CİLT: 34

YIL: 2003

SAYI:2

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 Fıçıcıoğlu

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. Sinan Bektaş
Prof. Dr. Nejat Ceyhan
Prof. Dr. Fatih Durmuşoğlu
Prof. Dr. Hayri Ermiş
Doç.Dr. Recep Has
Prof. Dr. Zehra Kavak
Doç.Dr. Tamer Mungan
Prof. Dr. Rıza Madazlı
Prof. Dr. Vildan Ocak
Prof. Dr. Fahri Öcer
Doç.Dr. Necdet Süer
Prof. Dr. Cihat Şen
Prof. Dr. Turgay Şener
Prof.Dr.Seyfettin Uludağ
Op. Dr. Mehmet Uludoğan
Op. Dr. Fehmi Yazıcıoğlu
Doç.Dr. Neşe Yücel
Prof. Dr. Atıl Yüksel
Infertilite&Endokrinoloji
Prof. Dr. Tarkan Altunok
Doç.Dr. Erkut Attar
Doç.Dr. Aydın Çorakçı
Doç.Dr. Aktuğ Ertekin

Prof. Dr. Erdoğan Ertüngealp
Prof. Dr. Timur Gürkan
Prof. Dr. Hikmet Hassa
Doç.Dr. A.Zeki Işık
Prof. Dr. Mehmet İdil
Op.Dr. Kumral Kepkeç
Doç.Dr. Engin Oral
Prof. Dr. Esat Orhon
Doç.Dr. Ferit Saraçoğlu
Doç.Dr. Kadir Savan
Prof. Dr. Hasan Serdaroglu
Prof. Dr. Hakan Seyisoğlu
Prof. Dr. Sezai Şahmay
Op.Dr.A. İsmet Tekirdağ
Doç. Dr. Cem Turan
Doç. Dr. Can Tüfekçi
Doç. Dr. Birol Vural
Prof. Dr. Y. Ziya Yergök
Prof. Dr. Oğuz Yücel
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. Umur Kuyumcuoğlu

Prof. Dr. Nil Molinas Mandel
Prof. Dr. Sakıp Pekin
Prof. Dr. Sinan Özalp
Prof. Dr. Demir Özbaşar
Doç. Dr. Orhan Ünal
Prof. Dr. İzzet Yücesoy
Urojenekoloji
Doç. Dr. Fuat Demirci
Prof.Dr. İsmail Mete İtil
Prof. Dr. Bülent Tıraş
Prof. Dr. Önay Yalçın
Cocuk Hastalıkları
Prof.Dr. Betül Acunaş
Doç.Dr. Harika Alpay
Doç. Dr. Ömer Ceran
Prof.Dr. Salim Çalışkan
Doç.Dr. Nurperi Gazioğlu
Prof. Dr. Ayşe Öner
Doç.Dr. Alp Özkan
Prof. Dr. Özer Pala
Prof.Dr. Nuran Salman
Doç.Dr. Nazan Sarper
Doç.Dr. Raif Üçsel
Doç.Dr. Emin Ünüvar
Doç.Dr. Ayşegül Ünüvar
Doç.Dr. Ayça Vitrinel
Dr. Feyza Yıldız

Doç.Dr. Yüksel Yılmaz
Cocuk cerrahisi
Prof. Dr. Ali Avanoğlu
Prof. Dr. Miraç Akgür
Prof. Dr. Cenk Büyükkunal
Doç. Dr. Aysenur Celayir
Doç. Dr. Sinan Celayir
Doç. Dr. Özden Çakmak
Prof. Dr. Alaaddin Çelik
Prof.Dr. Nur Danışmend
Doç. Dr. Haluk Emir
Doç.Dr. Nizamettin Kılıç
Op. Dr. Şeref Etker
Op. Dr. Osman Pektaş
Doç.Dr. Serdar Sander
Prof.Dr. Yunus Söylet
Op. Dr. Mehmet Yalçın
Patoloji
Doç.Dr. Dilaver Demirel
Prof. Dr. Rıdvan İlhan
Dr. Nimet Karadayı
Prof. Dr. Sevgi Küllü
Doç.Dr. Önder Peker
Prof.Dr. Nafi 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 yayımlanır.

Sahibi ve Yazı İşleri Müdürü: Dr. Sadiye Eren

Adres: Zeynep Kamil Hastanesi, Üsküdar, İstanbul

Tel: 0216- 3910680 Fax: 0216-3439251

E-mail : zkhbulteni@yahoo.com

Baskıya Hazırlık ve Yayınlama
CAN YİĞİT
MatbaacılıkFİlmcilikTektistive Ltd.Şti.
Kuşdili Cad. Sevimli İş Merkezi
1 Taksim 26 KADIKÖY - İSTANBUL
Tel: 0216 330 99 03
Grafik Tasarım
Tolga Aışkan

Zeynep Kamil Tıp Bülteninde yayımlanan 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 yayımlanan yazı, şekil ve resimlerden yazarlar, ilan ve reklamlardan firmalar sorumludur.



TUBİTAK

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

ZEYNEP KAMİL TIP BÜLTENİ MAKALE YAZIM KURALLARI

Zeynep Kamil Tıp Bülteni-Jinekoloji-Obstetrik-Pediatri Klinikleri yılda 4 sayı olmak üzere 3 ayda bir Ocak-Nisan-Temmuz ve Ekim aylarında) yayınlanır. Derginin yayın dili **Türkçe ve 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 yayımlandıktan 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 aza yazar olduğu zaman yazarların hepsi, altıdan fazla yazar olduğu zaman ilk altı yazar ismi ve ark. (et al.) kısaltması yapılmalıdır.

10) Kaynakların yazılım 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 KAMİL 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 göndermeyeceğiz.
- 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. Soya İsoflavonlarının Menopozal Semptomlar Üzerine Olan Etkisi. Karsel Ertekin, Halenur Bozdağ, Sadiye Eren (1-6)
2. Fetal Cinsiyetin Sezaryen Oranı İle İlişkisi. Semih Tuğrul, Deniz Köse, Ufuk Yılmaz, Akif Alkan, Özay Oral (7-11)
3. HELLP Sendromu Tedavisinde Kortikosteroid Kullanımı. Oya Pekin, belgin Devranoğlu, Tanju Pekin (13-17)
4. Değişik Tıp Tüp Sterilizasyon Operasyonlarının genel Etkinlik, Morbidite ve Mortalite Açısından Değerlendirilmesi. Mansur Kamacı, Abdülaziz Gül, Rıfat Hakkı Gürsoy, Alev Belhan (19-24)
5. Are Androgen Levels High In Preeclampsia. Gülseren Yücesoy, Hale Maral, Meltem Özden, İzzet Yücesoy, Aydın Çorakçı, Semih Özeren (25-29)

OLGU SUNUMLARI

6. Bernard-Soulier Sendromu: Olgu Sunumu. Fisun Vural, Ümmü Özkaya, Erkan Türköz, Birol Vural, Gülseren Yücesoy, İzzet Yücesoy (31-34)
7. Puerperium ve Bilateral farklı Over Tümörü Olgusu. Mansur Kamacı, Emel Akman (35-37)
8. Spontan Uterus Ruptürü: Olgu Sunumu. Kadir Güzin, Ahmet Kireççi, Yıldız Ayhan Tunçay, Kumral Kepkep, Neşe Yücel (39--40)

ÇOCUK HASTALIKLARI ve ÇOCUK CERRAHİSİ KLİNİKLERİ

Derlemeler

9. Yeni Bir Ufuk : Fetal Yara İyileşmesi. Selami Sözübir (43-51)

21. 11

.....

.....

.....

.....

OBSTETRİK & JİNEKOLOJİ KLİNİKLERİ

Soya İsoflavonlarının Menopozal Semptomlar Üzerine Olan Etkisi

*Karsel ERTEKİN, **Halenur BOZDAĞ, ***Sadiye EREN
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi
*Baş Asistan, **Uzman Doktor, ***Klinik Şefi

Yazışma adresi: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üsküdar / İstanbul

ÖZET

Amaç: Alternatif tedavi modalitesi olarak, standardize edilmiş soya isoflavonlarının (Super Concentrated Isoflavones, Solgar, Türkiye) diyetle eklenmesinin menopozal şikayetler üzerine olan etkisini araştırmak.

Gereç ve yöntem: En az 12 aydır amenoresi olan ve menopozal şikayetleri bulunan, hormon replasman tedavisini kabul etmeyen 38 sağlıklı kadın çalışmaya alındı. Katılımcıların diyetlerine 16 hafta süresince 38 mg / gün soya isoflavonları (Daidzain: 18 mg, Glycitein: 15 mg, Genistein: 5.5 mg) eklendi. Etkinliğin değerlendirilmesi, çalışmanın başlangıcında ve sonunda Greene Climacteric Scale skorundaki değişiklikler ölçülerek yapıldı.

Bulgular: Menopozal semptomlardaki değişiklikler soy isoflavonların 16 haftalık kullanımı öncesi ve sonrasında değerlendirildiğinde; anksiyete semptom skoru ($10,52 \pm 4,79/7,76 \pm 4,59$), depresyon semptom skoru ($4,65 \pm 3,44/3,34 \pm 3,03$), somatik semptom skoru ($7,47 \pm 4,60/4,89 \pm 3,89$), vazomotor semptom skoru ($4,34 \pm 1,53/2,31 \pm 1,59$) ve seksüel fonksiyon bozukluğu skoru ($1,84 \pm 1,15/1,52 \pm 1,08$) istatistiksel olarak anlamlı düşüşler göstermiştir ($p < 0,001$).

Sonuç : Bu çalışmanın sonunda, günlük 38 mg soya isoflavonlarının diyetle eklenmesinin menopozal semptomları anlamlı ölçüde azalttığı bulunmuştur. Menopozal şikayetleri giderdiği yönündeki bulgular, Super Concentrated Isoflavones'in postmenopozal dönemdeki kadınlarda geleneksel hormon replasman tedavilerine alternatif olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Biz çalışmamızda isoflavonların anksiyete skoru, depresyon skoru, somatik semptom skoru ve vazomotor semptomlar ve seksüel disfonksiyon üzerine etkili olduğunu saptadık. Endometrial kalınlık ve vaginal sitolojide tedavi öncesi ve sonrası bir fark bulmadık. İyi tolere edilmekle birlikte geleneksel Asya diyetindeki normal alımı aşan dozların uzun süreli kullanımının oluşturabileceği riskler şimdilik belirsizdir.

Anahtar kelimeler : soya isoflavon, menopozal yakınmalar

SUMMARY

The Effect of Soy isoflavones on menopausal symptoms

Objective: To determine the effect of standardized soy isoflavones (Super Concentrated Isoflavones, Solgar, Türkiye), added to diet as an alternative modality, on menopausal complaints.

Materials and methods: Thirty-eight healthy women who had amenorrhea and menopausal complaints at least 12 months and did not accept hormone replacement therapy were included in the trial. The participants had 38 mg/day soy isoflavones (Daidzain: 18 mg, Glycitein: 15 mg, Genistein: 5.5 mg) for 16 weeks in their diets. The efficacy was evaluated by the changes obtained in Greene Climacteric Scale scores at the beginning and at the end of the trial.

Results: When the changes in menopausal symptoms were evaluated before and at the end of 16 weeks of soy isoflavones use; the anxiety symptom score ($10,52 \pm 4,79 / 7,76 \pm 4,59$), depression symptom score ($4,65 \pm 3,44 / 3,34 \pm 3,03$), somatic symptom score ($7,47 \pm 4,60 / 4,89 \pm 3,89$), vasomotor symptom score ($4,34 \pm 1,53 / 2,31 \pm 1,59$) and sexual dysfunction score ($1,84 \pm 1,15 / 1,52 \pm 1,08$) showed statistically significant decreases ($p < 0,001$).

Conclusion : We showed that the addition of 38 mg/day soy isoflavones in the diet significantly decreases menopausal symptoms. According to the findings of relieving the menopausal complaints, we advise to consider Super Concentrated Isoflavones as an alternative to the conventional hormone replacement therapies in postmenopausal women. In this trial we determined that isoflavones are effective on anxiety symptom score, depression symptom score, somatic symptom score, vasomotor symptom score and sexual dysfunction score. We did not find any difference in endometrial thickness and vaginal cytology before and after the treatment. Although it was well tolerated, the risks of longterm use of the doses which were higher than the traditional Asian diet is currently unclear.

Key words: Soy isoflavones, menopausal complaints.

GİRİŞ

Özellikle WHI(1) ve HERS(2) çalışmalarının sonuçları açıklandıktan sonra yazılı ve görsel basında çıkan haberler sonucunda, HRT/ERT tedavisini bırakan ya da bu tedavileri kabul etmeyen hasta sayısında belirgin artış olmuştur. HRT kullanımının kontrendike olduğu veya olası yan etkilerine karşı duyulan korku nedeniyle geleneksel tedaviyi kabul etmeyen hastalarda menopozal semptomlarının giderilmesi için alternatif tedavi seçeneklerinin araştırılması gerekli hale gelmiştir. Fitoöstrojenlerin bir sınıfını oluşturan isoflavonlar menopozal semptomların tedavisi için sunulan alternatif tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır.

Soy isoflavonlar, non steroid moleküllerdir. SERM ve 17 beta östrodiol benzer heterosiklik fenol yapısına sahiptir (3). İn vitro çalışmalarda, östrojen reseptörlerine (ER) özellikle de ER beta formuna bağlandığı ve zayıf östrojenik aktivite gösterdiği belirtilmektedir (4). Etkileri dokunun reseptör düzeyi ve endojen östrojen düzeyine bağlı olarak değişir. Östrojen düzeyi yüksek olan premenopozal kadınlarda anti östrojenik, düşük olan postmenopozal kadınlarda östrojenik etki gösterebileceği belirtilmektedir (5). Fitoöstrojenlerin bu etkileri bunların "doğal" SERM gibi etki edebileceğini düşündürmektedir. Yani yüksek östrojen varlığında zayıf antiöstrojenik etkili, düşük östrojen varlığında ise östrojene benzer etkilidirler. Bununla birlikte fitoöstrojenlerin östrojen reseptörleri dışında da etkili olabileceği mekanizmalar da olabilir (6).

İsoflavonların içerisinde en fazla ilgi gören soya proteini genisteindir. Genistein yapı olarak 17 beta östrodiol benzer, fakat östrojen reseptörlerine afinitesi östrojenlerden daha azdır. ER beta'ya afinitesi ER alfa'dan daha fazla olmakla birlikte, ER alfa'nın gen transkripsiyonunu başlatması ER beta'dan daha fazladır. Genistein progesteron reseptörlerinin, androjen reseptörlerinin, oxytocin reseptörlerinin de ortaya çıkışını değiştirebilir. Hücresel seviyede etkisi çok değişik yollarla olabilir: 1) DNA topoisomera, I ve II yi inhibe eder. 2) Antioksidan enzimlerin aktivitesini artırarak antioksidan gibi etki edebilir 3) Östrojen metabolizmasında rol oynayan aromataz ve 5alfa redüktaz enzimlerini inhibe edebilir.

4) 17 beta hidroksisteroid dehidrogenazı inhibe edebilir. 5) İsoflavon ve östrojen SHBG ile kompetisyona girerek SHBG düzeyini arttırabilir (7,8). İsoflavonların hangi mekanizma ile sıcak basması yakınmaları üzerine etki ettiği bilinmemektedir. Olası etki mekanizmaları 1) östrojen reseptörleri aracılığı ile 2) antioksidan özellikleri ile 3) Genistein, vasküler endotelial aktivitede görevi olduğu düşünülen, tyrosine proteinkinaz inhibitörüdür. Etki bu yolla olabilir. 4) İsoflavon kullanan hastalarda 17 beta östrodioldaki artış, isoflavon verilmesinin östrojen düzeylerini arttırdığını düşündürmektedir. Bu etki isoflavonların sex hormon-binding globulin (SHBG) üzerinden indirek yolla östrojenlerin bu proteinle kompetisyona girmesi sonucunda olabilir. Bir diğer olasılık da isoflavonların endojen östrojenleri arttırmasıdır (9).

Bununla birlikte Duncan ve ark (10) ve Baird ve ark.larının (11) çalışmalarında isoflavon kullanımını takiben serum östradiol seviyelerinde orta derecede fakat anlamlı bir azalma saptanmıştır. Bu azalmanın nedeninin primer olarak isoflavonların periferik aromatisasyonu sonucunda olabileceği görüşü savunulmuştur.

Menopozal semptomların değerlendirilmesi amacıyla hazırlanmış birçok metod bulunmaktadır. Greene tarafından faktör analiz çalışmaları temelinde bir klimakterik skala oluşturulmuştur (12). Bu skalayı kullanarak soya isoflavonlarının 4 aylık kullanım sonrasındaki etkilerini belirlemeyi amaçladık.

GEREC ve YÖNTEM

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi menopoz polikliniğine başvuran 39 ila 58 yaşları arasında ve menopozal semptomları bulunan 38 postmenopozal kadın çalışmaya alındı. Çalışma prospektif ve randomize olarak planlandı.

Postmenopoz son 12 ay süresince menstrasyon olmaması, FSH'nin menopozal sınırlarda olması ve bilateral oofektomi olarak tanımlandı. HRT kullanımı kontrendike olan, kardiyovasküler hastalık, osteoporoz, diabetes mellitus gibi kronik hastalığı olan, kanser öyküsü, aktif karaciğer veya böbrek

hastalığı olan, sigara içen hastalar çalışmaya alınmadı. Son bir yıl içinde HRT/ERT veya menopozal semptomların tedavisinde kullanılan ilaçları (antidepressanlar, klonidin, vitamin E, black cohosh gibi) alanlar çalışma dışında bırakıldı.

Her bir katılımcı için form oluşturuldu. Yaş, sosyal güvence, obstetrik öykü, menopoz şekli ve süresi, ilaç veya gıda alerjisi, öz geçmiş ve soy geçmişe ait öykü bilgi formlarına kaydedildi. İlk başvuruda arteriyel tansiyon, nabız sayısı belirlendi ve tam bir sistemik muayene yapıldı. Laboratuvar inceleme için kan örnekleri alındı ve tam kan sayımı, açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum lipid ve hormon düzeyi ölçümü yapıldı. Jinekolojik muayene yapıldı ve servikal ve vaginal smear alındı. Takiben transvaginal ultrasonografi ile endometrial kalınlık ölçüldü. Meme muayenesi ve mamografik inceleme yapıldı. Kemik yoğunluğu ölçümü yapılarak hasta osteoporoz açısından değerlendirildi.

Çalışmaya katılan olgular 16 hafta süresince günde bir tablet isoflavon ekstresi (Super Concentrated Isoflavones, Solgar Türkiye) aldı. Çalışmada kullanılan super concentrated isoflavones standardize edilmiş soya ekstresi olup, her tablette; soya saponinlerini [48 mg] ve total soya isoflavonlarını (daidzein, glycitin, genistin) [38 mg] içermektedir. Çalışmanın sonunda mamografi hariç başlangıçta yapılan laboratuvar ve klinik değerlendirmeler tekrarlanarak kaydedildi. Menopozal semptomların ölçümü için Green klimakterium skorlaması kullanıldı. Bu skorlama ile birbirinden bağımsız olarak psikolojik, somatik, vazomotor semptomlar ve seksüel disfonksiyon olmak üzere 21 semptom değerlendirildi. Psikolojik semptomlar anksiyete ve depresyon ölçümü olarak alt gruplara ayrıldı. Her bir semptom, şiddetine göre hastaya sorularak yok (0), az (1), orta (2), şiddetli (3) olarak kaydedildi. Hastaların menopozal semptomları, çalışmanın başlangıcında ve ekstrenin kullanımının sonunda bu skorlama sistemi ile değerlendirildi.

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 metotların (Ortalama, Standart sapma, frekans

dağılımları vb.) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametreler için iki eş arasındaki farkın Student t testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için ise Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. Parametreler arası ilişkiyi değerlendirmede ise Pearson korelasyon analizi uygulandı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma Kasım-2001/Nisan-2002 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi menopoz Kliniğine menopozal yakınmalar ile başvuran toplam 38 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 39 ila 58 arasında değişmekte olup ortalama $48,47 \pm 4,64$ idi. Olguların demografik özelliklere göre dağılımı **tablo I**de görülmektedir.

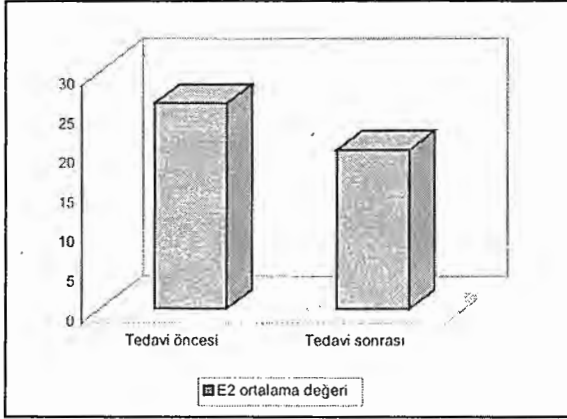
Tablo I. Demografik özelliklere göre dağılım

	Min.	Maks.	Ort ± SD
Yaş (yıl)	39	58	$48,47 \pm 4,64$
BMI	18,3	42,4	$30,23 \pm 4,99$
Gravida	0	6	$4,18 \pm 1,27$
Parite	0	5	$3,23 \pm 1,19$
Yaşayan	0	5	$3,13 \pm 1,18$
Menopoz süresi (yıl)	1	4	$1,81 \pm 1,18$
FSH (mIU/ml)	28	156	$69,68 \pm 29,65$
LH (mIU/ml)	3	69	$26,15 \pm 13,34$

Min.: Minimum, Maks: Maksimum

Olguların % 47,4'ü cerrahi operasyon sonucu menopoza girmişlerdir. Sosyal güvenceye sahip olmayanlar % 2,6'lık kesimi oluştururken, büyük bir çoğunluğu Bağ kur (% 39,5) , emekli sandığı (% 42,1) ve SSK (%13,2) gibi sosyal güvence haklarına sahip kesimdir. Estradiol düzeyleri ise tedavi öncesinde ($26,00 \pm 13,64$) ve tedavi sonrasında ($20,10 \pm 4,79$) istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermişlerdir ($p < 0,05$) (**Şekil 1**). Tedavi öncesine ($4,03 \pm 1,23$ mm) göre tedavi sonrası ($4,85 \pm 2,50$ mm) endometrial kalınlık değerlendirmesi anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0,05$). Anksiyete skoru ($p < 0,001$), depresyon skoru ($p < 0,001$), Somatik semptom skoru ($p < 0,001$) ve vazomotor semptom ($p < 0,001$)

Şekil 1: E2 (pg/ml) düzeylerine göre dağılım

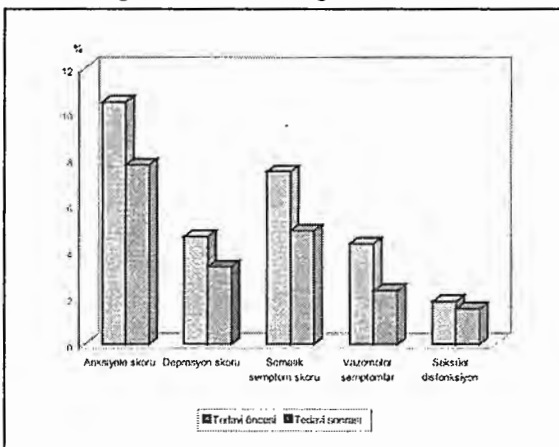


skorlarında 4 aylık isoflavon ekstresi tedavisi sonrasında öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı düşüşler gözlenmiştir. Seksüel fonksiyon bozuklukları açısından incelendiğinde ise, tedaviden sonra seksüel fonksiyonlardaki düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$) (Tablo II, Şekil 2).

Tablo II: Endometrial Kalınlık ve Psikolojik Semptomlara Göre Değerlendirme

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Endometrial kalınlık	4,03 ± 1,23	4,85 ± 2,50	0,213
Anksiyete skoru	10,52 ± 4,79	7,76 ± 4,59	0,0001
Depresyon skoru	4,65 ± 3,44	3,34 ± 3,03	0,0001
Somatik semptom skoru	7,47 ± 4,60	4,89 ± 3,89	0,0001
Vazomotor semptomlar	4,34 ± 1,53	2,31 ± 1,59	0,0001
Seksüel fonksiyon bozukluğu	1,84 ± 1,15	1,52 ± 1,08	0,002

Şekil 2 : Tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre semptom skorlarında gözlenen farkların dağılımı.



TARTIŞMA

Klinik cevap elde edebilmek için kullanılması gereken günlük optimal isoflavone dozları ile ilgili değişik görüşler olmakla birlikte günlük Asya diyetinde isoflavone alımı yaklaşık 50-200 mg'dır (13,14). Nakamura ve ark.larının yaptıkları bir çalışmada Japonların, soya fasulyesi ve soya bazlı besinlerden günlük olarak aldıkları isoflavonoidlerin miktarını 27.80 mg/gün (12.02 mg daidzein, glycitein 2.30 mg ve genistein 13.48 mg) olarak rapor etmişlerdir (15). Biz de çalışmamızda soya saponinlerini [48 mg] ve total soya isoflavonlarını (daidzein, glycitein, genistein) [38 mg] dozunda uyguladık.

Çalışmamızda, tedavi öncesi ve tedavi sonrasında anksiyete, depresyon, somatik semptom ve vazomotor semptom skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptadık. Postmenopozal dönemde kullanılan isoflavone dozuna göre literatürde menopozal semptomlarda hafif azalma, belirgin azalma ya da değişiklik olmadığını bildiren yayınlar mevcuttur. Quella ve ark.ları soya fitoöstrojenlerinin menopozal kadınların semptomlarının sıklığını ve ciddiyetini azaltmadığını bildirmişlerdir (16). Fakat bu çalışmada hastaların %68'i tamoxifen almaktaydı. Baber ve ark.ları da 40 mg/gün dozda uygulanan isoflavone tabletlerinin menopozal semptomlarda bir düzelme oluşturmadığını bildirmişlerdir (17). Burke ve ark.ları double-masked, randomize kontrollü çalışmalarında 42mg/gün ve 58mg/gün dozlarında isoflavonların menopozal semptomlar üzerine etkili olmadığını bildirmişlerdir (18). Bununla birlikte bu çalışmada; isoflavonların gerçek etkisini araştırmak için, kontrol grupta kullanılan soya proteinlerinin alkolle yıkanmış olmasının; vazomotor semptomların azalmasını kolaylaştıran ve soya proteinlerinin içerisinde var olan diğer maddelerin uzaklaştırılması ile "gerçek soya" etkisinin görülememiş olma olasılığı otörler tarafından vurgulanmıştır.

Washburn ve ark.ları premenopozal semptomların ciddiyetinde belirgin bir azalma olduğunu fakat, sıklığında azalma olmadığını bildirmişlerdir (19). Benzer şekilde Scambia ve ark.ları ve Upmalls ve ark.ları isoflavone tabletleri alan semptomatik kadınların yakınmalarında orta dereceli bir azalma olduğunu bildirmişlerdir (20,21).

Albertazzi ve ark.ları 6 ay süre ile soyadan zengin diyetle beslenen postmenopozal kadınların sıcak basması yakınmasında belirgin bir azalma olduğunu bildirmişlerdir (22). Murkies ve ark.ları yaptıkları randomize çalışmada günde 14 den daha fazla sıcak basması olan hastalarda üç aylık bir dönemde diyete eklenen soya unu ve buğdayunun sıcak basmalarının sayısını azalttığını bildirmişlerdir (23). Han ve ark.larının çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarında 100mg/gün dozda isoflavone ile menopozal semptomların azaldığı bildirilmiş ve menopozal semptomların tedavisinde güvenli ve etkili bir alternatif olduğu aynı zamanda kardiyovasküler sistem üzerine de yararı olabileceği rapor edilmiştir (9). Sammartino ve ark.ları postmenopozal hastalarda 36 mg/gün dozda genistein verilmesinin klimakterik semptomatolojiyi belirgin olarak azalttığını bildirmişlerdir (6). van de Weijer ve ark.ları 80mg/gün dozda 12 hafta süre ile verilen isoflavonun sıcak basmalarının sıklığını azalttığını ve green klimakterik skalayı olumlu yönde değiştirdiğini göstermişlerdir (24).

Çalışmamızda seksüel fonksiyon bozukluğunda istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme saptadık. Germain ve ark.ları 24 hafta boyunca isoflavondan zengin (80.4mg/gün) veya isoflavondan fakir (4.4 mg/gün) diyet alan hastalarının sıcak basmalarında ve gece terlemelerinde bir düzelme olmadığını fakat libidonun zaman içerisinde her iki grupta da düzeldiğini bildirmişlerdir. Bu düzelmenin nedeninin de ya zaman içerisinde gelişen doğal bir düzelme sonucunda ya da plasebo alan gruptaki hastaların gerçek ilaç aldıklarını sanmalarından kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (25).

Başlangıçta ve tedavi sonrası ölçülen endometrial kalınlık değerlendirmesi anlamlı farklılık göstermemiştir. Literatürde yayınlanan, endometrial biopsi ve transvaginal ultrasonografi ile ilgili çalışmalarda da isoflavonların endometrium üzerine bir etkisi saptanmamıştır. (6,9,24,10). Kayışlı ve ark.ları histerektomi sonrası elde edilen endometrial doku kültüründe yaptıkları in vitro çalışmada, isoflavonların yüksek konsantrasyonlarda (yüksek konsantrasyon= 10^{-8} - 10^{-6} M, fizyolojik konsantrasyon= 10^{-10} - 10^{-8} M) endometrial hücrelerde östrojenik etki oluşturabildiğini göstermişlerdir ve bu etki araştırmacılar

tarafından östrojene göre daha zayıf östrojenik aktivite olarak yorumlanmıştır. Diğer taraftan E2 varlığında antiöstrojenik olduğunu göstermişlerdir (8). Sonuç olarak isoflavonlar endometrial stromal ve glandüler (İshikawa) hücrelerde proliferasyon ve alkalın fosfataz aktivitesini arttıran zayıf östrojenik bir faktör olarak davranır. Diğer taraftan hücre proliferasyonu ve alkalın fosfataz aktivitesi E2 ile indüklenmişse isoflavonlar tarafından down regülasyona uğrar (8).

Çalışmamızda E2 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme saptadık. Bulgularımız Duncan ve ark. ve Baird ve ark.larının çalışmaları ile uyumluydu (10,11). Bu düşüşün nedeni, postmenopozal kadınlarda primer östrojen kaynağı olan androjenlerin periferik aromatisasyonunda ki azalma olabilir. Bu bulgular aromataz enzim sisteminin fitoöstrojenler tarafından inhibisyonunu gösteren in vitro çalışmalarla da uyumludur (26,27).

SONUÇ

Biz çalışmamızda isoflavonların anksiyete skoru, depresyon skoru, somatik semptom skoru ve vazomotor semptomlar ve seksüel fonksiyon bozukluğu üzerine etkili olduğunu saptadık. Endometrial kalınlık ve vaginal sitolojide tedavi öncesi ve sonrası bir fark bulmadık. Literatürde ki çalışmalarda isoflavonlar değişik dozlarda , tablet formunda veya diyete eklenmek suretiyle kullanılmışlardır. İyi tolere edilmekle birlikte geleneksel Asya diyetindeki normal alımı aşan dozların uzun süreli kullanımının oluşturabileceği riskler şimdilik belirsizdir.

KAYNAKLAR

1. *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. Jama 2002;288:321-33.*
2. *Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Jama 1998;280:605-13.*
3. *Setchell KD. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. Am J Clin Nutr. 1998;68:1333-1346.*

4. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β . *Endocrinology*. 1997;138:863-870.
5. Adlercreutz H, Mazur W. Phyto-oestrogens and Western diseases. *Ann Med*. 1997;29:95-120.
6. Sammartino A, Di Carlo C, Mandato VD, Bifulco G, Di Stefano M, Nappi C. Effects of genistein on the endometrium: ultrasonographic evaluation. *Gynecol Endocrinol* 2003 ;17:45-9.
7. Fitzpatrick LA. Soy isoflavones: hope or hype? *Maturitas* 2003 14;44 :21-9.
8. Kayisli UA, Aksu CA, Berkkanoglu M, Arici A. Estrogenicity of isoflavones on human endometrial stromal and glandular cells *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ;87:5539-44.
9. Han KK, Soares JM Jr, Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2002 ;99:389-94.
10. Duncan AM, Underhill KE, Xu X, Lavalleur J, Phipps WR, Kurzer MS. Modest hormonal effects of soy isoflavones in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3479-84.
11. Baird DD, Umbach DM, Lansdell L. Dietary intervention study to assess estrogenicity of dietary soy among postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1685-1690
12. Greene JG. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas* 1998;29:25-31.
13. Cassidy A, Bingham S, Setchell KDR. Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavone on menstrual cycle of postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1994;60:333-40.
14. Bloedon LT, Jeffcoat AR, Lopaczynski W, Schell MJ, Black TM, Dix KJ, Thomas BF, Albright C, Busby MG, Crowell JA, Zeisel SH. Safety and pharmacokinetics of purified soy isoflavones: single-dose administration to postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2002 ;76:1126-37.
15. Nakamura Y, Tsuji S, Tonogai Y. Determination of the levels of isoflavonoids in soybeans and soy-derived foods and estimation of isoflavonoids in the Japanese daily intake. *J AOAC Int* 2000 ;83:635-50.
16. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer treatment group Trial. *J Clin Oncol* 2000;18:1068-1074.
17. Baber RJ, Templeman C, Morton T, Kelly GE, West L. Randomized placebo-controlled trial of an isoflavone supplement and menopausal symptoms in women. *Climacteric* 1999 ;2:85-92.
18. Burke GL, Legault C, Anthony M, Bland DR, Morgan TM, Naughton MJ, Leggett K, Washburn SA, Vitolins MZ. Soy protein and isoflavone effects on vasomotor symptoms in peri- and postmenopausal women: the Soy Estrogen Alternative Study. *Menopause* 2003 ;10:147-53.
19. Washburn S, Burke GL, Morgan T, Anthony M. Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure and menopausal symptoms in perimenopausal women. *Menopause* 1999;6:7-13.
20. Scambia G, Mango D, Signorelli PG. Clinical effects of standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2000;7:105-111.
21. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2000;7:236-242.
22. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol*. 1998;91:6-11.
23. Murkies AL, Lombard C, Straus BJ, Wilcox G, Burger HG, Morton MS,. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas*. 1995;21:189-195.
24. van de Weijer PHM, Barentsen R. Isoflavones from red clover (*Promensil*) significantly reduce menopausal hot flush symptoms with placebo. *Maturitas* 2002;42: 187-193.
25. Germain AS, Peterson CT, Robinson JG, Alakel L. Isoflavone-rich or isoflavone-poor soy protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment. *Menopause*. 2001;8:17-24.
26. Wang C, Makela T, Hase T, Adlercreutz H, Kurzer MS. Lignans and flavonoids inhibit aromatase enzyme in human preadipocytes. *J Steroid Bio-chem Molec Biol*. 1994;50:205-212.
27. Campbell DR, Kurzer MS. Flavonoid inhibition of aromatase enzyme activity in human preadipocytes. *J Steroid Bio-chem Molec Biol*. 1993;46:381-388.

Fetal Cinsiyetin Sezaryen Oranı İle İlişkisi

*Semih TUĞRUL, *Deniz KÖSE, **Gazi YILDIRIM, *Ufuk YILMAZ, ***Akif ALKAN, ****Özay ORAL.
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
*Uzman, **Asistan, ***Klinik Şef Muavini, ****Klinik Şefi, Doç.Dr.

Yazışma adresi : Dr. Semih TUĞRUL, Bağdat Cad. Bağdat Çıkmaızı. Nurettin Ataç Apt. 87/5 Kızıltoprak-
Kadıköy / İSTANBUL

Tel : 0 216 347 95 00 **e-mail :** astugrul@ixir.com

ÖZET:

Amaç: Fetal cinsiyetin sezaryen oranlarında etkisini araştırmak.

Gereç ve yöntem: Çalışma 01.07.2001-01.07.2002 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapıldı. Çalışmaya bu tarihler arasında hastanemize doğum için başvuran term, tekiz, vertex gelişinde fetal distress ve ilerlemeyen eylem endikasyonları ile sezaryen uygulanan toplam 518 gebe alındı. Aynı tarihler arasında diğer endikasyonlarla (eski sezaryen, makat geliş, plasenta previa, dekolman plasenta, preeklampsi, çoğul gebelik, defleksiyon geliş) sezaryen uygulanan gebeler çalışma dışında tutuldu (n=2423). Çalışmaya alınan gebeler fetal cinsiyetlerine göre gruplandırıldı.

Bulgular : Hastanemizin sezaryen oranı % 30.8 olarak bulundu. Sezaryen uygulanan gebelerden çoğul gebelikleri dışladıktan sonra erkek fetus taşıyan gebelerin sezaryen oranı % 53.9 (n=1497) kız fetus taşıyan gebelerin sezaryen oranı ise % 46.1 (n=1278) olarak bulundu. Erkek bebeği olanların %71.0'i fetal distress nedeniyle sezaryen olurken, kız bebeği olanlarda bu oran %72.4 olarak bulundu (Odds Oranı: 0.98, %95 Güven Aralığı: 0.88 - 1.09). Erkek bebekleri olan gebelerde ilerlemeyen eylem nedeniyle sezaryen olma oranı % 29.0 iken, kızı olanlarda bu oran %27.6 olarak bulundu (Odds Oranı: 1.05, %95 Güven Aralığı: 0.79 - 1.38).

Sonuç: Sezaryen olanlarda, fetal distress ve ilerlemeyen eylemli olgularda kız ve erkek cinsiyet farkı arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Ancak doğum kilosunun erkeklerde anlamlı olarak yüksek olması, ilerlemeyen eylem nedeniyle erkek bebeklerde sezaryen oranının daha yüksek olmasına neden olabilmektedir. Fakat fetal distress nedeniyle sezaryen olmanın fetus cinsiyeti ile ilişkisi net değildir. Bu durum erkek ve dişi fetus arasındaki gelişimsel farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Anahar Kelimeler : Sezaryen, fetal distress, ilerlemeyen travay, cinsiyet farklılığı.

SUMMARY

The Association of Fetal Sex with The Rate of Cesarean Section

Objective: Our purpose was to evaluate the effect of fetal sex on the rate of cesarean section.

Materials and Methods: The study was performed between 01.07.2001-01.07.2002 at the Zeynep Kamil Women and Childrens Training- Research Hospital. The single, term 518 pregnancies with vertex presentation who attempt the hospital at this time period and delivered by cesarean section because of fetal distress and failure to progress was selected. The patient who delivered by cesarean section with other indications (such as previous sectio, breech presentation, placenta previa, ablatio placenta, preeclampsia, multiple pregnancies, deflexion presentation...) during the same period, was excluded (n=2423). The selected cases were divided into subgroups according to fetal sex.

Results: The overall cesarean section rate was 30.8 %. Cesarean section rate was 53.9% among 1479 women carrying male fetuses compared with 46.1 % among 1278 women carrying female fetuses. Fetal distress was the cause of cesarean section in 71.0 % of male and 72.4 % of female fetuses (Odds ratio: 0.98, CI: 95 % ; 0.88-1.09) while failure to progress of the labor was 29. 0 and 27.2 % respectively (Odds ratio: 1.05, CI: 95 % ; 0.79-1.38).

Conclusion: Among women who delivered by cesarean section for the reason of fetal distress and failure of the labor progress, sex of fetuses was not found meaningful . The heavy weight of male fetuses may explain the higher rate of cesarean section rate due to failure of labor progression. Meanwhile there is no clear relationship between the fetal sex and the fetal distress. These differences may be related to developmental variability between male and female fetuses.

Key Words: Cesarean section, fetal distress, failure to progress, sex differences.

GİRİŞ

Günümüzde sezaryen oranlarının geçmişe oranla artması sezaryen endikasyonlarına ve sezaryen risk faktörlerine karşı ilginin artmasına neden olmaktadır. Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda anne yaşı, ağırlığı ve boyu, sezaryen için risk faktörleri olarak saptanmıştır. Erkek bebek taşıyan gebelerde sezaryen riskinin arttığını bildiren çalışmalar vardır (1,2). Fetal kilonun fazla olmasının sezaryen riskini arttırdığı gerçeği, erkek bebeği olacak gebelerdeki bu risk artışının olası bir açıklaması olabilir (3,4). Ayrıca bu duruma eylemi başlatan kortikosteroid ve östrojen prekürsörlerinin erkek fetusu olan gebelerdeki düzey farklılığı da yol açıyor olabileceği varsayılmıştır (2). Yapılan bu çalışmaların hiçbirinde erkek fetus taşıyan gebelerdeki ilerlemeyen travay veya fetal distress endikasyonları ile risk artıp artmadığı bildirilmemiştir.

Bu çalışma, erkek bebek taşıyan gebelerdeki sezaryen oranlarında bir artış olup olmadığı ve bu endikasyonların (ilerlemeyen eylem ve fetal distress) risk artışı ile olası ilişkisini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma 01.07.2001-01.07.2002 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapıldı. Çalışmaya bu tarihler arasında hastanemize doğum için başvuran term, tekiz, verteks gelişi olan fetal distress ve ilerlemeyen eylem endikasyonu ile sezaryen uygulanan toplam 518 gebe alındı. Aynı tarihler arasında diğer endikasyonlarla (eski sezaryen, makat prezentasyonu, plasenta previa, dekolman plasenta, preeklampsi, çoğul gebelik, defleksiyon gelişi...) sezaryen uygulanan gebeler çalışma dışında tutuldu (n=2423). Bu tarihler arasında hastanemizdeki toplam doğum sayısı ise 9541 olarak gerçekleşti. Çalışmaya alınan gebeler, fetal cinsiyetlerine göre gruplandırıldı ve gruplar genel demografik özellikler açısından birbirleri ile karşılaştırıldı (Anne yaşı, parite, doğum kilosuna ve gebelik haftası). Daha sonra fetal distress ve ilerlemeyen eylem sezaryen endikasyonları için fetal cinsiyet açısından karşılaştırma yapıldı. Fetal distress endikasyonu ile sezaryen uygulanan gebeler 1. ve 5.dk apgar ve fetal cinsiyet açısından da karşılaştırıldı. Aynı

zamanda ilerlemeyen eylem endikasyonu ile sezaryen uygulanan gebeler de doğum kiloları ve fetal cinsiyet açısından karşılaştırıldı. Gruplar ayrıca multi ve nulliparite açısından da birbirleri ile karşılaştırıldı.

Çalışmamızın istatistiki değerlendirilmesi SPSS 10.0 version for Windows (SPSS corp. Illinois-Chicago) ile yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında student-t testi kullanıldı. Parametrelerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi uygulandı. Risk belirlemede Odds oranları hesaplandı. P <0.05 düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 518 gebe alındı. Hastanemizin sezaryen oranı % 30.8 olarak bulundu. Sezaryen uygulanan gebelerden çoğul gebelikler çıkarıldıktan sonra erkek fetus

Tablo I Fetal cinsiyete göre gebelerin demografik ve gebelik karakteristikleri

	Erkek (n=279)	Kız (n=239)	P
Anne yaşı (Yıl)	25.9±5.7	27.0±5.3	0.03
Parite	0.7±1.2	0.9±1.4	0.04
Gebelik Haftası (Hafta)	39.5±0.9	39.5±0.8	0.34
Fetal Kilo (Gram)	3302±482	3211±411	0.02

taşıyan gebelerin sezaryen oranı % 53.9 (n=1497), kız fetus taşıyan gebelerin sezaryen oranı ise % 46.1 (n=1278) olarak bulundu. Çalışmaya alınan gruptaki erkek ve kız fetus taşıma oranı ise, sırasıyla % 53.8 (n=279) ve

Tablo II Sezaryen endikasyonlarının cinsiyete göre durumu

	Erkek (n=279)	Kız (n=239)	P	Odds Ratio	%95 CI (Güven Aralığı)
Fetal Distress	198 (71.0)	173 (72.4)	0.72	0.98	0.88-1.09
İlerlemeyen Eylem	81 (29.0)	66 (27.6)			

% 46.2 (n=239)'idi

Çalışmaya alınan gebelerin demografik ve gebelik karakteristikleri **Tablo I**'de verilmiştir. Erkek fetus taşıyan gebelerin yaşı 25.9±5.7 yıl iken, kız bebeği olan annelerin ortalama yaşı 27.0±5.3 olarak bulundu. Erkek bebeği

olan anneler, kız bebeği olanlardan anlamlı olarak daha genç idi ($p < 0.05$). Aradaki fark anlamlı çıksa da, her iki grubun paritesi birbirine oldukça yakın olarak saptandı. Gebelik haftaları, erkek bebeği olan grupta 39.5 ± 0.9 , kız bebeği olan grupta ise 39.5 ± 0.8 olarak

Tablo III. Fetal ağırlık ve gebelik haftası sınıflaması ile fetal cinsiyet ilişkisi

	Erkek	Kız	p
	(n=279)	(n=239)	
	n, %	n, %	
Fetal ağırlık			
≤ 3000 g	92 (%33.0)	86 (%36.0)	0.01
3000 – 3499 g	92 (%33.0)	93 (%38.9)	
3500 – 3999g	70 (%25.0)	54 (%22.6)	
≥ 4000 g	25 (%9.0)	6 (%2.5)	
Gebelik haftası			
37 – 38 h	44 (%15.8)	40 (%16.7)	0.38
39 – 40 h	204 (%73.1)	181 (%75.7)	
41 – 42 h	31 (%11.1)	18 (%7.5)	

bulundu. Arada anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Erkek bebeklerin ağırlıkları 3302 ± 482 gram ile, kızların 3211 ± 411 gramlık ağırlıklarından daha yüksek saptandı. Erkek bebekler, kızlardan anlamlı olarak daha ağırdılar ($p < 0.05$).

Ayrıca seçilen olgular sezaryen endikasyonlarına göre; fetal distress ve ilerlemeyen eylem olarak iki gruba sınıflandırıldılar (**Tablo**

Tablo IV. Birinci ve Beşinci dakika APGAR skorlarının fetal cinsiyet ile ilişkisi

	Erkek	Kız	p
	(n=279)	(n=239)	
	n, %	n, %	
1.Dakika Apgar			
≤ 7	149 (%53.4)	137 (%57.3)	0.37
> 7	130 (%46.6)	102 (%42.7)	
5.Dakika Apgar			
≤ 7	20 (%7.2)	20 (%8.4)	0.61
> 7	259 (%92.8)	219 (%91.6)	

II. Erkek fetus taşıyan ilerlemeyen eylem nedeniyle sezaryen oranları daha fazla gözlenirse de, arada anlamlı bir fark saptanamadı ($p > 0.05$). Erkek bebeği olanların gebelerde %71.0'i fetal distress nedeniyle sezaryen olurken, kız bebeği olanlarda bu oran %72.4 olarak bulundu (Odds Oranı: 0.98, %95

Güven Aralığı: 0.88 - 1.09). Erkek bebeği sahibi olan gebelerde ilerlemeyen eylem nedeniyle sezaryen olma oranı % 29.0 iken, kızı olanlarda bu oran %27.6 olarak bulundu (Odds Oranı: 1.05, %95 Güven Aralığı: 0.79 - 1.38). Multiple lojistik regresyon analizi yapıldığında, erkek olmanın artmış doğum tartısı nedeniyle riski arttırdığı ortaya çıkmıştır. Gebelik haftası ve paritenin ilerlemeyen eylem ile ilişkisi anlamlı değildir. Fakat fetal doğum tartısının ilerlemeyen eylem ile istatistiksel anlamlılık oluşturarak ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır ($p < 0.05$). Gebelik haftaları ve bebek ağırlığı sınıflandırılarak, bu ayırım daha net olarak **Tablo III'**de izlenmektedir. Buna göre erkek bebeklerin %66.0'ünün doğum tartısı 3500

Tablo V. Birinci ve Beşinci dakika APGAR skorlarının sezaryen endikasyonu ile ilişkisi

	Fetal	İlerlemeyen	p
	Distress	Eylem	
	(n=371)	(n=147)	
	n, %	n %	
1.Dakika Apgar			
≤ 7	238 (%64.2)	48 (%32.7)	0.0001
> 7	133 (%35.8)	99 (%67.3)	
5.Dakika Apgar			
≤ 7	37 (%10.0)	3 (%2.0)	0.002
> 7	334 (%90.0)	144 (%98.0)	

gramın altında iken, kızlarda bu oran % 75.9'dur. Oysa erkeklerin % 34 kadarı 3500 gramın üstündedir. Kızlarda 3500 gramın üstünde olanlar ancak %25.1 kadardır. Dörtbin gramdan daha ağır olan bebeklerin %80.6'sı erkek, %19.4'ü kızdır. Aradaki fark ileri derecede anlamlıdır ($p < 0.01$). Kız ve erkeklerin gebelik haftaları arasında ise herhangi bir fark saptanmadı.

Bu çalışmada ayrıca erkek ve kız bebeklerin 1. ve 5. dakika Apgar skorlarını araştırdık. Apgar skorlama, çocuk hastalıkları uzman veya asistanları tarafından yapıldı. Genel olarak bakıldığında 1. dakika Apgar skoru ≤ 7 olanlar açısından erkek ve kızlar arasında bir fark izlenmedi. (Erkekler %53.4 , kızlar %57.3). Beşinci dakika Apgar skoru ≤ 7 olanlar ise, erkeklerde %7.2 , kızlarda ise %8.4 oranında idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (**Tablo IV**).

Sezaryen endikasyonlarına göre Apgar skorları karşılaştırıldığında fetal distress nedeniyle sezaryen olanların %64.2 sinde, ilerlemeyen eylem nedeniyle sezaryen olanların ise %32.7 sinde 1 dakika Apgarı ≤ 7 idi (**Tablo V**).

Tablo VI Sezaryen endikasyonlarıyla birlikte fetal cinsiyete göre Apgar skorlarının incelenmesi

	Erkek n, %	Kız n %	p	OR	%95 CI
1.Dakika Apgar					
≤ 7	122 (%61.6)	116 (%67.1)	0.28	0.78	0.51 – 1.20
> 7	76 (%38.4)	57 (%32.9)			
5.Dakika Apgar					
≤ 7	18 (%9.1)	19 (%11.0)	0.60	0.81	0.41 – 1.59
> 7	180 (%90.9)	154 (%89.0)			
İlerlemeyen Eylem					
1.Dakika Apgar					
≤ 7	27 (%33.3)	21(%31.8)	0.86	1.07	0.53 – 2.14
> 7	54 (%66.7)	45 (%68.2)			
5.Dakika Apgar					
≤ 7	2 (%2.5)	1 (%1.5)	0.57	1.64	0.14 – 18.55
> 7	79 (%97.5)	65 (%98.5)			

Aradaki fark oldukça anlamlı olarak bulundu ($p=0.0001$). Beşinci dakikada ise ilk grubun %10 unda, ikinci grubun ise %2 sinde Apgar skoru <7 idi ($p=0.002$). Daha ayrıntılı olarak, hem fetal cinsiyetin, hem de sezaryen endikasyonlarının birlikte verildiği **Tablo VI** incelenirse, aslında fetal seksin Apgar skoru üzerinde istatistiksel olarak önemli bir etki yapmadığı görülebilir.

TARTIŞMA

Sezaryen uygulanan gebelerden çoğul gebelikler çıkarıldıktan sonra düşük riskli, termde, nullipar, erkek fetus taşıyan gebelerin sezaryen oranı % 53.9 ($n=1497$), kız fetus taşıyan gebelerin sezaryen oranı ise % 46.1 ($n=1278$) olarak bulundu. Çalışmaya alınan gruptaki erkek ve kız fetus oranı ise sırasıyla % 53.8 ($n=279$) ve % 46.2 ($n=239$) idi. Bu oranlar Harlow ve ark. larının belirttiği oranlardan oldukça fazla gözükmektedir (2). Harlow ve ark. ları bu oranı erkek fetuslar için %19.5, kız fetuslar için ise %14.0 olarak bildirmişlerdir. Lieberman ve ark.ları ise düşük riskli term, nullipar gebeliklerde erkek fetus taşımanın sezaryen riskini %40 arttırdığını saptamışlardır (5).

Biz çalışmamızda erkek fetus taşıyan

gebelerde fetal distress ve ilerlemeyen eylem nedeniyle sezaryen oranlarında bir artış olduğunu saptamadık. Yapılan bir çalışmada (5) erkek fetus taşıyan gebelerde ilerlemeyen eylem nedeniyle sezaryen oranlarında artış olduğu bulunmuştur (Odds oranı: 1.04, %95 Güven aralığı: 0.8-1.4). Nulliparlarda erkek bebek bekleyenlerde ilerlemeyen eylem nedeniyle olabilen bu artış, fetal ağırlığın erkeklerde daha fazla olmasına bağlanmıştır (3). Lieberman ve ekibi, fetal baş çevresinin ölçümü ile ilerlemeyen eylem olup olmayacağını ve böylelikle sezaryene karar verebilmeyi araştırmışlar, fakat anlamlı bir sonuca ulaşamamışlardır. Bu çalışmalarına yapılan büyük eleştirilerden biri, baş çevresini doğumdan sonra ölçmelerinden gelmiştir. Bu konuda yapılmış en etkin çalışmalardan olan Liebermanın araştırmasında; erkek bebek bekleyenlerde fetal distress nedeniyle sezaryen oranlarındaki artışın multiple lojistik regresyon analizi ile ek faktörler dışlandıktan sonra bile yüksek kaldığını saptamışlardır (Adjusted Odds R.:2.2, %95 CI: 1.3-4.0). Bu yüksekliğin nedeni açık değildir, fakat erkek ve kız fetusların gelişimsel farklılığına bağlı olabilir. Hayvan çalışmalarında dişi fetuslarda sempato-adrenal sistemin daha erken geliştiği gösterilmiştir (6,7). Greenough ve ekibi, preterm doğmuş olan kız bebeklerin katekolamin düzeylerinin

erkek bebeklerden daha yüksek olduğunu bildirmiştir (8). Bu katekolamin yüksekliğinin fetusun hipoksiye karşı dayanıklılığını arttırdığı yorumu yapılmıştır (9,10). Erkek ve dişi fetuslerdeki bu farklı katekolamin yanıtının da fetal distress nedeniyle fetal cinsiyetler arasında olan farka neden olduğu belirtilmiştir. Ayrıca birçok türde, fetal adrenal bezlerin hipoksiye yanıt olarak katekolamin salgıladığı gösterilmiştir (11-13). Lagercrantz, hafif asidozu olan (pH 7.16) ve Apgar skoru <7 olan fetusların katekolamin düzeyinin Apgar skoru >7 olanlardan daha düşük olduğunu bildirmiştir (14). Bu araştırmacı, böyle bir durumun katekolaminlerin fetal iyilik hali üzerindeki olumlu etkisine bağlanabileceğini belirtmiştir.

Çalışmamızda fetal distress nedeniyle sezaryen olanların %53.4 ü erkek, %46.6 sı kız olmasına karşın, Apgar skorları ve endikasyonları birlikte karşılaştırdığımızda erkek fetus taşımanın bir risk olmadığını saptadık. Doğal olarak çalışmamızın eksik yönü olan fetal asid-baz ve kan gazları durumunu bilmeden, sadece Apgar sonuçlarına göre davranmaya ne yazık ki, konu ile ilgili olan hemen hemen tüm yayınlarda da rastlanmaktadır. Bu nedenle, bizce Lagercrantz'ın bulgusu oldukça heyecan vericidir.

Erkek ve dişi fetus arasındaki, dişi fetuslerde sempato-adrenal sistemin erken gelişmesinden dolayı erkek bebek taşıyan gebelerde artmış sezaryen riski bu farklılığın bir yansıması olabilir (15). Bizimde çalışmamızda erkek bebeği olanlarda, sezaryen oranı daha yüksek olarak saptandı. Ayrıca, ilerlemeyen eylem nedeniyle sezaryen oranını yüksek bulduğumuz erkeklerde, literatürün aksine fetal distress nedeniyle sezaryen olma oranının, kız fetus taşıyan gebeliklerle aynı olduğunu söyleyebiliriz. Bu konuyu araştırmak için daha fazla sayıda olgu içeren çok merkezli çalışmalara gereksinimimiz vardır.

KAYNAKLAR

1. Hall MH, Carr-Hill R. Impact of sex ratio on onset and management of labour. *BMJ* 1982;285:401-03
2. Harlow BL, Frigoletto FD, Gramer DW, Evans JK, Brain RP, Evvigmann B. Epidemiologic predictors of cesarean section in nulliparous patients at low risk. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:156-62

3. Turner MJ, Rasmussen MJ, Boylan PC, MacDonald D, Stronge JM. The influence of birth weight on labor in nulliparas. *Obstet Gynecol* 1990;76:159-63

4. Copper RL, Goldenberg RL, Cliver SP, DuBard MB, Hoffman HJ, Davis RO. Anthropometric assesment of body size differences of full term male and female infants. *Obstet Gynecol* 1993;81:161-64

5. Liebermann E, Lang JM, Cohen AP, Frigoletto FD, Acker D, Rao R. The assosiation of fetal sex with the rate of cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:667-71

6. Padbury JF, Hobel CJ, Lam RW, Fisher DA. Sex differences in lung adrenal neurosympathetic development in rabbits. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:199-204

7. Padbury JF, Hobel CJ, Gonzales FA, Fisher DA. Ontogenesis and sex differences in rabbit fetal adrenal phenylethanolamine N-methyltransferase. *Biol Neonate* 1983;43:205-10

8. Greenough A, Lagercrantz H, Pool J, Dahlin I. Plasma catecholamine levels in preterm infants. *Acta Paediatr Scan* 1987;76:54-9

9. Lagercrantz H, Slotkin TA. The "stress" of being born. *SciAm* 1986;254:100-7

10. Nylund L, Dahlin I, Lagercrantz H. Fetal catecholamines and Apgar score. *J Perinat Med* 1987;15:340-4

11. Cohen WR, Piasecki GJ, Jackson BT. Plasma catecholamines during hypoxemia in fetal lamb. *Am Physiol Soc* 1982;243:520-5

12. Cohen WR, Piasecki GJ, Chon HE, Young JB, Jackson BT. Adrenal secretion of catecholamines during hypoxemia in fetal lambs. *Endocrinology* 1984;114:383-90

13. Comline RS, Silver M. Development of activity in the adrenal medulla of the foetus and new-born animal. *Br Med Bull* 1966;22:16-20

14. Lagercrantz H. Asphyxia and the Apgar score [letter]. *Lancet* 1982;966

15. Torday JS, Nielsen Hc. The sex difference in fetal lung surfactant production. *Exp Lung Res* 1987;12:1-19

HELLP Sendromu Tedavisinde Kortikosteroid Kullanımı

*Oya PEKİN (1) , *Belgin DEVRANOĞLU (1) , **Tanju PEKİN

(1) Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü

(2) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD
* Uzman Dr, ** : Doç Dr

Yazışma adresi: Dr. Oya Pekin, Cemil Topuzlu Cd. 103/19 81060, Caddebostan / İstanbul
Tel: 0216 411 35 43 **e-mail:** burakcem@superonline.com

ÖZET

Amaç: Bu araştırmanın amacı, kortikosteroid kullanımının 27-37. gebelik haftaları arasında, HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzyme, Low Platelet counts.) sendromlu gebelerdeki etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Prospektif olarak yapılan çalışmaya HELLP sendromu ile komplike 27-37. gebelik haftası arasındaki, Şubat -Ağustos 2000 tarihleri arasında başvuran, 20 gebe dahil edildi. Ondört hasta çalışma grubunu oluşturdu; bunlara önce 10 mg intramüsküler deksametazon tedavisi, 12 saat ara ile iki kez uygulandı ve sonra 5 mg intramüsküler deksametazon, 12 saat ara ile iki kez daha yapıldı. Altı hasta kortikosteroid tedavisi almayan kontrol grubunu oluşturdu. Tedavi ve doğum kararı verilirken genellikle ortak bir protokole bağlı kalınmış ve doğum kararında anne ve bebeğin durumundaki dengeler etkili olmuştur. **Bulgular:** Anne platelet sayısı, LDH (Laktat Dehidrogenaz), SGOT (Serum Glutamik Oksalik Transaminaz), SGPT (Serum Glutamik Puvik Transaminaz) düzeylerine göre iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$). Kortikosteroid tedavisi alan grupta, ihtiyaç duyulan kan ,kan ürünleri ve hastanede kalış süresi anlamlı şekilde azaldı ($p<0.05$). İki grup arasında doğum haftası ve doğum kiloları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Sonuç: Bu çalışma göstermiştir ki; kortikosteroid uygulaması, ihtiyaç duyulan kan,kan ürünleri ve hastanede kalış süresinde önemli azalma yaratmıştır. Kortikosteroid tedavisi alan grupta, ortalama anne platelet sayısı, LDH, SGOT, SGPT düzeyleri kontrol grubuna göre önemli ölçüde farklıdır. Aynı zamanda kortikosteroid tedavisi alan grup hastaları hızlı bir şekilde iyileşmiştir. Kortikosteroid dozları ve süresi hakkında çok merkezli, daha çok hasta sayılı çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: HELLP sendromu, deksametazon, maternal biyokimyasal parametreler.

SUMMARY

Corticosteroid Therapy For Patients With HELLP Syndrome

Objective: The purpose of this study was to evaluate the impact of administration of corticosteroids on the course of HELLP syndrome in pregnancies between 27-37 weeks' gestation.

Materials and methods: This prospective, randomized study was undertaken in 20 antepartum patients with HELLP syndrome. Fourteen women were randomized to receive 10mg intramuscular dexamethasone, twice 12 hours apart followed by 5mg intramuscular dexamethasone, twice 12 hours apart and 6 women were randomized to the control group that not taken corticosteroids. Management and delivery decisions for all patients were based on a common protocol with delivery undertaken for a deteriorating maternal or fetal conditions. **Results:** Between the two groups we did not find statistical difference according to maternal platelet count, LDH, SGOT, SGPT levels ($p>0.05$). In the corticosteroid treated group, required blood or blood products and overall hospitalization significantly decreased ($p<0.05$). There were no differences at delivery time according to the gestational age and birth weight between the two groups ($p>0.05$).

Conclusion: This study demonstrates that corticosteroids produce a significant reduction in required transfusion with blood or blood products and overall hospitalization period. In the corticosteroid treated group, the mean platelet count, LDH, SGOT, SGPT levels are significantly different among the control arm. Also the corticosteroid treated group had an accelerated recovery from their disease. Treatment deserves further investigation about corticosteroid dosages and duration.

Key Words: HELLP syndrome, dexamethasone, maternal biochemical parameters.

GİRİŞ

HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet counts) sendromu hepatik disfonksiyon, yaygın mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile karakterize preeklampsi veya eklampsinin atipik formu olarak ilk kez 1982 yılında Dr Louis Weinstein tarafından tarif edilmiştir (1,2). Birçok araştırmacı bu sendromu preeklampsinin bir değişkeni olarak düşünmüştür ama ayrı olarak da izlenebilir. Preeklampitik gebelerin yaklaşık % 4-12'si HELLP sendromu ile komplike dir.(3)

Weinstein, artmış maternal ve perinatal mortalite nedeni ile bu sendromun varlığında, acil doğumun gerekliliğini vurgulamıştır. Yapılan bir çalışmada %1.1 maternal mortalite oranına sahip olduğu belirtilmiştir.(1). Konu ile ilgili olarak yapılan meta analizlere bakıldığında sendromun %25' lere varan morbidite ve mortalite oranı mevcut olduğu görülür. Önemli komplikasyonları arasında; DIC, dekolman plasenta, ARDS (Erişkin tip solunumsal yetersizlik sendromu), pulmoner ödem, subkapsüler karaciğer hematomu sayılmaktadır. Bu nedenlerle erken tanı çok önemlidir.

HELLP sendromu patogenezi tam olarak anlaşılammıştır ve henüz tam olarak bilinmemektedir. Doğum dışında, bu durumu stabilize edici bir kaç tedavi stratejisinin faydalı olabileceği bulunmuştur. Yatak istirahati, plazma tedavisi, maternal ve fetal monitorizasyon ile konservatif izlem stabilizasyon sağlamaktadır. Kortikosteroid tedavisinin, HELLP sendromundaki etkilerini ilk yayınlayan 1984 yılında Thiagarajah ve ark. dir. Fetal akciğer matüritesini hızlandırmak amacıyla verilen kortikosteroid tedavisinin, HELLP sendromundaki laboratuvar bulgularını düzelttiği gözlenmiştir (2,4). Bu yıldan sonra birçok araştırmacı bu konu üzerinde çalışmalar yapmıştır. Bizim çalışmamızın amacı da antepartum kortikosteroid tedavisinin, HELLP sendromundaki etkilerini araştırmaktır.

GEREC ve YÖNTEM

Prospektif olarak yapılan çalışmaya, HELLP sendromu ile komplike 27-37. gebelik haftası arasındaki, Şubat -Ağustos 2000 tarihleri arasında Zeynep Kamil Hastanesi'nde yatan 20 gebe dahil edilmiştir. HELLP sendromu

teşhisi, aşağıda belirtilen labaratuvar bulgularına göre konulmuştur: serum LDH>600U/L, AST>40U/L, trombosit <100000 /mm³. Klas 1 HELLP; mikroanjiopatik hemolitik anemi ve hepatik disfonksiyona ilaveten trombosit sayısının <50000/mm³, klas 2; trombosit sayımının >50000 /mm³ ile <100000/mm³, klas 3; trombosit sayımının <100000/mm³ ile 150000/mm³ olduğu durumlara göre sınıflandırılmıştır.

Hastalar rastgele olarak iki gruba ayrıldı. Grup 1; 6 hasta kortikosteroid tedavisi almayan kontrol grubunu oluşturdu. Grup 2 ; 14 hasta 10 mg intramüsküler deksametazon tedavisi, 12 saat ara ile iki kez başlanmış ve 5 mg intramüsküler deksametazon, 12 saat ara ile iki kez taburcu olana dek uygulandı ve çalışma grubunu oluşturdu. Hastalar, postpartum yoğun bakım odasında klinik durumları stabil oluncaya kadar takip edildiler. Bütün hastalar postpartum 24 saat MgSO₄ tedavisi aldılar. Tansiyon arterial yüksek olgularda, antihipertansif tedavi uygulandı. Trombosit sayısı 50.000 /mm³ altında olan olgularda, trombosit süspansiyonu kullanıldı. Toplam verilecek trombosit miktarı ortalama olarak her ünitenin trombosit sayısını 10 000 /mm³ arttıracığı varsayılarak toplam sayıyı 50 000 /mm³ üzerine çıkarmak için gereken kadar verildi. Hastaların tansiyon arterial, diürez, vital bulguları yakın takip edildi. Günlük hemogram, SGOT, SGPT, LDH değerleri çalışıldı.

Çalışmanın yapıldığı, Grup I ve Grup II hastalar arasında yaş, gravida, eklampitik - preeklampitik yakınmaları, maternal laboratuvar bulguları, doğum şekilleri, hastanede kalış süreleri, post partum komplikasyonlar, kullanılan trombosit ve plazma transfüzyonları ve fatal klinik sonuçlar karşılaştırıldı İstatistiksel analiz için SPSS 10.0 Version for Windows (Chicago-llinois) kullanıldı. Verilerin karşılaştırılmasında student t-test ve Ki-kare testleri kullanıldı; p<0,05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

BULGULAR

Serimizi oluşturan hastalar iki grupta değerlendirilmiştir. Grup I (n=6) tedavilerinde steroid almamış, Grup II (n=14) ise mevcut tedavilerine deksametazon eklenmiştir. Her iki grup, yaş (27,0±4,6 yıl ve 24,5±5,5 yıl) ve gravidaları (2,3±1,2 ve 2,1±1,8)

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi ($p > 0,05$) (**Tablo I**). Hastalar takibe alındıklarında, preeklampitik yakınmaları

Tablo I Çalışma ve kontrol grubu karakteristik özellikleri

	Grup I (n=6) Ort ± SD	Grup II (n=14) Ort ± SD	p
Yaş (Yıl)	27,0 ± 4,6	24,5 ± 5,5	>0,05
Gravida (n)	2,3 ± 1,2	2,1 ± 1,8	>0,05

değerlendirildi; grup I de 3 (%50) hastada baş ağrısı, 2 (%33,3) hastada görme bulanıklığı, 1 (%6,7) hastada epigastrik hassasiyet, 2 (%33,3) hastada bulantı-kusma mevcuttu. Grup II değerlendirildiğinde ise; baş ağrısı 7 (%50), görme bulanıklığı 4 (%28,5), epigastrik hassasiyet 2 (%14,2), bulantı-kusma 5 (%35,7) hastada mevcuttu (**Tablo II**).

Tablo 2: Preeklampitik yakınma oranları

	Grup I (n=6)	Grup II (n=14)
Baş Ağrısı	3 (%50,0)	7 (%50,0)
Görme Bulanıklığı	2 (%33,3)	4 (%28,5)
Epigastrik Hassasiyet	1 (%6,70)	2 (%14,2)
Bulantı - Kusma	2 (%33,3)	5 (%35,7)

Tablo 3: Maternal laboratuvar bulguları

	Grup I (n=6) Ort. ± S.D.	Grup II (n=14) Ort. ± S.D.	p
Hemoglobin (g/dl)	12,7 ± 2,0	10,15 ± 2,6	>0,05
Hematokrit (%)	37,6 ± 5,8	31,10 ± 7,8	>0,05
Kreatinin (mg/dl)	0,93 ± 0,2	0,85 ± 0,1	>0,05
Trombosit (mm^3)	56.600 ± 31000	59.285 ± 22000	>0,05
SGOT (IU/L)	134,4 ± 7,4	211,50 ± 17	>0,05
SGPT (IU/L)	62,7 ± 6,5	107,35 ± 86	>0,05
LDH (IU/L)	652 ± 43	1340 ± 12	>0,05

Takiplerinde HELLP tanısı alan bu hastaların tanı aldıklarında laboratuvar sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildi. Grup I ve Grup II hemoglobin değerleri 12,7 ± 2,0 ve 10,15 ± 2,6 g/dl, hematokrit değerleri % 37,6 ± 5,8 ve 31,10 ± 7,8 dir. Serum kreatinin değerleri 0,93 ± 0,2 ve 0,85 ± 0,1 mg/dl, trombosit sayımları 56 600 ± 31 000 ve 59 285 ± 22 000, SGOT değeri 134,4 ± 7,4 ve 211,50 ± 17 IU/l

Tablo 4: Maternal Klinik Sonuçlar

	Grup I (n=6) Ort. ± S.D.	Grup II (n=14) Ort. ± S.D.	p
N. Vajinal Doğum	1 (%16,6)	4 (%28,5)	>0,05
Sezaryen Op.	0,5 (%83,3)	10 (%71,4)	>0,05
Yatış Süresi (gün)	10,8 ± 6,2	6,9 ± 5,4	<0,05
Kanama	1 (%16,6)	0	>0,05
Eklampsi Krizi	2 (%33,3)	3 (%21,4)	>0,05
Yara Açılması	1 (%16,6)	2 (%14,2)	>0,05
Trombosit Transfüzyonu	12,73 ± 4,33	3,71 ± 5,96	<0,05
Plazma Kullanımı	3,05 ± 2,50	0,78 ± 1,6	<0,05

SGPT değeri 62,7 ± 6,5 ve 107,35 ± 86 IU/l, LDH değeri 652 ± 43 ve 1340,07 ± 12 IU/l olarak değerlendirildi. Özellikle ortalama anne platelet sayımı, SGOT, SGPT, LDH seviyeleri iki grup arasında dikkati çeken bir fark olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde

Tablo 5: Fetal klinik sonuçlar

	Grup I (n=6) Ort. ± S.D.	Grup II (n=14) Ort. ± S.D.	p
Doğum Haftası	34,7 ± 2,5	32,1 ± 12	>0,05
Doğum Ağırlığı	2237 ± 401	2042 ± 320	>0,05
5.Dak. Apgar	8,8 ± 1,2	7,9 ± 2,7	>0,05
Ölü doğum	0	0	>0,05

farklı bulunmadı ($P > 0,05$) (**Tablo III**). Hastaların, maternal klinik sonuçları **Tablo IV**'de gösterilmiştir. Grup I 'de, 1 hasta (%16,6) normal vaginal yolla doğum yaptı, 5 hasta (%83,3) sezaryen operasyonu olmuştu. Grup II 'de, ise 4 (%28,5) normal vaginal doğum, 10 (%71,4) sezaryen operasyonu oldu. Postpartum dönemde, grup I ve 2'de sırasıyla, yatış süreleri 10,8 - 6,2 ve 6,9 - 5,4 gün idi. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ($P < 0,05$). Birinci grupta, 1 (%16,6) postpartum kanama görülürken, ikinci grupta karşılaşılmamıştır. Grup I 'de 2(%33,3) ve Grup II 'de 3(%21,4) eklampsi krizi oldu. Yara

açılması, Grup I'de, 1 (%16.6) ve diğer grupta 2 (%14.2) olarak bulundu. Trombosit kullanımı oranları grup1 ve 2'de sırasıyla $12,73 \pm 4,33$ ve $3,71 \pm 5,96$ ünite ve plazma kullanımı $3,05 \pm 2,50$ ve $0,78 \pm 1,6$ ünite olarak bulundu. Her iki değer de istatistiki olarak anlamlı bulundu ($P < 0,05$) (Tablo IV).

Çalışma grubunda, kontrol grubuna göre iyileşme klinik gözleme göre çok daha hızlı olmuştur. Doğum haftaları, doğum ağırlıkları ve beşinci dakika apgar skorları, ölü bebek doğum oranları istatistiki olarak değerlendirilmiş anlamlı fark tespit edilmemiştir ($P > 0,05$) (Tablo V).

TARTIŞMA

Kortikosteroid tedavisinin, HELLP sendromunda hangi mekanizma ile etkili olduğu tam olarak bilinmemektedir ancak birkaç mekanizma tahmin edilmektedir. Platelet adhezyonunu azaltmakta, immün sistemin bir organı olan dalağın fonksiyonlarını baskılayarak dalak tarafından platelet uzaklaştırılmasını engellemekte ve endotel üzerine direkt etkisi bulunmakta ve sonuç olarak platelet aktivasyonunu arttırmaktadır. Steroid kullanımı en az 4 şekilde maternal ve fetal bakımdan önemlidir. 1) Preterm gebeliklerde fetal pulmoner maturiteyi, akciğer tip II hücrelerini olgunlaştırıp sürfaktan sentezini artırarak sağlamak ve viabilite kazandırmakta önemli rol oynamaktadır, 2) Operatif bir müdahaleden önce hematolojik durumu düzeltmekte ve transfüzyon miktarını azaltmakta, böylece hem transfüzyona hem de cerrahiye bağlı komplikasyonları azaltmaktadır, 3) Fetusta, multipl organ sistem performansını maksimize etmektedir ve birçok çalışma ile gösterilmiştir ki; antenatal kortikosteroid kullanımı hyalen membran hastalığının sıklığını ve şiddetini, intraventriküler hemorajiyi, nekrotizan enterokoliti azaltmaktadır, 4) Hastanın, tersiyer merkeze transferini erken müdahale şansını yitirtmeden daha emin koşullarda yapılmasını sağlamaktadır. (4,8)

Bizim çalışmamızda, kortikosteroid kullanımı, düşük dozda ve doğuma kadar kullanılmıştır. Kortikosteroid tedavisi yüksek doz, 24mg/gün kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada, kortikosteroid tedavisi doğuma kadar kullanılmış ve doz kullanımına göre de hastalar 3 gruba ayrılmış ve yüksek doz kortikosteroid

tedavisi kullanan grupta, latent periyodun uzadığı dikkati çekmiş ancak bunun maternal ve fetal yararlarının ve zararlarının daha çok araştırılması gerektiği söylenmiştir (5). Latent periyodun bir çalışmada 19 güne kadar uzadığı belirtilmiştir (7).

Yine kortikosteroid dozu ve süresi açısından yapılan bir başka çalışmada, 12 saat ara ile verilen 12mg deksametazon tedavisinin etkili tedavi olduğu belirtilmiştir (6). Birçok çalışmada, antepartum kortikosteroid tedavisi değişik dozlarda doğuma kadar kullanılmış ve bütün çalışmalarda, kortikosteroid kullanılmayan kontrol grubuna göre kullanılan grupta, istatistiksel olarak HELLP sendromunda düzelme izlenmiş, platelet sayımında artma, karaciğer enzimlerinde azalma tespit edilmiştir (2,4-6,8).

Herkes tarafından bilinen bir gerçek, HELLP sendromunun en önemli tedavisi doğum olduğudur, ancak kortikosteroid tedavisi ile yukarıda sayılan faydalar sağlanırken bu süreç zarfında, fetusun durumunun iyi değerlendirilmesi gereklidir. Eğer fetus büyümüyor ise, fetusta IUGR bulguları gözleniyor ve "brain sparing affect" oluşmuş ise ve fetus middle cerebral arter PI değeri ile umbilikal arter indeksleri oranı cutoff değerinin altında seyrediyor ise artık zaman kazanmanın bir anlamı yoktur. Çünkü zaten fetus için bu zaman kazanmaya çalışmak çok tehlikeli sonuçlar doğuracaktır. Gebeliğin sonlandırılması ile de anne durumu düzelecektir. Kortikosteroid tedavisinin, uzun süre ve yüksek doz kullanımının fetal ne gibi etkilerinin olduğu henüz tam olarak belirtilmemiştir ve tartışmalar sürmektedir ve bu yönde çalışmaların sonuçlarının kesinlik kazanması gerekmektedir.

Sonuç olarak kortikosteroid tedavisinin, HELLP sendromunda laboratuvar bulguları düzelttiği, fetus akciğer matüritesini sağlamasına ilaveten anne üzerine de yukarıda anlatılan olumlu yararları olduğu bilinmektedir. Bu amaçla 34. gebelik haftası sonrasında bile anne üzerindeki bu etkilerinden dolayı kortikosteroid tedavisi uygulanmasını önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Baha M. Sibai, Mohammed K. Ramadan, Ihab Usta, Mostafa Salama, Brian M. Mercer. *Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP syndrome)*. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1000-6
2. Everett F. Magan, Kenneth G. Perry, Edward F. Meydrech, Robert L. Harris. *Postpartum corticosteroids: Accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP)*. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1154-8
3. Maureen O'hara Padden. *HELLP Syndrome: Recognition and perinatal management*. *Am Fam Physician* 1990;60:829-39
4. Everett F. Magan, David Bass, Suneet P. Chauhan, Davis L. Sullivan, Rick W. Martin. *Antepartum corticosteroids: Disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP)*. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1148-53
5. John M. O'Brien, Douglas A. Milligan, John R. Barton. *Impact of high -dose corticosteroid therapy for patients with HELLP syndrome*. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:921-4
6. Matthew J. Tompkins, Sivia Thiagarajah. *HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: The benefit of corticosteroids*. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:304-9
7. Sullivan CA, Magann EF, Pery KG Jr. *The recurrence risk of the syndrome of HELLP: Subsequent pregnancy outcome and long term prognosis*. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:125-9
8. Dotsh J, Hohmann M, Kuhl PG. *Neonatal morbidity and mortality associated with maternal hemolysis elevated liver enzymes and low platelets syndrome*. *Eur J Pediatr* 1997;156:389-391

Değişik Tip Tüp Sterilizasyon Operasyonlarının Genel Etkinlik, Morbidite ve Mortalite Açısından Değerlendirilmesi

*Mansur KAMACI (1), **Abdülaziz GÜL (1), *Rifat Hakkı GÜRSOY(2) , ***Alev BELHAN(3)
 (1)Yüzüncü Yıl Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Başkanlığı - Van
 (2)Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Başkanlığı Beşevler - Ankara
 (3)100 Yataklı Asker Hastanesi Baştabliği Edremit - Balıkesir
 * Prof.Dr., ** Doç.Dr., *** Op. Dr.

Haberleşme Adresi: Prof. Dr. Mansur KAMACI İçel Sok. No: 3/ 12 06420 Yenişehir/ ANKARA
 Tel-Fax : 0 312 4354595

ÖZET

Amaç : Çeşitli tip tubal sterilizasyon operasyonlarının genel etkinlik, morbidite ve mortalite açısından değerlendirilmeleri yapılmak istenmiştir.

Materyal ve Metod:İnci grup; Mayıs 1979 ile Mayıs 1994 tarihlerinde Çorlu, 600 Yataklı Ankara Mevki, Ağrı, Konya Asker Hastanelerine, İnci grup ise Aralık 1994 ile Kasım 1997 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniklerine devamlı kontrasepsiyon istemiyle başvuran ve çeşitli sterilizasyon operasyonları uygulanan olgulardan oluşmaktaydı.

İnci gruptaki 137 olgunun; yaş ortalaması 32.7 ± 4.7 SD (26-39), doğurganlık ortalaması 4.3 ± 2.6 SD (2-7), yaşayan ortalama çocuk sayısı 3.1 ± 0.8 SD (1-5), çiftlerin ortalama evlilik süresi ise 15.4 ± 6.6 SD (9-22) yılı.İnci gruptaki 164 olgunun; yaş ortalaması 34.7 ± 9.3 SD (23-43), doğurganlık ortalaması 7.6 ± 3.4 SD (1-14), yaşayan ortalama çocuk sayısı 7.8 ± 2.9 SD (1-13), çiftlerin ortalama evlilik süresi 23.4 ± 8.5 SD (11-35) yılı. İnci gruptaki tubal sterilizasyon operasyonları; genel anestezi altında toplam 137 olguya uygulandı. Abdominal yoldan Pomeroy tekniği; tubal sterilizasyon operasyonlarında iki farklı insizyonla; 82 olguda mini laparotomi, 22 olguda ise Pfannestiel kesi ile yapılan sezaryanlarda uygulandı. Bilateral fimbriektomi yapılan, 21 olguda; kolpotomik insizyon kullanıldı. Laparoskopik girişimlerde; laprakatörle silastik ring'le tubal ligasyon işlemi 12 olguya uygulandı.İnci gruptaki tubal sterilizasyon operasyonlarında; 143 olguda genel anestezi 20 olguda spinal anestezi ve 1 olguda ise epidural anestezi verildi. Abdominal yoldan Pomeroy tekniği; tubal sterilizasyon operasyonlarında iki farklı insizyonla; 41 olguda mini laparotomi, 58 olguda Pfannestiel kesi ile yapılan sezaryan operasyonlarına ek olarak uygulandı. Minilaparotomik insizyon yapılan 6 olguda ise bilateral fimbriektomi yapıldı. Laparoskopik girişim ile; 59 olguya da genel anestezi altında, bilateral fallopian tüplerin istmik bölümüne bipolar elektrokoterizasyon

ve laparoskopi makasıyla kesi yapılarak, tubal sterilizasyon gerçekleştirildi.

Bulgular: Tubal sterilizasyon operasyonlarından sonra; İnci çalışma grubunda % 2.9, İnci çalışma grubunda ise % 6.7 oranında morbidite gelişmesine karşın, hiçbir olguda mortalite görülmedi.

Sonuç: Her iki çalışma grubunda en az 6 en çok 12 aylık izlem periyodunda,tubal sterilizasyon operasyonlarının yetersizliğine ilişkin, çeşitli tanı yöntemleri kullanılarak hiçbir olguda intrauterin veya ekstrauterin gebelik saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Tubal sterilizasyon, Morbidite, Mortalite.

SUMMARY

Evaluation of general activity, morbidity and mortality rates of the different type tubal sterilization operations

Object: The aim of this study is to evaluate laparoscopic tubal sterilization techniques with respect of their activity, morbidity and mortality.

Material & Methods: Çorlu, 600 beds of Ankara Mevki, Ağrı, Konya Military Hospitals and Van Yüzüncü Yıl University Medical Faculty Research and Training Hospital were chosen for this study to be applied.

Patient populations was divided into two different groups. Group I patients were living in Ankara (The Western part of Turkey) and Group II were living in Van city (The Eastern part of Turkey).Group I were including 137 cases. The average of the patients ages was 32 ± 4.1 SD (26-29)years old, the mean parity was 4.3 ± 2.6 SD (2-7) and the average of living children was 3.1 ± 0.8 SD (1-5), the average of being married was 15.4 ± 6.6 SD (9-22) years.Group II were including 164 cases. The average ages of the patients were 34.7 ± 9.3 SD (23-43) years old, parity was 7.6 ± 3.4 SD (1-14), and the rate of the

living children was 7.8 ± 2.9 SD (1-13). The average of being married was 23 ± 0.5 SD (11-35) years. In Group I, Pomeroy's tubal sterilization method was carried out a two different incisions, mini laparotomy in 82 cases and Pfannestiel incision in 12 section cesarean plus bilateral tubal sterilization and bilateral fimbriectomy were performed by colpotomic incisions in 21 cases. Laparoscopic tubal sterilization was employed with silastic ring in the same group. In Group II, same techniques were performed as Group I, minilaparotomy 41 cases, and Pfannestiel incision 58 section cesarean plus bilateral tubal sterilization. 6 bilateral fimbriectomy was carried out by mini laparotomy incision. Tubal sterilization was achieved with using bipolar electrocauterization and scissors in 59 cases by laparoscopic access.

Results: Morbidity rates were 2.9 % in group I and 6.7 % in group II. Fortunately there was not occurred mortality in both of them.

Conclusion: Furthermore, intrauterine or extrauterine pregnancy was not be detected in our study groups with using variable diagnostic techniques in minimum 6 maximum 12 months control periods.

Key Words: Tubal Ligation, Morbidity, Mortality.

GİRİŞ

Ailelerin yeterli sayıda çocuk sahibi olmaları durumunda yada annenin sağlığını koruma düşüncesiyle sterilizasyon operasyonları; ailedeki partnerlerin özgür iradeleri ile erkeğin vas deferenslerine vazektomi(1), kadının fallopian tüplerinin farklı bölümlerine bilateral olarak çeşitli sterilizasyon operasyon tekniklerinin uygulanması ile yapılmaktadır. Tubal sterilizasyon operasyonları, ovumun fallopian tüplerdeki transportu engelleyerek spermatozitlerle karşılaşmalarına mani olunmasıyla; spermatozitlerin ovumu dölleme işlemi engelleme amacını taşımaktadır(2,3). Tubal sterilizasyon operasyonları; kadın hayatının herhangi bir sürecinde postpartum dönemi de kapsayacak şekilde, genel olarak lokal veya genel anestezi altında; karın ön duvarı yoluyla mini laparotomik veya laparoskopik; ya da vajinal yol ile posterior fornixten kolpotomik/kuldoskopik girişimlerle fallopian tüplerin değişik segmentlerine farklı sütün materyelleri (Endoloop sütünler, klips, silastik ringler) ve gereçleri (bipolar elektrokoter, laparoskopi makası) ile ya da transservikal veya histeroskopik methodla mehyl-2-cyanoacetylate(MCA) kullanarak, kadının

fallopian tüplerinde oklüzyon yapmaya yönelik işlemler olduğu bilinmekte, ayrıca asistan eğitim programlarında; Endoloop sütünler kullanılarak laparoskopik tubal ligasyonla sağlanan tubal oklüzyon sırasındaki komplikasyonların tubal elektrokoterizasyon ile silastik ringler göre azlığı ve güvenilirliği nedeniyle tercih edildiği bildirilmektedir(2-14). Bu çalışma; Çorlu, 600 Yataklı Ankara Mevki, Ağrı ve Konya Asker ve Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastaneleri Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniklerine kontrasepsiyon istemi ile başvuran, iki olgu grubuna uygulanan çeşitli tip tubal sterilizasyon operasyonlarının etkinlik, morbidite ve mortalite açısından genel değerlendirmelerini yapmak için planlandı.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada; I'nci grup, Mayıs 1979 ile Mayıs 1994 tarihlerinde Çorlu, 600 Yataklı Ankara Mevki, Ağrı, Konya Asker Hastanelerindeki 137, II'nci grup ise Aralık 1994 ile Kasım 1997 tarihleri arasında da Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniklerine devamlı kontrasepsiyon istemiyenle başvuran ve sterilizasyon operasyonu uygulanan 164 olgudan oluşmaktaydı. I'nci gruptaki olguların; yaş ortalaması 32.7 ± 4.1 SD (26-39), doğurganlık ortalaması 4.3 ± 2.6 SD (2-7), yaşayan ortalama çocuk sayısı 3.1 ± 0.8 SD (1-5), çiftlerin ortalama evlilik süresi ise 15.4 ± 6.6 SD (9-22) yılı. II'nci gruptaki olguların; yaş ortalaması 34.7 ± 9.3 SD(23-53), doğurganlık ortalaması 7.8 ± 3.4 SD (1-14), yaşayan ortalama çocuk sayısı 7.8 ± 2.9 SD (1-13), çiftlerin ortalama evlilik süresi 23.4 ± 8.5 SD (11-35) yılı. Sterilizasyon operasyonları; I'nci gruptaki olguların hepsine genel anestezi ile uygulanırken, II'nci grupta ise 143 olguya genel, 20 olguya spinal, 1 olguya ise epidural anestezi ile gerçekleştirildi. I'nci gruptaki sterilizasyon operasyonları; postpartum dönemde 82 olguya abdominal yoldan göbek altı mini laparotomik insizyonla, 21 olguya kolpotomik insizyonla bilateral fimbriektomi, ayrıca 22 çeşitli endikasyonlarla sezaryan yapılan olguya da ilave olarak fallopian tüplere Pomeroy sterilizasyon tekniği uygulanırken, 12 olguya laparoskopi sırasında laprakatörle fallopian tüplere silastik ring'ler kullanılarak tübal oklüzyon sağlandı. Çalışmanın I'nci grubunda yer alan 137 olgu **Tablo I** de sunulmuştur.

Tablo I. Birinci gruptaki olgulara uygulanan çeşitli sterilizasyon operasyonlarının dağılımı.

Sıra No	İnsizyon tipi	Sterilizasyon Operasyon Tekniği	Sayı
1	Minilaparotomi	Bil. Pomeroy	82
2	Kolpotomi	Bil. Fimbriektomi	21
3	Pfannestiel	Sezaryan+Bil. Pomeroy	22
4	Laparoskopi	Bil. Tubal Ligasyon (Silastik Ring)	12
		Genel Toplam	137

İl'ci gruptaki sterilizasyon operasyonları; 41 olguya postpartum dönemde abdominal yoldan göbek altı mini laparotomik transvers insizyon ile fallopian tüplere bilateral Pomeroy ve 6 olguya ise bilateral fimbriektomi şeklinde, 59 olguya ise laparoskopik girişim sırasında fallopian tüplerin istmik bölümüne bilateral elektrokoterizasyon ve laparoskopi makası ile kesi işlemleri uygulanarak tubal sterilizasyon işlemleri yapıldı. Ayrıca çeşitli endikasyonlarla Pfannestiel insizyonla sezaryan yapılan 58 olguya da bu operasyonlara ek olarak Pomeroy tekniği ile tubal sterilizasyon uygulandı. Çalışmanın İl'nci grubundaki 164 olgu **Tablo II**'de sunulmuştur.

Tablo II. İkinci gruptaki olgulara uygulanan çeşitli sterilizasyon operasyonlarının dağılımı

Sıra No	İnsizyon tipi	Sterilizasyon Operasyon Tekniği	Sayı
1	Minilaparotomi	Bil. Pomeroy	41
2	Kolpotomi	Bil. Fimbriektomi	6
3	Pfannestiel	Sezaryan+Bil. Pomeroy	58
4	Laparoskopi	Bil. Pomeroy	59
		Genel Toplam	164

Her iki gruptaki laparoskopik tubal sterilizasyon yapılan olgularda intraoperatif tubal açıklık olup olmadığı; metilen mavisi ile araştırıldı. Bu girişimlere tabi tutulan hiç bir olguda metilen mavisinin tubalardan peritonea geçiş göstermediği gözlemlendikten, hemostaz kontrolü sonrası işlem sonlandırıldı. Birinci grupta yer alan ve tubal sterilizasyon operasyonu uygulanan 137 olgunun morbidite ve mortalite değerlendirmeleri ise **Tablo III**'de sunulmuş olup, buna göre mini laparotomik insizyonla bilateral Pomeroy tekniği uygulanan 82 olgudan 2'sinde, Sezaryan + Pomeroy tekniği uygulanan 22 olgu ile kolpotomik insizyonla bilateral fimbriektomi tekniği ile sterilizasyon yapılan 21 olguluk çalışma grubunda ise birer olguda olmak üzere toplam 4 (%2.9) olguda morbidite saptandı. İl'nci grupta sterilizasyon yapılan hiçbir olguda mortalite saptanmadı.

Tablo III. Birinci gruptaki sterilizasyon operasyonlarının morbidite ve mortalite değerlendirilmesi

Sıra No	İnsizyon Tipleri ve Sterilizasyon Operasyon Teknikleri	Sayı	Morbidite	Mortalite
1	Minilaparotomi + Bil. Pomeroy	82	2	-
2	Kolpotomi + Bil. Fimbriektomi	21	1	-
3	Pfannestiel + Sezaryan+Bil.Pomeroy	22	1	-
4	Laparoskopi+Bil. Tubal Ligasyon (Silastik Ring)	12	-	-
	Genel Toplam	137	4 (%2.9)	-

İkinci grupta tubal sterilizasyon uygulanan 164 olgunun morbidite ve mortalite değerlendirilmesi **Tablo IV**'te sunulmuş olup, buna göre postpartum dönemde mini laparotomik insizyonla bilateral Pomeroy tekniği uygulanan 41 olguda 1, Pfannestiel insizyonla sezaryan +Pomeroy tekniğiyle tubal sterilizasyon yapılan 58 olguda ise 7 ve laparoskopik girişimlerde Pomeroy yapılan 59 olgunun 3'ünde olmak üzere toplam 11 (%6.7) olguda morbidite saptanmasına karşın mini laparotomik insizyonla bilateral fimbriektomi yapılan 6 olguda ise morbidite saptanmadı. İkinci grupta tubal sterilizasyon operasyonu uygulanan hiçbir olguda mortalite saptanmadı.

Tablo IV. İkinci gruptaki sterilizasyon operasyonlarının morbidite ve mortalite değerlendirilmesi

Sıra No	İnsizyon Tipleri ve Sterilizasyon Operasyon Teknikleri	Sayı	Morbidite	Mortalite
1	Mini Laparotomi + Bil. Pomeroy	41	1	-
2	Mini Laparotomi + Bil. Fimbriektomi	21	-	-
3	Pfannestiel + Sezaryan+Bil.Pomeroy	58	7	-
4	Laparoskopi + Bil. Tubal Ligasyon (Silastik Ring)	59	3	-
	Genel Toplam	164	11 (%6.7)	-

TARTIŞMA

De Quatrato ve ark.(15), tubal sterilizasyon isteyen 16 olguya güvenliği fazla ve ekonomik maliyeti de düşük olan mini laparoskopik tubal ligasyonu devamlı intravenöz sedasyon ve lokal anestezi ile uyguladıklarında; operasyon süresinin 29.3 ± 8.1 , yakın bakım süresinin 83.9 ± 5.4 dakika olmasına karşın 30 olguya aynı işlemi genel anestezi altında yaptıklarında operasyon süresinin 33.6 ± 1 l.l, yakın bakım süresinin ise 114.5 ± 69.8 dakika olduğu bildirilmektedir. Taner ve ark.(12); 24 olguda endoloop sütürlerle laparoskopik Pomeroy usulü tubal ligasyon yaptıklarında; operasyon

zamanının ortalama 18.90 ± 5.56 (dakika) iken minilaparotomide ise bu sürecin ortalama 23.12 ± 8.24 (dakika) olmasının tercih nedeni olduğunu bildirmektedirler.

Laparoskopik tubal sterilizasyonlarında silastik ring kullanılmasını takiben meydana gelen postoperatif ağrıyı azaltmak için operasyondan bir gün önce ketoprofen ve operasyon sırasında da mesosalpinks ovarilere bupivacaine'i topikal veya infiltratif olarak tatbik edilerek kullandıklarında postoperatif ağrılarda olumlu sonuçlar aldıklarını bildirmektedirler(13,14). Birinci çalışma grubumuzda yer alan tüm sterilizasyon operasyonları genel anestezi altında uygulanmıştı. Bu grupta laparoskopik girişim sırasında laprakatörle silastik ringler kullanılarak tubal ligasyon uygulanan 12 olgunun ortalama operasyon süresi 37.5 ± 13.4 , ortalama yakın bakım süreci ise 135.5 ± 45.8 , dakika idi. İkinci çalışma grubumuzda yer alan genel anestezi altında laparoskopik yöntemle tubal sterilizasyon operasyonu geçiren 59 olgunun ortalama operasyon zamanı 43.8 ± 22.4 , yakın bakım süreci ise 155.8 ± 37.9 , dakika olarak belirlendi. Laparoskopik tubal sterilizasyon operasyon sonu post operatif ağrıyı önlemek amaçlı intraoperatif herhangi bir uygulama yapılmazken, tüm olgulara klasik postoperatif analjezi uygulandı.

1991 - 1996 yılları arasında Senegal Dakar Üniversitesi Eğitim Hastanesinde; 856 adet lokal anestezi ile mini laparotomik tubal sterilizasyon uygulanan seride kullanılan operasyon tekniğinin yetersizliğine bağlı oluşan tubal peritoneal fistüller sonucu operasyondan 7-54 ay sonra 5 (% 5.84) olguda intrauterin gebelik meydana geldiği bildirilmektedir (16). Ayrıca çok düşük oranlarda da olsa uygulanan Pomeroy tekniği (tubal bipolar elektrokoterizasyon) yetersizliğine bağlı olarak tubal stumfların yeniden kanalize olması sonucu oluşabilecek intrauterin veya ekstrauterin gebeliklerden kaçınmak ve erken gebelik teşhisini sağlayacak vajinal ultrasonografi veya biyokimyasal tanı yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir(17).

Laparoskopik tubal sterilizasyon operasyonlarında klips veya silastik ring kullanıldığında; bu materyallerin fallopian tüplerden kayması yada yeterli tubal oklüzyonun sağlanamamasına bağlı olarak % 0.1-5 gibi bir oranda gelişen, tubal sterilizasyon yetersizlikleri

sonucunda; intrauterin veya ekstrauterin gebeliklerin geliştiği bildirilmektedir(18-20). Her iki çalışma grubumuzda tubal sterilizasyon operasyonlarından sonra en az altı ay en çok oniki ay izlenen olguların yapılan kontrol muayenelerinde bu cerrahi girişimlerin yetersizliğine bağlı hiç bir olguda intrauterin veya ekstrauterin bir gebelik saptanmadı. Çok merkezli yapılan bir çalışmada değişik sterilizasyon operasyon metodlarına ve olguların daha önceden operasyon geçirip geçirmemelerine bağlı olarak % 1.0-2.15 oranında morbidite ve önemli cerrahi komplikasyonların geliştiği bildirilmektedir. Laparoskopik operasyonlarda uygun koagülasyon tekniklerinin kullanılması, üreterlerin çok açık şekilde vizüalize edilmesi, endo loop sütürlerin kullanılması her bölgenin operasyon sonunda açık olarak kontrol işlemleri yapılarak sonlandırılması ile önemli cerrahi komplikasyonların minimal düzeyde tutulmasının sağlandığı bildirilmektedir(21). Her iki çalışma grubumuzda ortalama % 4.8 oranında morbidite saptanmasına karşın önemli bir cerrahi komplikasyon saptanmamıştır. Doğum hızının binde 25 olduğu Hindistan'da yılda 200 milyon insana sterilizasyon operasyonu yapılmasına gereksinim olduğu tahmin edilmektedir. On yıllık süreç içerisinde lokal anestezi ile laparoskopik girişimle 250136 olguya uygulanan tubal sterilizasyon operasyonları sonrasında yüzbinde 4.8 oranında mortalite tespit edildiği bildirilmektedir(22).

Amerika Birleşik Devletlerinde; 1976 yılından beri Amerikalı Jinekolog Laparoskopistlerce yapılan 40337 laparoskopik sterilizasyon operasyonlarında; unipolar koagülasyonda %68 bipolar koagülasyonda ise %66 komplikasyon görüldüğü sadece 1 olguda mortalite saptandığı bildirilmektedir(23). Çalışma gruplarımızda yer alan toplam 71 olguya uygulanan laparoskopik tubal sterilizasyon operasyonları; farklı yer ve yıllarda genel anestezi altında uygulanmış ve bu işlemler sonunda hiç bir olguda herhangi bir komplikasyon ve mortalite görülmedi. Genç yaşlarda ortalama 30 yaşından önce evli çiftlerden kadının daha sonra eşinden ayrılması yani evlilik statüsündeki değişiklik sonucu yeni eşinin çocuk istemine karşın % 0.1-10 oranında sterilizasyondan cayarak fertilité özelliğini yeniden kazanmak veya düzeltmek isteğiyle veya pişmanlık vs gibi psikolojik

faktörler nedeniyle tekrar başvurduklarında laparoskopik mikrocerrahi girişimlerle yeniden uç uca tubal anas-tomazlarla tubaların açılmasının mümkün olduğu ve % 31.2 gibi gebelik oranlarının gerçekleştirildiği bildirilmektedir(24-26). Bu durumlarda düşünülecek bir başka seçenekte; İn vitro Fertilizasyon ve Embryo Transferi veya Mikroenjeksiyon gibi Yardımcı Üreme Teknikleri ile gebeliklerin meydana gelebilmesi mümkün olup, bu gebeliklerin devamının ve spontan düşüklüğün gelişip gelişmemesinin de anne yaşının 35'in üstünde olması ile de yakın ilişkisinin olduğu bildirilmektedir(27,28).

Çalışma grubumuzda çeşitli tip sterilizasyon tekniği ile sterilizasyon işlemi yapılmış toplam 301 olgunun hiç birisinin, daha sonra operasyonların yetersizliğine ilişkin olarak hiçbir olguda gebelik gerçekleşmediği gibi yapılan bu işlemde cayarak yeniden fertil olabilmek amaçlı başvuruları saptanmadı.

Tubal sterilizasyon yapılan olgularla ilgili İngilizce yayımlayan 200 makale incelendiğinde; premenstrüel distressin arttığı, fazla ve uzamış menstrüel kanamaların ve artan dismenore gibi semptomların 20-29 yaşlarındaki kadınlarda en belirgin yakınmalar olduğu, 30 yaşını geçen hastalarda ise bu belirtilerde belirgin bir artışın söz konusu olmadığı, bu durumların hormonal bir değişimle ilgisinin görülmediği de bildirilmektedir (29). Sumiala ve ark. laparoskopik tubal sterilizasyon operasyonunu geçirenlerde; menstrüel durum fazla etkilenmezken luteal fonksiyonlarda geçici şekilde hormonal değişikliklerin olduğunu bildirmektedir(30). Daha önce tubal sterilizasyon geçiren olguların, yeni evlilikleri nedeniyle bu durumdan cayarak geriye dönüş taleplerinin olduğu bildirilmektedir(31). Her iki grupta operasyon geçiren olgular; operasyondan sonra en az 6 en çok 12 ay süre ile gebelik, adet düzensizliği, dismenore, pişmanlık v.s. kontrol değerlendirilmesinde geriye dönüş talebinin olmadığı, 30 yaş altındaki olguların bazısında adet düzensizliği dışında önemli yakınmaları olmadığı saptanmadı. Tüm kadın nüfusunda 25-49 yaşları arasında genel olarak kadınların kanama düzensizliği nedeniyle %13 oranında histerektomi geçirebileceği ifade edilmesine karşın laparoskopik olarak sterilizasyona tabi tutulan kadınların daha sonra kanama düzensizlikleri nedeniyle %44 oranında histerektomi operas-

yonuna maruz kaldığı bu oranın özellikle 25-34 yaş grubunda daha da yükseldiği, bu yaşlarda sterilizasyon operasyonu geçirenlerin, bu operasyonu geçirmeyenlere göre sonradan histerektomi olma riskinin 3,4 defa daha fazla olduğu bildirilmektedir(32). Genel olarak çalışma grubumuzda yer alan ve laparoskopik tubal sterilizasyon geçiren olgularımızda yaş ortalamasının 34.7 ± 9.3 SD (26-43) olduğu ve takip sürecinde bu olgularda kanama düzensizliği gelişmediğinden histerektomi operasyonu geçirmediler.

Yeterli sayıda çocuk sahibi olmuş çiftlerden kadın ve erkeğe kontrasepsiyon istemleri doğrultusunda uygulanan sterilizasyon işlemleri; daimi statüdedir. Açıklanan operasyonların morbiditesinin çok düşük düzeyde olması kadın üreme sağlığı ve ailenin ekonomik refah düzeyinin yükseltilmesine katkısı açısından da çok yararlı olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Davis LE, Stockton MD. Office procedures noscalpel vasectomy. *Prim Care* 1997; 24(2): 433-61.
2. Dorsey JH, Holtz PM, Henderson JW, Sharp HT. Five methods of tubal sterilization. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996; 3(4, Supplement): p 10.
3. Wilson EW. The evaluation of methods for female sterilization. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 51 Suppl 1: s.3-13 Review.
4. Biberoglu K : Tubal Ligasyon : Dünyada En Yaygın Olarak Kullanılan Kontraseptif Yöntem. *Kadın Doğum Dergisi* 1986
5. Jack KE, Chao CR : Female Voluntary Surgical Contraception Via Mini Laparotomy - Under Local Anesthesia. *Int J Gynecol Obstet* 1992; 39:111-119.
6. Murray JE, Hibbert ML, Heth SR, Letterie GS : A Technique for Laparoscopic Pomeroy Tubal Ligation with Endoloop Sutures. *Obs & Gyn* 1992; 80:1053-1055.
7. Parsons MT, Hill DA. The benefits of using the loop ligature (Endoloop) laparoscopic sterilization procedure in residency program. *J Gynecol Surg* 1994; 10(19): 15-20.

8. Ayhan A, Erdoğan M: Jinekolojide kuldotominin yeri (302 vaka münasebetiyle) Hacettepe Tıp Cerrahi Bülteni 1980;13 (2):173-181.
9. Berger GS, Keith L. Culdotomy for female sterilization. *Int Surg* 1977; 62(2): 72-5.
10. Pelage JP, Herbreteau D, Paillon JF, Murray JM, Rymer R, Garance P: Selective salpingography and fallopian tubal occlusion with N-Butyl-2-Cyanoacrylate: report of two cases. *Radiology* 1998; 207(3): 809-12.
11. Vander Leij G, Lammes FB. Radiographic aspects of office hysteroscopic tubal occlusion with silaxone intratubal devices (The Ovabloc Method) *Int J Gynaecol Obstet* 1997;59(2): 123-31.
12. Taner CE, Aban M, Yılmaz N, Şentürk N, Toy E. Pomeroy tubal ligation by laparoscopy and minilaparotomy. *Adv Contracept* 1994; 10(2): 1515.
13. Tool AL; Kammerer-Doak DN, Nguyen CM, Cousin MD, Charsley M. Postoperative pain relief following laparoscopic tubal sterilization with silastic bands. *Obstet Gynecol* 1997; 90(5): 731-4.1998; 26(3): 229-33
14. Van Ec R, Hemrika DJ, De Blok S, Van Der Linden C, Lip H. Effects of ketoprofen and mesosalpinx infiltration on postoperative pain after laparoscopic sterilization. *Obstet Gynecol* 1996; 88(4 Pt 1): 568-72.
15. De Quattro N, Hibbert M, Buller J, Larsen F, Russel J, Poore S, Davis G : Microlaparoscopic tubal ligation under local anesthesia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998; 5 (I): 55-58.
16. Cisse CT, Gomez-Cisse C, Kerby K, Faye EO, Diadhiou F C : Pregnancy after tubal sterilization. experience at the University Hospital of Dakar. *Contracept Fertil Sex* 1998; 26(3): 229-33.
17. Annunziata N, Zarcone R, Scotto di Tella L, Dorato F, Vicinanza G: A case of failure of tubal sterilization using Pomeroy's technique. *Panminerva Med* 1997; 39(4): 315-16.
18. Gatzweiller R, Retzke U: Tubal pregnancy after tubal sterilization by bipolar electrocoagulation. *Zentrabl Gynacol* 1998;120(3):129-30.
19. Rahimi MA, Pirrit RG: Ectopic pregnancy following tubal sterilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71(8): 636-38.
20. Klunger F, Peters AA: Migrating Clips; a comparison following sterilization. *Ned Tijdschr Gneesk* 1991;135(6): 233-35.
21. Kolmorgen K : Laparoscopy complications in previously operated patients. *Zentrabl Gynacol* 1998;120 (4):191-94.
22. Mehta PV: A total of 250136 laparoscopic sterilizations by a single operator. *Br J Obstet Gynaecol* 1989, 96:1024-1034.
23. Baryot PJ, Marie G, Von Theobald P Laparoscopic tubal anastomosis and reversal sterilization. *Hum Reprod* 1999; 14(2): 1222-5.
24. Yoon TK, Sung HR, Cha SH, Lee CN, Cha KY. Fertility outcome after laparoscopic microsurgical tubal anstomosis. *Fertil Steril* 1997; 67(1): 18-22.
25. Kim SH, Shin CJ, Kim JG, Moon SY, Lee JY, Chang YS. Microsurgical reversal of tubal sterilization: a report on 1118 cases. *Fertil Steril* 1997; 88(5): 865-70.
26. Peterson HB, Hulka JF, Phillips JM, Surrey MW: Laparoscopic sterilization. American Association of Gynecologic Laparoscopists 1991 membership survey. *J Reprod Med* 1993; 38(8): 574-6.
27. Gocial B: Primary therapy for tubal disease: surgery versus IVF. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1995; 40(6): 297-302.
28. Preutthipan S, Amso N, Curtis P, Shaw RW: Effect of maternal age on clinical outcome in women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET). *J Med Assoc Thai* 1996; 79(6): 347-52.
29. Gentile GP, Kaufman SC, Helbig DW: Is there any evidence for a post-tubal sterilization syndrome? *Fertil Steril* 1998; 69(2):179-86.
30. Sumiala S, Tuominen J, Huhtaniemi I, Maenpaa J. Salivary progesterone concentrations after tubal sterilization. *Obstet Gynecol* 1996; 88(5): 792-6.
31. Platz-Christensen JJ, Tronstad OJ, Carlsson SA: Evaluation of regret after tubal sterilization. *Int J Gynecol Obstet* 1992; 38: 223-26.
32. Kjer JJ, Knudsen L: Hysterectomy subsequent to laparoscopic sterilization. *Eur J Obstet Reprod Biol* 1990; 35: 63-68.

Are androgen levels high in preeclampsia

*Gülseren YÜCESOY(1), **Hale MARAL(2), *Meltem ÖZDEN(2), ***İzzet YÜCESOY(1),
**Aydın ÇORAKÇI(1) **Semih ÖZEREN(1)

(1)Department of Obstetrics and Gynaecology, Kocaeli University, Faculty of Medicine, Kocaeli- Turkey

(2)Department of Biochemistry, Kocaeli University, Faculty of Medicine Kocaeli- Turkey

***Professor, **Associate professor , *Assistant professor

Corresponding author: Gülseren Yücesoy

Mazhar Osman Sok, 10/8, Feneryolu 81030, Istanbul

Phone: 0 216 4141284 **Fax:** 0 262 2335488

E-mail: gulserene@superonline.com

ÖZET

Preeklampside androjen seviyeleri yüksek mi?

Amaç: Çalışmanın amacı, preeklampatik gebelerde androjen hormon seviyelerini, tansiyonu normal olan gebeler ile karşılaştırarak araştırmaktır.

Materyal ve metod: 58 primigravid tekil gebelik olgusu çalışmaya alındı. Preeklampsia tanısı konulan 30 olgu çalışma grubunu oluşturdu. Tansiyonu normal olan 28 gebe ise kontrol grubu olarak alındı. Maternal venöz kanda, serum östradiol, total testosteron, seks hormon bağlayıcı globulin ve dehidroepiandrosteron sülfat seviyelerine bakıldı. GraphPad InStat PC programı kullanıldı, student t-testi uygulandı.

Bulgular : Çalışma ve kontrol grubunun maternal yaşı, gebelik haftası ve vücut kütle indeksinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki grup arasında, serum östradiol, total testosteron, seks hormon bağlayıcı globulin ve dehidroepiandrosteron sülfat düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı($p>0.05$).

Sonuç: Preeklampatik gebelerde, serum androjen hormon seviyelerinin, tansiyonu normal gebeler ile farklılık oluşturmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Androjen, preeklampsia, testosteron.

SUMMARY

Are androgen levels high in preeclampsia?

Objective: To investigate the androgen levels in preeclamptic pregnancies compared to normotensive cases.

Material-methods: Fifty-eight primigravid women with singleton pregnancies were admitted to the study. Thirty cases were diagnosed as preeclampsia and these patients were considered as the study group. The control group consisted of 28 normotensive patients. Maternal venous blood samples were collected. Serum estradiol, total testosterone, sex hormone binding globulin and dehydroepiandrosterone sulfate levels were measured. The GraphPad InStat PC program was used, and the student t-test was performed.

Results: There was no statistically significant difference between the control and the study group with respect to maternal age, gestational age and body mass index. Furthermore, there was no statistically significant difference between the two groups regarding to serum estradiol, total testosterone, sex hormone binding globulin, and dehydroepiandrosterone sulfate levels ($p>0.05$).

Conclusion: This study indicated that there is no difference in androgen hormone levels between the normotensive and the preeclamptic pregnancies.

Key words: Androgen, preeclampsia, testosterone

INTRODUCTION

Preeclampsia remains to be a major cause of maternal and perinatal mortality and morbidity worldwide. However its etiopathogenesis has not yet been fully explained, although endothelial cell dysfunction has been identified as a common pathway in the pathogenesis of preeclampsia [1].

It has been reported that hypertension and preeclampsia occurred more frequently in pregnancies cases that were associated with hyperandrogenemia (e.g. polycystic ovary syndrome). Thus the elevation of androgen levels has been indicated as a risk factor [2, 3, 4]. It has also been reported that the androgen levels, especially testosterone, was higher in preeclamptic pregnancies than in normotensive pregnancies [5, 6, 7]. Similarly various explanations have been made about the relationship between high testosterone levels and preeclampsia.

A recent study showed that serum inhibin A and activin A concentrations were high in preeclamptic pregnancies [8]. This indicated that trophoblastic dysfunction and androgen production were stimulated in theca cells by inhibin [9, 10]. It also indicated that during pregnancy, androgens were converted to estrogens by placental microsomal enzymes. However in case of increased serum inhibin level or deficiency in the placental aromatization enzymes, preeclamptic pregnancies can result in high levels of androgen [11]. Through invitro tests, It has also been shown that androgens caused a decrease in prostacyclin production and increase in thromboxane production[12]. In view of these data, this study has been carried out for the purpose of investigating the levels of androgen in preeclamptic pregnancies.

MATERIALS AND METHODS

This case-control study was approved by the Institutional Ethics Committee and all patients participated in the study with their respective consent.

Fifty-eight primigravid women with singleton pregnancies between 31-40 weeks of gestation were admitted to the study. Thirty cases were diagnosed as preeclampsia and these patients

were taken as the study group. Twelve of these cases were severe preeclamptic while 18 were mild preeclamptic. The control group was consisted of 28 normotensive patients. The patients were not on any kind of medication except iron and vitamin supplements. Patients with hyperandrogenemia such as polycystic ovary syndrome were excluded from the study. Patients with hypertension, diabetes mellitus, gestational diabetes mellitus or other systemic disorders were also excluded.

Preeclampsia was defined as blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg observed in at least two occasions 6 hours apart along with the presence of proteinuria (≥ 300 mg/24h) after 20 weeks' of gestation in a previously normotensive woman. Patients with preeclampsia were managed according to published literature [13]. Maternal venous blood samples were collected from the patients at admission and the serum was separated later. Blood was not collected during labor and delivery. Serum hormone levels were examined at the biochemistry laboratory.

Immulate 2000 analyzer (DPC Immulate kit, Los Angeles, USA) was used for hormone analysis. Estradiol and total testosterone levels were examined by the competitive immunoassay method, sex hormone binding globulin (SHBG) was examined by the immunometric method and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) was examined by the chemiluminescence enzyme immunoassay method. The sensitivity, intra-assay and inter-assay coefficients of variation of kits were as follows: estradiol, 15 pg/L, 6.4% and 7.8%; total testosterone, 10 ng/dl, 6.7% and 12%; SHBG, 0.2 nmol/L, 7.5% and 5.8%; and DHEAS, 1.4 mg/dl, 9.2% and 15%, respectively.

There was no significant cross-reactivity between hormone levels. Serum levels were determined as mean \pm SD. The GraphPad InStat PC program (GraphPad InStat Software, 1993) was used and the student t-test was performed to compare the demographic characteristics and serum hormone levels of the study and the control groups.

Results: There was no statistically significant difference between the control and the study groups with respect to maternal age,

Table 1. Patient characteristics and serum hormone levels

	Study group (n=30)	Control group (n=28)	Statistical significance
Maternal age(y)	25.8 ± 5.6	23.6 ± 5.7	NS
Gestational age(wk)*	35.1 ± 4.1	35.6 ± 4.3	NS
Body mass index(kg/m ²)	25.4 ± 4.2	28.8 ± 3.9	NS
Estradiol(pg/ml)	1003.3 ± 847.4	1387.8 ± 824.5	NS
Total testosterone(ng/dl)	169.1 ± 119.6	137.1 ± 154.7	NS
Dehydroepiandrosterone sulfate(g/dl)	79.9 ± 54.3	94.2 ± 9.9	NS
Sex hormone binding globulin(nmol/L)	525.8 ± 207.8	537.5 ± 216.9	NS

Data are presented as mean ±SD.

NS, Not significant.

* At the time of sampling

gestational age and body mass index. In addition, there was no statistically significant difference between the two groups regarding to serum estradiol, total testosterone, SHBG and DHEAS levels ($p > 0.05$) (Table 1).

DISCUSSION In previous studies, it has been reported that hyperandrogenemia was a poor prognostic factor in pregnancy. It has also been reported that high levels of free testosterone in early pregnancy resulted in increased risk of missed abortion while high androgen levels in late pregnancy caused increased preeclampsia risk [5, 6, 7, 14]. In normal pregnancies, testosterone, estradiol and SHBG levels rise, while DHEAS levels fall [15- 17]. It has been reported that, in preeclamptic pregnancies, levels of estrogen were lower and levels of progesterone, androgens and some other hormones were higher than they were in normotensive pregnancies; and this endocrine milieu reduced the risk of breast cancer [18]. Troisi R et al [19], have in their publication indicated that cancer risk in preeclamptic pregnancies is less than normotensive pregnancies and this may be related to high androgen levels. In a previous study, it has been declared that free testosterone levels of prior preeclamptic patients were higher than those of normotensive patients after 17 years of delivery, which probably caused vascular morbidity in

preeclamptic ones. This increases the risk of hypertension and ischemic heart disease twice or three times in preeclamptic patients compared to normotensives pregnancies [20].

There are also other publications with different views regarding androgen levels and their implications in preeclamptic pregnancies. Miller NR et al [21], have indicated that in preeclamptic pregnancies, androgen levels are not different from normotensives pregnancies. Similarly, Fıçıcıoğlu et al [22] have reported that androgens levels have no role in preeclampsia pathogenesis. Nisell et al [23] have studied postpartum androgen levels of preeclamptic pregnancies and published that these levels were not different from those of normotensive pregnancies. In conformity with the above publications, in this study, it has been shown that there is no difference between the hormone levels of normotensive and preeclamptic pregnancies. It has been suggested that since the fetal testis produced testosterone, it should be possible to determine the sex of the fetus by measuring maternal testosterone levels. However, related studies have not verified this hypothesis [24, 25]. Steier J A et al [7], have determined high levels of testosterone in preeclamptic pregnancies with male fetuses. On the other hand, Acromite MT et al [5] have published that in preeclamptic cases, they have found no difference in

neonatal sex as regards androgen levels. In this study, because of the fact that there was no difference in androgen levels between the two groups, fetal sex was ignored. As a result, the presence of elevated levels of androgen in preeclamptic pregnancies has not been clearly verified. This finding correlated with the assumption that preeclampsia has multifactorial etiologies and that its etiopathogenesis has not yet been fully explained. We believe that this subject must be studied further with larger patient groups.

REFERENCES

- 1- Dekker GA, Sibai BM: Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(5): 1359-75.
- 2- Radon PA, McMahan MJ, Meyer WR: Impaired glucose tolerance in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1999; 94(2): 194-7.
- 3- Diamant YZ, Rimon E, Evron S: High incidence of preeclamptic toxemia in patients with polycystic ovarian disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1982; 14(3): 199-204.
- 4- Sir-Petermann T, Maliqueo M, Angel B, Lara HE, Perez-Bravo F, Recabarren SE: Maternal serum androgens in pregnant women with polycystic ovarian syndrome: possible implications in prenatal androgenization. *Hum Reprod* 2002; 17(10): 2573-9.
- 5- Acromite MT, Mantzoros CS, Leach RE, Hurwitz J, Dorey LG: Androgens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 60-3.
- 6- Serin IS, Kula M, Basbug M, Unluhizarci K, Gucer S, Tayyar M: Androgen levels of preeclamptic patients in the third trimester of pregnancy and six weeks after delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80(11): 1009-13.
- 7- Steier JA, Ulstein M, Myking OL: Human chorionic gonadotropin and testosterone in normal and preeclamptic pregnancies in relation to fetal sex. *Obstet Gynecol* 2002; 100(3): 552-6.
- 8- Silver HM, Lambert-Messerlian GM, Star JA, Hogan J, Canick JA: Comparison of maternal serum total activin A and inhibin A in normal, preeclamptic and nonproteinuric gestationally hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(5): 1131-7.
- 9- Muttukrishna S, Knight PG, Groome NP, Redman CW, Ledger WL: Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for preeclampsia. *Lancet* 1997; 349(9061): 1258-8.
- 10- Pigny P, Desailoud R, Cortet- Rudelli C, Duhamel A, Deroubaix-Allard D, Radacot A, Dewailly D: Serum alpha-inhibin levels in polycystic ovarian syndrome: relationship to the serum androstenedione level. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(6): 1939-43.
- 11- Hahnel ME, Martin JD, Michael CA, Hahnel R: Metabolism of androstenedione by placental microsomes in pregnancy hypertension. *Clin Chim Acta* 1989; 181(1): 103- 8.
- 12- Bern MM, Driscoll SG, Leavitt T Jr: thrombocytopenie complicating preeclampsia: data to support a new model. *Obstet Gynecol* 1981; 57(6 Suppl): 28S-33S.
- 13- National high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy: Report of national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1-S22.
- 14- Takeuchi T, Nishii O, Okamura T, Yaginuma T, Kawana T: Free testosterone and abortion in early pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1993; 43(2): 151-6.
- 15- O'Leary P, Boyne P, Flett P, Beilby J, James I: Longitudinal assessment of changes in reproductive hormones during normal pregnancy. *Clin Chem* 1991; 37(5): 667-72.
- 16- Bammann BL, Coulam CB, Jiang NS: Total and free testosterone during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137(3): 293-8.
- 17- Uriel J, Dupiers M, Rimbaut C, Buffe D: Maternal serum levels of sex steroid- binding protein during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88(12): 1229-32.
- 18- Innes KE, Byers TE: Preeclampsia and breast cancer risk. *Epidemiology* 1999; 10(6): 772-32.
- 19- Troisi R, Potischman N, Roberts JM, Ness R, Crombleholme W, Lyk D, Siiteri P, Hoover RN: Maternal serum oestrogen and androgen concentrations in preeclamptic and uncomplicated pregnancies. *Int J Epidemiol* 2003; 32(3):455-60.
- 20- Laivuori H, Kaaja R, Rutanen EM, Viinikka L, Ylikorkala O: Evidence of high circulating testosterone in women with prior preeclampsia. *J*

Clin Endocrinol Metab 1998; 83(2): 344-7.

21- Miller NR, Garry D, Cohen HW, Figueroa R: Serum androgen markers in preeclampsia. *J Reprod Med* 2003; 48(4): 225-9.

22- Fıçıcıoğlu C, Kutlu T: The role of androgens in the aetiology and pathology of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23(2): 134-7.

23- Nisell H, Erikssen C, Persson B, Carlstrom K: Is carbohydrate metabolism altered among women who have undergone a preeclamptic pregnancy?. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48(4): 241-6.

24- Glass AR, Klein T: Changes in maternal serum total and free androgen levels in early pregnancy: lack of correlation with fetal sex. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140(6): 656-60.

25- Vytiska- Binstorfer E, Huber JC, Spona J: Correlation of maternal androgens in early and late pregnancy. A correlation with fetal size and sex. *Zentrabl Gynakol* 1988; 110(8): 488-93.

Bernard-Soulier Sendromu: Olgu sunumu

*Fisun VURAL, **Ümmü ÖZKAYA, **Erkan TÜRKÖZ, ***Birol VURAL,
****Gülsere YÜCESOY, ****İzzet YÜCESOY

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
(* : Uz. Dr., ** : Ar. Gör. Dr., *** : Doç.Dr., **** : Yrd. Doç.Dr., ***** : Prof.Dr.)

Yazışma adresi: Dr. Fisun VURAL, Akçakoca evleri B-3 Blok, D. No: 55, Bekirpaşa/Kocaeli
Tel: 0.532.4173292

ÖZET

(BSS) otozomal ressesif geçiş gösteren, GP Ib-IX-V kompleksinin sentezindeki ya da fonksiyonundaki bozukluktan meydana gelen hemostaz mekanizmasının gerçekleşmemesi sebebiyle tekrarlayan kanama şikayetleri ile başgösteren, oldukça nadir bir sendromdur. Hastaların anamnezlerinde genelde doğumdan itibaren morarma, tekrarlayan burun kanamaları, jiniyal-rektal-vajinal kanama, travma sonrası kanama mevcuttur. Tanı genelde aile fertlerinde de benzer şikayetlerin olması şüphesiyle tersiyer merkezlerde araştırılması ile konulabilir. Hastalar genelde vaka takdimi şeklinde sunulduğu için cerrahi girişim ile ilgili bilgiler oldukça sınırlıdır. Pelvik ağrı- kitle sebebiyle başvuran bu vakada amacımız nadir olan bu sendromu paylaşmak ve elektif cerrahi planlanan, trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastalarda pre- intra ve postoperatif yönetimin nasıl olması gerektiğini tartışmaktır.

Anahtar kelimeler: Bernard-Soulier Sendromu, Endometriozis

SUMMARY

A case report Bernard Soulier Syndrome (BSS) is an extremely rare, autosomal recessive syndrome with GP Ib-IX-V complex deficiency secondary to defective or decreased synthesis, presenting with recurrent bleeding episodes due to ineffective hemostasis mechanism. Medical history of patients usually include ecchymosis, episodes of epistaxis, gingival-rectal-vaginal bleeding, hemorrhage associated with trauma, from the onset of birth. Diagnosis is done by exploring patients in tertiary centers with the suspicion of similar clinical manifestations of relatives. The knowledges about surgical procedures in BSS is limited due to low frequency of reported cases. The aim of the paper was to share this rare case who was admitted with pelvic pain- mass and discuss the pre-intra and postoperative management of elective surgery in patients with thrombocyte function disorders.

Key words: Bernard Soulier Syndrome, Endometriosis

GİRİŞ

Hemostaz kanamanın kontrol altına alındığı bir dizi birbiriyle bağlantılı, kompleks mekanizmaların devreye girdiği fizyolojik bir olaydır. Dört ana komponenti mevcuttur. İlk olarak travma sonrası vasküler yanıt oluşur ve vazokonstriksiyon gerçekleşir, ardından trombositler damar çeperine yapışmaya ve üst üste gelerek tıkaç oluşturmaya çalışırlar. Agregasyon sonrası koagülasyon ve fibrinolitik sistem devreye girer (1). Glikoprotein Ib- IX-V kompleksi vasküler travma sonrasında Von Willebrand Faktör ile bağlanarak trombosit agregasyonundan ve vasküler tıkaç oluşturarak hemostazın ilk aşamasının gerçekleşmesinden sorumludur (1,2). Bernard Soulier sendromu (BSS) GP Ib-IX-V

kompleksinin sentezindeki ya da fonksiyonundaki bozukluktan meydana gelir. Otozomal ressesif geçiş gösterir. BSS oldukça nadir bir sendromdur, popülasyon taramalarının sıklıkla yapıldığı Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya'da dahi insidansı 1 / 1000 000 dur (2). İlk kez 1948 yılında Bernard ve Soulier tarafından, uzamış kanama zamanı , büyük trombositlerin varlığı ve trombositopeni triadı ile karakterize genç bir erkeğin vaka şeklinde takdimi ile tanımlanmıştır. BSS olarak yayınlanan ilk vakanın çocukluk çağından itibaren orbital-periorbital hematoma, epistaksis, jiniyal kanama, diş çekimi sonrası uzun süre kanamanın kontrol altına alınması gibi şikayet ve bulguları olmuş, hasta intrakraniyal kanama

sebebiyle 28 yaşında kaybedilmiştir (3). O dönemden sonra BSS ile ilgili yapılan olgu sunumları ve moleküler çalışmalara rağmen, henüz hastalığın belirli bir tedavisi yoktur (2). Herhangi bir cerrahi işlem sonrası cerrahinin başarısı ; hemostaz mekanizmalarının bilinmesi ve kanama kontrolünün sağlanmasına bağlıdır (1). Bu makalenin amacı çok nadir olarak görülen bir sendrom ile ilgili tecrübeyi paylaşmak ve elektif cerrahi planlanan, trombosit fonksiyon bozukluğu olan hastalarda pre-intra ve postoperatif yönetimin nasıl olması gerektiğini tartışmaktadır.

OLGU

Batında ele gelen kitle, konstipasyon , karın ağrısı şikayetleri olan ve daha önce Bernard Soulier Sendromu tanısı almış olan 26 yaşında bekar bayan hasta, trombositopeni ve pelvik kitle ön tanısı ile kliniğimize refere edildi. Aileden alınan anamnezde; doğum sırasında vücutta morluk gözlenmemiş ve göbek kordonunun kesilmesinden sonra kanaması olmamış. Süt dişleri çıkarken de kanaması olmamış ancak altı aylıkken tekrarlayan ortalama iki üç saat kadar süren burun kanamaları başlamış ve bir defasında 14 saat devam etmiş. Emeklerken ekimozu olmamış, küçük vurma ve çarpma sonrası morarma anamnezi var. Süt dişlerinin değişimi sırasında uzun süren diş eti kanamaları, tırnak çekilmesi sebebiyle bir gün süren kanaması olmuş. Menarş 12 yaşında olmuş ve bir hafta şiddetli devam eden vajinal kanama olunca aile tarafından doktora götürülmüş ve hormonal preparatlar verilerek kanama kontrol altına alınabilmiş. Menarşın ilk yılı yoğun, uzun süren menstruasyon dönemlerinin ardından vajinal kanamaları eskiye nazaran azalmış. Şu an menstruasyonları regüler olup 10 gün kadar sürüyor ve günde 5 -10 pedlik kanaması oluyormuş. Hastanın dönem dönem ortaya çıkan jinjival, rektal ve vajinal kanamaları oluyormuş, bir kez de diş çekimi sonrasında kanaması olmuş. Hasta bu şekilde durdurulamayan kanamalar sebebiyle değişik merkezlere götürülmüş ancak, hastanın erkek kardeşinin sünneti sırasında kanamanın durdurulamaması ve kan tranfüzyon ihtiyacı olması sebebiyle aile her iki kardeşi de araştırılmak üzere doktora götürünce, ilk kez 1996 yılında İstanbul Tıp Fakültesinde tanı konulmuş. Periferik yaymada trombositlerin iri olması ve ristosetin trombosit agglutinasyonun

bozuk olması ile şüphelenilip araştırılarak bu ailede BSS sendrom tanımlanmıştır. Ayrıntılı anamnezde ailede diğer akrabalarda da trombositopenili vakaların olduğu belirlenmiştir.

Olgunun kliniğimizeki değerlendirmesinde; transabdominal ultrasonografide uterus ön yüzde orta hattan sağ adneksiyal bölgeye doğru uzanan 127 x 100 x 100 mm'lik içerisinde multipl kistik alanlar içeren kitle saptandı. Sağ over ayrıca izlenemedi. Uterus 75 x 35 x 28 mm, endometrium düzenli, Sol over 56 x 37 mm'lik normal folliküler yapıda. Sağ adneksiyal bölgedeki kitlede yapılan Doppler Ultrasonografi incelemesinde kan akımı izlenmedi.

Abdominopelvik MR incelemesinde, karaciğer, safra kesesi, pankreas, bilateral böbreklere ait patolojik bir görüntü saptanmadı. İntraabdominal ve pelvik lmfadenopati saptanmadı. Sağ over lojunda, uterusu sola ve inferiora , mesaneyi inferiora iten, düzgün sınırlı, T1 A kesitlerinde hipo, T2A kesitlerinde heterojen hiperintens, içerisinde kalın septasyonları olan multiloküle kistik komponenti bulunan , IV Gd-DTPA enjeksiyonu sonrası solid kısımlarında yoğun homojen kontrast fiksasyonu gösteren, yaklaşık 13 cm çapında mass lezyon saptanmıştır. Lezyonun mesane, rektum ve vertebra arasındaki yağ planları korunmuştur.

Olguya ait kandaki tümör markırları : CEA: 3,6 ng/ml, AFP: 1,1 U/ml, Ca 125: 60,9 U/ml. Ca 15-3: 41,8 U/ml, Ca 19-9: 14,7 U/ml. hastanın preoperatif interne edildiği dönemdeki kan sayımı ve biyokimyası: Hb:11,5gr/dl Htc: %34,4 Beyaz küre:6900 K/ μ l, Trombosit: 10.600 / μ l, periferik yaymada trombositler hafif iri saptandı. PT:12,1 sn, PTT:33,2 sn, INR:1, Kanama zamanı:4,5 dakika ve Biyokimyasal değerleri normaldi. Hastanın operasyon öncesi rektal ve jinjival kanaması oldu. Hastaya preoperatif 16 ünite trombosit süspansiyonu verilmesine karşın trombosit yıkımı çok hızlı olduğu için operasyon sabahı trombosit değeri 29.000 / μ l saptanınca preoperatif hematoloji konsültasyonu tekrar istendi. Bu kadar hızlı yıkıma sebep olarak beklemiş trombosit ya da eşlik eden immun bir hadise olabileceği düşünülerek operasyona girmeden 80 mg IV prednol başlanıp ve 8 ünite trombosit tekrar verilip trombosit değeri 49.000 / μ l olarak operasyona alındı. Yapılan intraoperatif batın gözleminde sağ over 13 x13

cmlik yüzeyi düzenli kistik yapıda idi. Sol overde dört adet çapları 1,5 - 2cm arasında değişen basit kistik oluşumlar mevcuttu. Sağ over ,tuba, omentum ve barsaklar arasında dens adezyonlar mevcuttu. Hastaya sağ salpingooferektomi yapıldı.

Materyalin frozen incelemesi sonucu, endometroid kist olarak geldi. İntraoperatif dört ünite trombosit süspansiyonu verildi. Batın içerisindeki az miktarda kanama kontrol altına alındı, intraoperatif Hb:8,7gr/dl Htc: %27,1 ve Trombosit : 33.000/ μ l bulundu.

Operasyon materyalinin patolojik inceleme sonucu: Endometroid kist olarak geldi. Hematoloji bölümü postoperatif dönemde hastayı tekrar değerlendirdi, hastanın kanaması olmadığı sürece hızlı yıkıma uğradığı için trombosit süspansiyonu kullanımının sadece kanamanın olduğu dönemler için saklanması önerildi. Hastanın postoperatif takiplerinde herhangi bir patoloji gelişmedi ve postoperatif 8. gün şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Hastalığın semptomlarının ilk başlangıcı çocukluk dönemine dayanmakta ise de yıllar içerisinde ciddi boyutlar alabilir ya da tanı konulamamış vakalar karşımıza acil travma ya da operasyon sonrası çıkabilir (2). Bu vakada olduğu gibi epistaksis, jinja kanama, mukokütanöz kanama, menoraji ya da travma sonrası kanama gibi şikayetler genellikle hastaların başvuru sebeplerini oluşturur.

Ailede kanama diyatezine yatkınlık olması ya da tanı konulmuş vakaların olması uyarıcıdır. Nadir görülen bir sendrom olması sebebiyle hastanın çocukluk çağından itibaren şikayetleri olmasına rağmen, tanı ancak erkek kardeşinin BSS olduğunun belirlenmesinden sonra aile fertlerinin incelenmesi sonucu konulabilmiştir. Hastalara BSS tanısı almadan önce genelde uzamış kanama zamanı ve trombositopeni nedeniyle gereksiz yere diğer hemostatik bozukluklara yönelik tedavi verilir. En çok ITP ile karıştığı için yıllarca steroid tedavisine alınırlar ya da splenektomiye gidebilirler (2).

Gebelik ve BSS literatürde vaka sunumu şeklindedir, doğum sırasında histerektomiye kadar varabilen ciddi komplikasyonlarla birlikte (4). Bu vakada da olduğu gibi jinekolojik yakınmaların çoğunluğunu, genellikle

menoraji oluşturur ve menoraji değişik şiddette olabilmekle birlikte oral kontraseptif kullanımı ile kontrol altına alınabilmektedir (5,6,7). Eşlik eden endometriozisin de olması sebebiyle hastaya kesintisiz oral kontraseptif tedavisi başlandı. Tedavide temel prensip hastanın eğitimidir; travmadan kaçınması, aspirin kullanmaması, dental hijyene dikkat etmesi gibi (2).

Cerrahi planlanan hastalarda dikkat edilmesi gerekenler, yeterince trombosit ve kanın elde bulundurulması ve antitrombosit ve antieritrosit antikörlerinin gelişme riskine rağmen transfüzyon yapılmasıdır (2,8). Bu vakada da preoperatif yeterli miktarda trombosit süspansiyonu verilmesine rağmen, trombositler hızlı yıkıma uğramışlar ve prednol ve trombosit süspansiyonu verilerek trombosit sayısı 49.000 / μ l'e yükseltilebilmiştir. Operasyon için genel anestezi uygun bir yöntemdir, ancak halotan ve dibucain gibi trombosit reaktivitesini engelleyen ajanlardan kaçınılmalıdır (9). Aminokaproik asit ya da tranexamik asit gibi antifibrinolitiklerin kullanımı yararlı değildir (10), bazı nadir olgularda DDAVP kullanımı kanama zamanını kısaltabilir (8). Bunun sebebi de hastalığın kendi içerisinde de hafif ve ciddi formlarının olmasıdır (2).

Sonuç olarak; şiddetli menoraji şikayetleri ile başvuran hastalarda jineko-patolojik bir hadise söz konusu değil ise kanama diyatezi açısından aile fertleri ve hastanın çocukluktan itibaren kanama eğilimi sorgulanmalıdır. Hastalarda çocuk istemi olmadığı sürece kombine oral kontraseptiflerin kullanımı uygundur. Gebelik istemi olanların ise gebelik takiplerinin tersiyer bir merkezde yapılması uygun olacaktır. BSS gibi nadir ve hemostaz sağlanımının zor olduğu vakalarda cerrahi yaklaşımda hematoloji ünitesinin hastayı yakından takibi ve operasyona hazırlaması çok önemlidir.

BSS da ne yazık ki elimizde şu an için tedavi edici bir yöntem olmayıp hastalar yaşamlarını trombosit transfüzyonları ile idame ettirebilmektedirler. Antikor gelişimi ve hızlı yıkım sebebiyle trombosit süspansiyonu hastaya sadece gerekli hallerde verilmelidir, belki ileride gen tedavisi gündeme geldiğinde BSS tedavisinde yüz güldürücü sonuçlar alınabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Thompson JD, Rock WA, Wiskind A. Control of Pelvic Hemorrhage: Blood Component Therapy and Hemorrhagic Shock. In : Thompson JD, Rock JA, eds. *Te Linde's Operative Gynecology*. 7th ed. Philadelphia: J.B.Lippincott Company, 1992: 151-193.
2. Lopez JA, Andrews RK, Kharghan VA, Berndt MC. Bernard- Soulier Syndrome. *Blood* 1998;91:4397-4418.
3. Bernard J. History of congenital hemorrhagic thrombocytopathic dystrophy. *Blood cells* 1983; 9:179.
4. Peaceman AM, Katz AR, Laville M. Bernard Soulier Syndrome complicating pregnancy: A case report. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 457.
5. Berndt MC, Gregory C, Chang BH, Zola H, Castaldi PA. Additional glycoprotein defects in Bernard-Soulier syndrome: Confirmation of genetic basis by parental analysis. *Blood* 1983 ; 62: 800.
6. Grove SS, Kromberg JGR. Bernard Soulier Syndrome in two Afrikaner families. *S Afr Med J* 1985; 67: 1050.
7. Mant MJ: DDAVP in Bernard-Soulier Syndrome. *Thromb Res* 1988; 52: 77.
8. Cuthbet RJG, Watson HHK, Handa SI, Abbot I, Ladlam CA. DDAVP shortens the bleeding time in Bernard-Soulier Syndrome. *Thromb Res* 1988; 49: 649.
9. Nomura K, Harioka T, Itoh T, Kitajima T, Uno K, Kagawa D, Sone T. Anesthetic management of a patient with Bernard Soulier Syndrome. *Masui* 1993; 42: 1521.
10. Simsek S, Admiaral LG, Modderman PW, van der Schoot CE, von dem Borne AEGK. Identification of homozygous single base pair deletion in gene coding for human platelet glycoprotein I b causing Bernard Soulier Syndrome. *Thromb Haemost* 1994; 72: 444.

Puerperium ve Bilateral Farklı Over Tümörü Olgusu

Mansur KAMACI(1), Emel AKMAN(2)

1.Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği, Prof. Dr. Van.

2.Serbest Patoloji Uzmanı, Van.

Yazışma adresi: Prof. Dr. Mansur Kamacı, İçel Sokak 3/12,06420, Yenışehir/Ankara

Tel: 0312-4354595

ÖZET

Vajinal doğum sonrası puerperal dönemde sağ overde benign matür kistik teratom, sol overde müsinöz kist adenom saptanan bilateral farklı over tümörü olgusu literatür ışığında tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Puerperium, laparoskopi, laparotomi, over tümörü.

SUMMARY

Puerperium and Bilateral Different Ovarian Tumor: A Case Report

A Bilaterally different type ovarian tumor case having mucinous cyst adenoma on the left and benign mature cystic teratoma on the right diagnosed during puerperium was discussed under the light of literature.

Key Words: Puerperium, laparoscopy, laparotomy, ovarian tumor.

GİRİŞ

Over tümörlerinin gebelik ile birlikte olması oldukça az rastlanılan bir durum olup, teşhisi zordur. Olguların bir çoğunda tanı; rutin obstetrik ultrasonografi sırasında veya sezaryan sonrasında tesadüfen konulur (1-4). Bu çalışmada, postpartum 15. günde Genel Cerrahi AD'ca batında asit etyolojisini araştırmak ve gerekli cerrahi tedaviyi sağlamak amacıyla önce laparoskopik sonra laparotomik cerrahi girişimde bulunulan, bilateral farklı makroskopik ve histopatolojik farklı özelliklerdeki bir olguya uygulanan cerrahi tedavi sonuçlarının etkisini literatür ışığında değerlendirmesi yapılmak istenildi.

OLGU:

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları AD'na vajinal doğum sonrası karında şişkinlik, zayıflama ve nefes darlığı yakınmaları ile başvuran, 22 yaşında, 160 cm boyunda ve 44 kg. ağırlığındaki olguya batındaki asit etyolojisinin araştırılması için parasentez uygulandı, 2 litre kadar sıvının boşaltıldığı ve transüda özelliğinde olduğu belirlenince Genel Cerrahi AD'ca laparoskopik

girişimde bulunulmuş, over tümörü saptanması üzerine, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD'dan istenen intraoperatif konsültasyonda; genel anestezi altındaki olguya göbek üstü ve altı orta hat insizyon ile laparotomi yapıldığı, omentumda dağınık şekilde yer yer papiller oluşumların olduğu, sağ overin 60x40x35 mm boyutlarında ve solid ağırlıklı kitle şeklinde olduğu, sol overin ise Xiphoid'e kadar uzanan batın sol yan duvarına yapışıklık gösteren ve kistik oluşumlu kitle halinde olduğu, ancak laparoskopi sırasında bu kistik yapının laparoskopi trokanıyla perforasyonla açıldığı görüldü. Soldaki kistik overin bazalindeki 40x90x60 mm.lik malignite şüpheli papiller vejetasyonlar gösteren tümöral kitlelerden; operasyonun yapıldığı tarihlerde hastanemizin patoloji bölümünde frozen yapma imkanının olmaması nedeniyle sağ overe oofektomi, sol overde 1/5 oranında normal görünümlü over dokusu bırakılacak şekilde, parsiyel kistektomi operasyonu planlandı.

Sağ overe oofektomi yapılırken, ekartasyon ve traksiyon sırasında; uterusun istmik bölgeden spontan olarak rüptüre olduğu saptanması üzerine; total abdominal

histerektomi + bilateral salpinjektomi + sağ overe ooferektomi + sol overe parsiyel kistektomi + parsiyel omentektomi + periton yıkama sitolojisi yapıldı. Daha sonra yapılan dosya taraması ve ayrıntılı alınan anamnezde olguya; kliniğimizde 15 gün önce erken eylemle vaginal yoldan 2150 gr ağırlığında canlı kız bebek doğurtulduğu belirlendi.

Doğumdan 3 hafta önce yapılan obstetrik ultrasonografide; 34 haftalık canlı gebelik ve batında asit içeren septalı yapılar (over tümörü?) görüldüğü olgu dosyasındaki kayıtlardan tespit edildi. Ancak olgunun puerperal dönemde; çıkış notundaki önerilerimize rağmen; zayıflama ve karın şişkinliği yakınmasıyla tekrar dahiliye kliniğine başvurduğu ve batındaki asit etiolojisinin araştırılmasına yönelik parasentez yapıldığında transüda özelliğinde asit saptanması üzerine olgunun Genel Cerrahiye operasyon için devredildiği saptandı. Operasyon materyalinin histopatolojik incelemesinde; sağ overde matür kistik teratom (dermoid kist), sol overde benign müsinöz kist adenom ve normal periton sitolojisi olduğu bildirildi. Olgu postoperatif 10. günde şifa ile taburcu edildi. Postoperatif 6. haftada yapılan kontrol muayenesine göre hormon replasman tedavisi ve düzenli takiplere gelme önerileri ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Literatür taramasında gebelikte terme kadar devam eden iki overden kaynaklanan ve her birinde de farklı benign histopatoloji tanısı almış bilateral over tümörüne rastlanılmadı. Büyüme eğilimi gösteren over tümörleri; torsiyon, kanama, nekroz ve enfeksiyon gibi komplikasyonlara yol açarak acil laparotomi sonucunda gebeliğin tehdit altında kalmasına sebep olabilirler. Bunun dışında genellikle sessiz seyredeler ve çoğu zaman yapılan sezaryen sırasında tesadüfen teşhis edildiği bildirilmektedir (3).

Gebelikteki over tümörlerinin en sık görülen çeşidinin dermoid kistler olduğu bildirilmektedir. Gebelikte birlikte over tümörü seyrek görülen bir patoloji olup bir çalışmada 112 doğumda bir benign, 1684 doğumda bir ise malign over tümörü bildirilmiştir (4). Suudi Arabistan'da yapılan retrospektif bir değerlendirmede; 1982-1991 yılları arasında over tümörlerine 653 doğumda bir veya gebeliğin I ve II'nci

trimestrinde % 62.7 oranında rastlanıldığı bildirilmektedir. Bu olguların % 25.4'nün acil laparotomide, % 23.6'sının sezaryen sırasında tesadüfen saptandığı, genellikle benign kistik teratomlar şeklinde olmasına karşın % 4.5 olguda da malign over tümörleri olarak raporlandığı, ayrıca gebelikte over tümörü tedavisinin hastanın yaşı, doğum sayısı, klinik prezantasyon, gebelik yaşı ve tümörün biyolojisine göre planlandığı açıklanmaktadır(5). Çin'de 1982-1993 yıllarında gebelik ve puerperium dönemlerinde over cerrahisi geçiren 121 olgunun prognoz açısından yapılan değerlendirilmesinde; genellikle gebelikte acil laparotomi uygulanmasından fetusun kötü şekilde etkilendiği, özellikle teratomların gebelik öncesi dönemlerde tanımlanması durumlarında gebelikte cerrahi girişimlere gerek olmayacağı veya bu operasyonları azaltacağı ifade edilmektedir (6).

Gebelik ile birlikte görülen germ hücre orijinli over tümörlerinin % 7-17.3 oranlarında bilateral görüldüğü ve yaşa bağlı olarak da dermoid kistlerin %0.9-4.3 gibi malign değişim gösterdiği açıklanmaktadır (7). Sunulan olgudaki over tümörü bilateral olup, sol overden kaynaklanan kistik tümörün Xiphoid'e kadar tüm batını doldurduğu halde, gebelik terme kadar normal seyretmiş ve normal doğumla sonuçlanmıştır. Doğumu takiben uygulanan cerrahi girişim sonrasında overlerin histopatolojik incelenmesi sonrasında her iki overde farklı benign histopatolojiler saptanmıştır. Her ne kadar dermoid kist gebelikte en sık rastlanan neoplastik kist olsa ve teratomların bilateral olması nadir değilse de literatürde; her bir overden kaynaklanan farklı histolojik orijinli bilateral over tümörü konusunda yayına rastlanılmadı. Literatürle farklı olarak olgumuzda da sağ overinde benign kistik teratom (dermoid kist), sol overinde ise müsinöz kist adenom teşhis edildi. Lelle ve Majewski, 36 yaşında 10 haftalık gebelik ve disgerminoma saptanan olguya total abdominal histerektomi + bilateral salpingooferektomi ve omentektomi operasyonunu takiben pelvik ve aortik lenfleri içine alan bölgeye radyoterapi yapıldığını ve literatürde bu şekilde 60 olgunun olduğu bildirilmektedir (8). Gebelikte over tümörlerinin tedavisi gebelik yaşına ve tümörün evresine bağlı olup konservatif cerrahi sadece Evre Ia olgularda önerilmektedir (9).

Erken evredeki genç hastalarda uterus ve karşı taraftaki over bırakabilir (2,10,11). İntraoperatif konsültasyonda durumu belirlenen olgumuzda; tümörlerin solid ağırlıklı ve farklı makroskopik paternde olması, komşu organ ve dokulara yapışıklık göstermesi, soldaki perfore kistik overin bazalinde vejetasyonların saptanması, pelvik ve abdominal periton ile omentumda çeşitli yerlerde de gruplar halinde malignite şüpheli papiller oluşumların görülmesi üzerine o tarihlerde hastanemizde frozın imkanının olmaması nedeniyle; malignite olasılığı yüksek over tümörü gibi cerrahi girişimde bulunuldu. Farklı disiplinlerden oluşan operasyon ekibiyle operasyonun devam ettirilme zorunluğu ve ekartasyon ve traksiyon işlemleri uygulanırken, uterusun istmik bölgeden tama yakın spontan rüptüre olması üzerine histerektominin yapılma zorunluluğu oluştu.

Operasyon materyelinde eğer malign bir patoloji saptanmış olsaydı, kistik kitle rüptüre olduğu için hastalık en azından evre 1c olacaktı. Malignite olasılığı yüksek operasyonlarda dokuların operasyona yardımcı olan ekibin aynı disiplinden seçilmiş olmasının gerekliliği, asistans sırasında daha dikkatli ekartasyon ve traksiyon işlemleri yapılmalı ve dokulara da azami saygının gösterilmesi bilinmelidir. Ayrıca frozın imkanlarının olmadığı ortamlarda yapılan malignite olasılığı yüksek operasyonlarda ya kısmi operasyon yapılmalı veya sadece yeterli biyopsiler alınarak operasyon bitirilmelidir. Malignite tanısının histopatolojik olarak kesinleşmesi durumunda gereken radikal operasyonların yapılmasının daha doğru olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1.Çanga Ş, Esendal A, Yavuz H: Over tümörleri. 2'nci baskı, Ankara Üniversitesi Basımevi, 1976: s:387-395.
- 2.Güner H: Gebelikte Kanser. Jinekolojik Onkoloji. Ankara, Hatipoğlu Yayınevi, 1994: s: 308-310.
- 3.Strittmatter HJ, Neises M, Schmoll J, Wischnik A, Melcehert F: Struma carcinoid tumor within a dermoid cyst as an incidental finding cesarean section. Geburtshilfe Frauenheilkd 1992;52: 239-240.
- 4.Ueda M, Ueki M: Ovarian tumors associated with Pregnancy. Int J Gynecol Obstet 1996;55: 59-65.

5.el-Yahia AR, Rahman J, Rahman HS, al-Suleiman SA: Ovarian tumors in pregnancy. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1991;31(4): 327-30.

6.Wang PH, Yuan CC, Chao HT, Yu KJ, Tseng JY, Hung JH, Yang JH, Chang SP, NG HT, Chao KC: Ovarian surgery during pregnancy and puerperium: twelve-year experience at the Veterans General Hospital- Taipei. Chung Hua I Hsuch Tsa Chih (Taipei) 1998;61(6): 324-31.

7.Shiromizu K, Kawana T, Sugase M, Izumi M, Mizuno M: Clinicostatistical study of ovarian tumors of germ cell origin. Asia Oceania J Obstet Gynaecol 1991;17: 207-215.

8.Lelle RJ, Majewski A: Dysgerminoma of the ovary in pregnancy. A case report . Geburtshilfe Frauenheilkd 1985;45(11): 815-6.

9.Hahn U, Wallwiener D: Ovarian tumors and pregnancy. Zentrabl Gynakol 1996;118: 334-335.

10.Kleine W: Results of fertility preserving operations in malignant ovarian tumors. Zentrabl Gynakol 1996;118: 317-21,

11.Trimble CL, Trimble EL: Management of epithelial ovarian tumors of low malignant potential Gynecol Oncol 1994; 55: 52-61.

Spontan Uterus Rüptürü: Olgu Sunumu

*Kadir GÜZİN, **Ahmet KİREÇCİ, ***Yıldız Ayhan TUNÇAY, ****Kumral KEPKEP, *****Neşe YÜCEL
SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
*Sef muavini, **Asistan Dr, ***Başasistan, ****Klinik Şefi
Bu yazı 6. Uludağ Jinekoloji ve Obstetrik Kış Kongresi, 15-19 Ocak 2003/
Bursa kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi: Dr Kadir Güzin Gedikli sok. Yargıcı apt.No:25/7 Feneryolu/Kadıköy-Ist
Ofis Tel: 0216 336 13 75 **GSM:**0 542 523 15 77
E mail: drkguzin@hotmail.com

ÖZET

Uterus rüptürü maternal ve fetal mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. Uterus rüptürü doğum komplikasyonu olarak sıklıkla daha önce sezaryen ile doğum yapan gebelerin doğumlarında görülür. Risk faktörleri bulunmayan ve doğumu indüklenmeyen 19 yaşındaki primigravid hastanın spontan doğum sonrası yapılan muayenesinde, barsak segmentinin vajinadan dışarıya doğru sarktığı görüldü. Laparotomiye alınan hastada, uterusun arka duvar alt kısmında yer alan ve douglasa açılan rüptür saptandı

Anahtar Kelime: Spontan uterus rüptürü

SUMMARY

Uterine rupture is an important cause of maternal and fetal mortality. It is seen mostly after a labor whom had previously had a cesarean section. We presented a case that had no risk factors. 19 years old primigravid patient had a complication that wasn't expected in this case. There was a rupture at the douglas part of the uterus. There was no labor induction. Since segment of intestine protrude through the vagina, rupture was able to be discovered during postpartum examination. In the laparotomy, we saw a rupture at the lower posterior part of the uterus.

Key Word: Spontaneous rupture of uterus

GİRİŞ

Uterus rüptürleri doğumun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkarlar. Maternal ve fetal mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. Genellikle daha önce sezaryen ile doğum yapmış multigravidlerde görülür (1). Görülme sıklığı 15 000 doğumda birdir (2). Herhangi bir risk faktörü bulunmadığı halde spontan doğum sonrası uterus rüptürü tespit edilen olgumuz, primigravidlerde çok nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

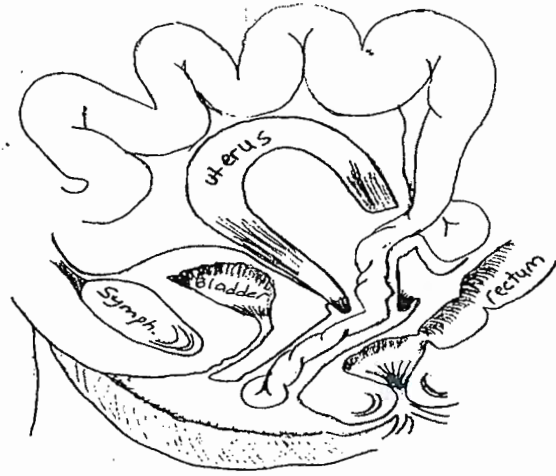
G1 19 yaşında son adet tarihine göre 10 gün miad aşımı nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Pelvik muayenesinde kollum 1-2 cm açık ve %60 incelmış, fetal baş (-3) seviyesinde amniotik membranlar intakttı. Pretibial ödemi yoktu ve TA 120/60 mmHg, nabız 84/dk ritmikti. Kardiyotokografide trasesi reaktif ve düzensiz 20-30MÜ yi bulan kontraksiyonları olması üzerine doğumhaneye yatırıldı. Amniotik

membranların spontan açılması ile aktif travaya giren hastanın muayenesinde fetal baş (0) seviyesinde, kollum 5cm açık ve tama yakın incelmışti. 50 mg dolantin im olarak yapıldı. Oksitosin veya misoprostol ile doğum indüksiyonu yapılmamıştı.

Travay toplam 6 saat sürmüştür. 3 saat sonra mediolateral epizyotomiyle 3400 gram 50 cm canlı kız bebek spontan vajinal yoldan doğurtuldu. Bebeğin boynuna 3 defa kordon dolanmıştı. 1.dk Apgar skoru 8-9, 5.dk Apgar skoru 10 du. Doğum sırasında vakum, forseps veya başka müdahale yapılmamıştı. Doğumdan 15 dk sonra plasenta spontan olarak tam ayrıldı ve alındı. Doğum sonrası hastanın genel durumu iyi, TA:110/70mmHg ve Nb:70/dk ritmikdi. Doğum sonu kanaması normaldi ve epizyotomisi uzamamıştı. Postpartum kontrolde barsakların kollumdan vajepe doğru sarktığı görüldü (Şekil 1). Uterus rüptürü öntanısıyla acil laparotomiye alındı.

Tam kan sayımında Hb:12g/dl, Htc:%35, Plt:349 000/ml idi. Laparotomide uterus arka duvar alt kısmında douglasa açılan orta hatta vertikal 4cm lik rüptür izlendi. Batın içinde yaklaşık 30cc serbest kan vardı. Uterusun diğer bölgeleri intakt ve bilateral adneksler normaldi. Rüptüre alan 00 nolu Dexon ile tek tek suture edildi. Batın eksplore edildi, barsaklar ve batın duvarları normal olarak izlendi. Batın anatomiye uygun kapatıldı. Daha sonra dorsolitotomi pozisyonunda epizyotomi tamiri yapıldı. Postoperatif kan sayımında Hb:11g/dl, Htc:%33, Plt:215 000/ml idi. Hastaya 5 gün süreyle sefazolin sodyum 2x1 gr p.e.verildi. Postoperatif 5.gününde herhangi bir komplikasyon olmadan şifa ile taburcu edildi.

Şekil 1 : Arka yuvadaki rüptürün görünümü



TARTIŞMA

Uterus rüptürü maternal ve fetal mortalite yönünden acil müdahale yapılması gereken olaydır (3). Maternal mortalitenin önemli sebeplerinden biridir. Uterus rüptürü komplet ve inkomplet olabilir. Rüptür peritoneal kavite ile ilişkili olursa komplet, viseral periton veya broad ligaman ile örtülü olursa inkomplet rüptür olarak adlandırılır. Uterus rüptürünün risk faktörleri parite, gestasyonel yaş, daha önceki sezaryen doğum, metropласти ve myomektomi gibi operasyon geçirmiş skarlı uteruslarda, doğum indüksiyonu, malpresentasyon, doğum süresinin uzun olması, doğum şekli ve fetusun doğum ağırlığıdır (4). Uterus rüptürünün en sık sebebi önceki sezaryene bağlı skarın ayrılmasıdır. Daha önce sezaryen ile doğum yapan gebeler rüptür belirtileri yönünden bilgilendirilmelidir (5). Eski sezaryenlilerde

vajinal doğum konusunda eğilim gün geçtikçe artmaktadır. Eski sezaryenlilerde vajinal doğum oranı birçok Avrupa ülkesinde yaklaşık % 50 civarındadır (2). Nadir olarak da multigavidlerde özellikle indüklenen (oksitosin veya misoprostol ile) olgularda meydana gelir (6). Hastamızda endometrial küretaj öyküsü yok. Skarsız uterus rüptürü travmatik veya spontan olabilir. Künt travmalarda uterus rüptürü nadir olmakla birlikte rüptür yönünden hasta müşahade altına alınmalıdır. Gebelerde uterus büyük olduğundan delici yaranelere bağlı rüptür daha sıktır. Literatürde misoprostol veya oksitosin ile indüklenip uterus rüptürü olan olgular sunulmuştur (6). Ayrıca myomato uterusun da doğumda rüptür riski vardır. Ancak bizim olgumuzda travmay normal ilerlemiş ve indüksiyon uygulanmamıştır.

Doğum indüksiyonuna bağlı uterus rüptüründe barsak yaralanmaları (7) olabileceği bildirilmiş olup vakamızda böyle bir problemle karşılaşmamıştır.

Sonuç olarak, rüptür açısından risk taşımayan olgular da bile postpartum vaginal ve batın muayenesinin rutin olarak yapılmasının gerekli olduğu düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR:

1. Kieser KE, Baskett TF. A 10-year population-based study of uterine rupture *Obstet Gynecol* 2002;100:749-753.
2. Arjit Biswas. Management of previous cesarean section. *Current opinion in Obstetrics and Gynecology* 2003, 15: 123-129
3. Siddiqui M, Ranasinghe JS. Spontaneous rupture of uterus *J Clin Anesth* 2002 ;14:368-370
4. Al-Jufairi ZA, Sandhu AK, Al-Durazi KA. Risk factors of uterine rupture. *Saudi Med J* 2001 ; 22 : 702-704.
5. Dhafalah I Spontaneous rupture of a previously scared uterus. A case report and an overview of risk factors in Yemen Republic *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2001 ;145:79-80.
6. Khosla AH, Sirohiwal D, Sangwan K. A still birth and uterine rupture during induction of labour with oral misoprostol. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2002 ;42 :412.
7. Gupta SD, Mirchandani J, Mehta KS. Intestinal injury during induced abortion *J Obstet Gynaecol India* 1970 ;20 :558-560.

PEDİATRİ & PEDİATRİK CERRAHİ KLİNİKLERİ

Yeni Bir Ufuk: Fetal Yara İyileşmesi

Selami SÖZÜBİR

Yard. Doç. Dr. Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi A.B.D., İzmit

Yazışma Adresi: Dr. Selami Sözübir, Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Sopalı Derince 41900, İzmit
Tel: 0262 2335981 **E-mail:** selamisz@superonline.com

ÖZET

Yara iyileşmesi, doku devamlılığının yeniden oluşturulması ile sonuçlanan bir lokal travmaya cevap olayıdır. Fetal yara iyileşmesi ise erişkin tipten belirgin olarak farklıdır.

Bu derlemede erişkin ve fetal yara iyileşmesinin fizyopatolojisi ile ilgili literatür taranmış elde edilen son bulgular gözden geçirilerek sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: yara iyileşmesi, fetus

SUMMARY

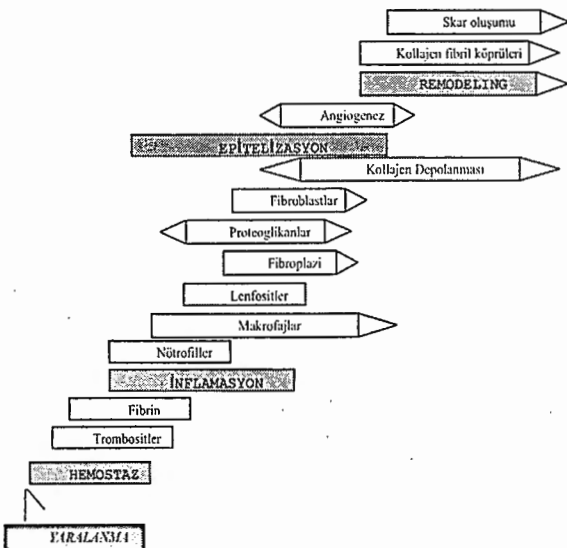
Wound healing is a complex and dynamic process that results in the restoration of anatomical continuity and function. Fetal wound healing differs dramatically from the adult type. In this article, we reviewed current all literature and revealed the latest findings on fetal wound healing.

Key Words: wound healing, fetus

Yara İyileşmesi Fizyopatolojisi

Cerrahiye akılcı bir yaklaşım için yara iyileşmesi fizyopatolojisinin iyice anlaşılması ve tüm detaylarıyla kavranması şarttır. Erişkin tip yara iyileşmesi skar oluşumu ile neticelenen ve başlıca dört basamağı içeren bir işlemler uyumudur (1). Yara iyileşmesindeki bu temel basamaklar ise hemostaz, inflamasyon, proliferasyon (epitelizasyon) ve remodeling (kollajen metabolizması) basamaklarıdır (Şekil 1). Hemostaz basamağı, vazokonstriksiyon,

Şekil 1



trombosit agregasyonu ve degranülasyonu, pıhtı oluşumu ile fibrin oluşumu safhalarını içerir (2). Bu basamakta temel olarak görev yapan biyokimyasal maddeler katekolaminlerdir. Ayrıca bradikinin, serotonin, histamin de çevre mast hücrelerinden salgılanarak bu basamağın modülasyonunda rol alırlar (3). Dokunun bütünlüğünün herhangi bir nedenle bozulması ile lokal damarlarda ilk önce geçici bir vazokonstriksiyon ve hemen arkasından vazodilatasyon oluşur. Vazodilatasyonla beraber kapillerlerin proteine karşı aşırı geçirgenleşmesiyle plazma, travma alanına sızar (4). İnflamasyon basamağı karşımıza bir hücresel göç şeklinde çıkar. Bu göç polimorfonükleer lökositler (PMNL) ile başlar, makrofaj ve lenfositlerle devam eder (2). Bu basamağın birinci önemli özelliği, bakterilere karşı savunmanın özellikle bu basamakta oluşturulmasıdır. Diğer önemli özelliği ise, bağ dokusu matrisinin onarımında yer alan growth faktörler (GF) ya da sitokinler denen bir grup hormonal maddenin bu inflamatuvar hücrelerden özellikle bu basamakta salınmasıdır. İşte bu iki önemli özellik inflamasyon basamağını yara iyileşmesinin en önemli basamaklarından biri haline getirir (1). Son yıllarda yapılan çalışmalar erişkin tip yara iyileşmesi inflamasyon hücreleri arasında özellikle makrofajların en önemli efektör

hücreler olduklarını ortaya koymuştur (5). Makrofajların histolojik olarak yarada görülmeğe başladığı dönemin fibroplazinin başlangıç dönemine denk gelmesi ve monositopenik hale getirilen domuz hayvan modeli çalışmalarında, fibroblastların ortaya çıkışının ve kollajen depolanmasının geçikmesi bu hücrelerin önemini açıkça göstermiştir (6). Dolaşımdaki monositler periferik kanı terk edince, doku monositlerine ya da makrofajlara dönüşürler. İşte bu makrofajlar, yüksek spesifitede, çok yönlü yeteneklere ve geniş bir spektrumda biyolojik aktiviteye sahip hücrelerdir. Bu birçok biyolojik aktiviteden bir tanesi de yara iyileşmesindeki kollajen metabolizmasında aldığı roldür. Yara makrofajlarının tavşan korneasına enjeksiyonu, korneada neovaskülarizasyona ve skar oluşumuna neden olmuştur (7). Diğer taraftan, in vivo ve in vitro yapılan çalışmalarda, makrofajların fibroblast proliferasyonunu ve DNA sentezini direkt olarak arttırdıkları da gözlenmiştir (5,8,9).

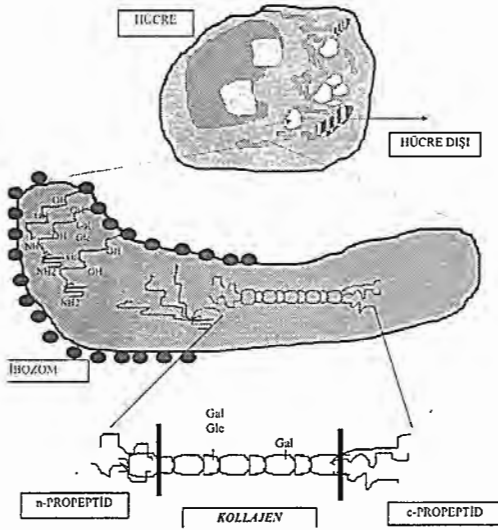
Fibroplazinin yanında makrofajların kollajen yıkımında da etkili oldukları saptanmıştır (5). Makrofajlar yara dokusunda, yaralanmadan hemen sonra kanama sayesinde belirirler. İlk iş olarak sindirim faaliyetine geçerek yara materyalini salgıladıkları birçok proteaz ve spesifik kollajenaz enzimi ile debride ederler (5,10). Ancak bu salgılanan kollajenaz enzimi başlangıçta aktif formunda değildir. Aktive olması için yine makrofajlar tarafından salgılanan bir takım ürünlere ihtiyaç gösterir. Bunların başlıcaları ise plazminojen aktivatörü ve alfa-2-makroglobulindir (11). Bu biyolojik olayın klinikteki önemi ise, makrofaj üzerine etkili bir takım ilaçlar ile kollajen yıkımı sürecinin değiştirilebileceğinin anlaşılmasıdır. Makrofajlara ait özellikler arasında, yine yara iyileşmesi ile ilgili olarak ön plana çıkan bir diğer özellik ise kemotaksis özelliğidir. İnflamasyon bölgesindeki bir takım humoral ve bağ dokusuna ait komponentler makrofaj için kemotaktik faktör olarak çalışırlar (6). Bu faktörlerin bir kısmı ise kanda inaktif formda dolaşan ve yaralanmayı takiben aktifleşen faktörlerdir. Bu çeşitli kemotaktik faktörlerin yapım ve yıkım zamanlarına ait özellikler de makrofajların yara içindeki özelliklerini belirleyerek yara iyileşmesinin düzenlenmesine direkt olarak etkili olurlar (5). Proliferasyon basamağında, epidermin travmadan sonra kalınlaşmaya başlaması ile kenarlardaki bazal

hücrelerin hızla bölündükleri gözlenir (3). İlk 48 saat içinde tüm yara yüzeyi reepitelizasyona uğrayarak su geçirmez bir kılıf oluşturur (1). Bu işlem yara aslında çok az bir yapısal sağlamlık verirken daha çok yarayı dış etkilere karşı korur. İnflamasyon azalıp epitelial yüzey kalınlaştıkça yarada yeni bir hücre tipi hakim olmaya başlar: Fibroblastlar. Fibroblastlar ikinci ve üçüncü günde artmaya başlar ve 10. günde yara hücre popülasyonunun çoğunluğu durumuna geçerler. Fibroblastlardan endotelial ve epitelial hücrelerin çoğalması meydana gelir. Fibroblastların ve fibroblastları yaraya yönlendiren işaretlerin yara iyileşmesinde önemi de büyüktür (5). Fibroblastlara etkili bu kemotaktik faktörler arasında, aktive olmuş makrofaj ortamı, kollajen ve yıkım ürünleri başlıcalarıdır (12). Proteoglikanlardan zengin olan fibrin matrix yerini dördüncü ve beşinci haftalarda hakim popülasyon olarak kollajene bırakmaya başlar (4). Remodeling basamağında ise, ilk önce kollajen sentezi ile karakterize ara basamak olan fibroplazi gözlenir. Yaralanmadan sonra kollajen sentezi ilk 24 saatte başlar ancak yara dokusundaki pikini dördüncü ve beşinci günlerde yapar (3). Remodeling safhası aslında hem kollajen yapımını hem de kollajen yıkımını içeren bir dengeleme basamağıdır (13). Doku kollajenazları ile eski kollajenler yıkılırken, diğer taraftan yeni kollajen lifleri yapılır. Bu süreç skarn potansiyel gücünü oluştur (1).

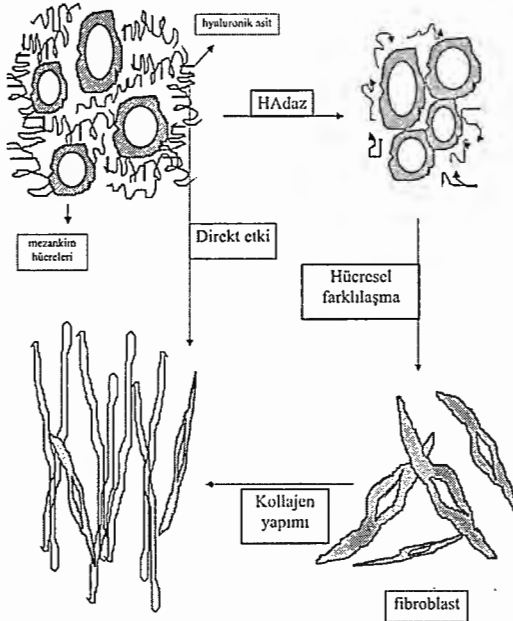
Yarannın Ekstrasellüler Matriks Biyokimyası

Yara iyileşmesinin fizyopatolojisinin aydınlanmasında kuşkusuz yarannın ekstrasellüler matriks (ESM) biyokimyasının anlaşılması anahtar rolü görmektedir. Yara ekstrasellüler matriksinin hakim komponenti kollajendir. Ayrıca glukozaminoglikanlar, proteoglikanlar, fibronektin, tenaskin, elastin, laminin de yarannın ekstrasellüler matriksinde yoğun olarak bulunmaktadır (14). Kollajen ESM'in en önemli komponentidir. Bilinen en az 7 tip kollajen mevcuttur (1). Bunlardan tip I, III, V, VI yaralarda yoğun olarak bulunurlar. Kollajen sentezi DNA'nın m-RNA'ya transkripsiyonu ile başlar ve m-RNA translasyonu ile endoplazmik retikulumlardaki ribozomlarda gerçekleşir (**Şekil 2**) (3). Tamamlanmış bir kollajen molekülü üç polipeptid zinciri içerir. Zincirlerdeki aminoasitler ise sıklıkla glisin ve prolin dir. Daha sonra bu prolin molekülleri hidroksillenerek stabil kollajen liflerini oluşturur (15). Başarılı bir hidroksilasyon için ise oksijen ve askorbik

Şekil 2



Şekil 3



asit gibi birtakım kofaktörlere ihtiyaç vardır (3). Vücuttaki tüm dokulara esneklik ve direnç sağlayan kollajenin sentezi kadar yıkımı da yara iyileşmesinde önemlidir. Kollajenin diğer proteinlerden önemli bir farkı da, bu proteinin ekstrasellüler ortama ulaştıktan sonra birtakım modifikasyonlara uğramasıdır (1). Kollajen, çaprazlaşmalarını lisil oksidaz enzimi sayesinde gerçekleştirerek fibrilleri oluşturur. Kollajenin yıkımında ise inflamatuvar hücreler, fibroblastlar ve epitelyal hücrelerden salınan doku kollajenazları rol alır. Yaralanmış bir dokuda kollajenin sentez ve yıkımı, fazla bir nedbeleşme olmadan doku direnç ve

esnekliğini sağlayacak, depolanacak ve çaprazlaşacak kollajenin bulunabilmesi için ardışık olarak değişir (4). Kırkikinci günden sonra yaranın ölçülebilir kollajen miktarında hiçbir artış olmamasına rağmen skar dokusu en az iki yıl daha güç kazanmaya devam eder (16). Ancak skarın nihai gücü kollajenin içeriği ile ilgili gibi görünse de, daha çok tek tek liflerin fiziksel özelliklerine ve bağlanma karakteristiklerine bağlıdır. Proteoglikanlar ve glukozaminoglikanlar, yara dokusunda yoğun olarak mevcut olan ve yara kollajenin organizasyonu ile fibrilogenezisde rol alan diğer önemli ESM elemanlarıdır (17). Glukozaminoglikanların içinde ise Hyaluronik asit'in (HA) önemi büyüktür. Bu molekül glukuronik asit ile N-asetil glukozamin ünitelerinden oluşan büyük bir moleküldür ve ortamı sıvılaştırır (3). Hücre motilite ve proliferasyonunu artırarak matrisin iyileşme tipini rejeneratif tipe döndürür (18). Erişkin yara iyileşmesinde, HA erken dönemde ortaya çıkar. Kaynağı fibrin ve trombosit tıkaçıdır. Daha sonra yara da hyaluronidaz ortaya çıkarak erişkindeki HA'ı erken dönemde ortamdan temizler. Daha sonra sülfatlanmış glikozaminler depolanır (19).

Tenaskin ise erişkin vücudunda oldukça az bulunan bir glikoproteindir (20). Asıl olarak, birçok organın gelişimi esnasında mezankimde bulunur. Tenaskin'in bir dokuda bulunması o dokuda hücre migrasyonunun başladığını göstergesidir (21). Yara dokusunda ise fibronektine bağlanacak olan fibroblast ile reaksiyona girerek hücre migrasyonunun başlamasında önemli rol alır (22). Fibronektinler ise glikoproteinlerle sıkıca bağlantılı, plazma ve bağ dokusunda yoğun olarak bulunan maddelerdir (21). Yara da ise, temel olarak hücre adhezyonu mediatörü olarak görev alırlar (23). Fibroblast ve epidermal hücrelerde yoğun olarak depo edilirler. Ayrıca fibrin oluşumuna da etkili oldukları bilinmektedir. Laminin ise epidermiste bazal membranlarda, saç folliküllerinde ve damarlarda yer alan bir maddedir (14).

Hücre proliferasyonu ve hüresel hareketliliğin olduğu embriyogenezis, gelişim ve yara iyileşmesi gibi bir takım organik süreçlerde, lokal hücrelerden salgılanan polipeptid yapılı, sitokin adı verilen bir grup hormonal madde de önemlidir (2,17). Her bir sitokin için bir grup hedef hücre ya da doku olduğu düşünülmektedir.

Bu sitokinlerin başlıcaları ise transforming growth factor-alfa (TGF-alfa), transforming growth factor-beta (TGF-beta), platelet deriving growth factor (PDGF), epidermal growth factor (EGF), fibroblast growth factor (FGF), nerve growth factor ve interlökinlerdir (24). Bu sitokinler yara iyileşmesi sahasında trombositler, makrofajlar ve zarar görmüş endotel hücrelerinden salgılanırlar. Bu sitokinlerin arasında yara iyileşmesi açısından özellikle önemli olanlar TGF-beta, PDGF, EGF ve FGF'dir.

Yara iyileşmesinde görev alan birçok sitokinlerin içinde TGF-beta'nın en önemli özelliği yara iyileşmesi basamaklarının tümünde, hem inflamatuvar cevapta hem de matriks oluşumunda görev almasıdır (25). Özellikle kollajenin depolanmasını stimüle edici etkisi mevcuttur. Memelilerdeki TGF-beta 3 alt gruba ayrılır: TGF-beta 1, TGF-beta 2, TGF-beta 3 (25). Bunların hepsi yapısal olarak ve fonksiyonel olarak birbirleriyle bağlantılıdır. TGF-beta 1, kuvvetli asidik veya bazik pH'da, veya plazminin ortamdaki varlığında salınır. Bu, otokrin ve parakrin mekanizmalarla fibrozisin başlamasında esas rolü oynar. PDGF ise diğer önemli sitokindir. PDGF'ün trombosit kaynaklı olanları lökosit ve fibroblastların kemotaksisinde; makrofaj kaynaklı olanları ise fibrogenesiste rol alır ve diğer birçok sitokinin salınmasını aktive eder (24). EGF, epitelial migrasyon ve mitoz üzerinde stimülasyon etkisi olan bir sitokin iken; FGF ise anjiogenik bir faktör olarak görev yapan ve epitelial hücre migrasyonunu azaltan diğer önemli bir sitokindir (3).

Fetal yara iyileşmesi

Fetal cerrahi çalışmalarının başlangıcı ile birlikte Dr. Rowlatt ve ekibinin yaptığı çalışmalarla insan fetusundaki yara iyileşmesi biçiminin erişkindeki yara iyileşmesinden belirgin olarak farklı olduğu ve insan fetusunun skar oluşturmada mezankimal proliferasyonla iyileştiği saptandı (26). Bu saptama ile beraber yapılan deneysel çalışmalarla, fetusdaki ve erişkindeki cilt yara iyileşmelerinin birbirinden belirgin olarak farklı olduğu ve yara iyileşmesinde fetal yara iyileşmesi başlığı altında yeni bir modelin söz konusu olduğu açıkça ortaya kondu.

Fetus hızla büyüyen ve gelişen bir organizmadır. Dolayısıyla, fetusun fiziki bir hasara verdiği yanıt da fizyolojik olarak erişkinin travmaya verdiği yanıtın farklı olacaktır. Fetal doku tamiri erişkindeki gibi skar oluşturan bir iyileşmeden çok, rejenerasyon ve gelişme tipinde bir yanıt olarak karşımıza çıkar (2,27). Aşağıdaki tabloda fetal ve erişkin yara iyileşmesinin belirgin farkları belirtilmiştir.

Tablo 1

Yara İyileşmesi Özellikleri	ERİŞKİN	FETUS
Skar	Var	Yok
Hücre proliferasyonu	Yavaş	Hızlı
Kapanma hızı	Yavaş	Hızlı
Yara kabuğu	Var	Yok
Oksijenizasyon	Yüksek	Düşük
Sıvı çevre	Yok	Var
Steril çevre	Yok	var
Cilt sıcaklığı	Düşük	Yüksek
Akut enflamasyon	Yüksek	Yüksek
Matriks depolanması	Yavaş, disorganize	Hızlı, organize
TGF-BETA	Yüksek	Düşük
Angiogenesis	Yüksek	Düşük
Epitelizasyon	Yavaş	Hızlı
Keratinizasyon	Var	İmmatür

(Tablo1).

Tablodan da gözlemlendiği gibi fetal yara iyileşmesinin başlıca özellikleri hızlı hücre proliferasyonu, hızlı epitelizasyon, hızlı ve organize matriks depolanması ile yara kapanmasının daha hızlı olmasıdır. Bunun yanında fetal yara, skar, yara kabuğu ve keratinizasyon oluşturmaz. Akut inflamasyonu ve damarlanması ise düşüktür (17). Fetal yara iyileşmesi temel olarak, hızlı ve skarsızdır (27). Fetal yara iyileşmesinde baskın bir akut inflamasyon yoktur ve fetal yara ekstrasellüler matriksinin hakim komponenti HA'dır. Kollajen ise skar oluşturmaksızın oldukça düzenli ve organize olarak biriktirmektedir (28). Yara iyileşmesinin fetusta ve erişkinde farklı olmasının anlaşılması ve fetal yara iyileşmesi modelinin ideal modele çok yakın bir model olduğunun gözlenmesi ile fetal yara iyileşmesi biyolojisinin daha detaylı olarak incelenmesi ve açıklanması gerekliliği ortaya çıktı. Kuşkusuz, erişkindeki ve fetustaki yara

iyileşmesinin farklılığını açıklayabilecek, fetusa ait birçok intrinsek ve ekstrinsek faktörler mevcuttur. Bunların başlıcaları ise fetal hücrelerden, fetal yara ortamından ya da her ikisinden kaynaklanabilir (17,19,27). Ekstrinsek faktörlerin başında amnion sıvısı gelmektedir. Fetal yara devamlı olarak ılık, steril ve sitokinlerden zengin bir sıvı olan amniotik sıvı ile pansuman halindedir. Amniotik sıvı ayrıca HA ve fibronektin gibi extrasellüler matriks elamanları açısından da oldukça zengindir (29,30,31).

İntrinsek faktörlerin başında ise fetal oksijenizasyon gelir. Fetus oksijen ihtiyacını transplental yolla maternal dolaşımdan sağlar ve fetusun arterial kanın oksijen parsiyel basıncı (PO₂) belirgin olarak düşüktür. Fetus 20 mmHg PO₂ ile yaşayan oldukça hipoksemik bir canlıdır (2). Ancak şu da vurgulanmalıdır ki, fetal hemoglobinin oksijene olan afinitesi erişkin hemoglobinine göre belirgin olarak yüksektir. Yapılan çalışmalarla, erişkinlerdeki yara iyileşmesinde ve enfeksiyona karşı dirençte çok önemli olan doku perfüzyonunun ve oksijenizasyonunun fetal yara iyileşmesinde çok önemli bir faktör olmadığı saptandı (32). Diğer bir intrinsek faktör ise immün sistem'in farklarıdır. Fetal çevre sterildir ve gestasyonun ortasına kadar fetus nötropeniktir (2). Fetal yarada histolojik olarak PMNL'ler yoktur ya da çok azdır ve immatür PMNL'lerin kemotaktik yeteneklerinin düşük olduğu bilinmektedir (33). Erişkin yara iyileşmesinde inflamasyon basamağının en önemli basamaklardan biri olduğunun üzerinde durulmuştu. Bu basamağın tam olmaması, fetal yara iyileşmesinin farklılıklarının önemli açıklamalarından biri olarak karşımıza çıkar.

Yukarıda da bahsettiğimiz gibi makrofajlar erişkin yara iyileşmesinin temel inflamatuvar hücrelerdir. Granülasyon dokusunun gelişmesi için makrofajların yarada olması şarttır. PMNL'lerin ise granülasyon dokusunun oluşması için yarada olmaları şart değildir(5). Adzick ve arkadaşları yaptıkları çalışmada fetal tavşan yaralarında PMNL'lerin olmadığını ancak makrofajlar açısından ise çok zengin olduklarını gösterdiler (34). Makrofajların fetal yara dokusunda yer almaları, erişkin makrofajının özelliklerine sahip oldukları anlamına gelmiyordu. Yapılan çalışmalarda fetal yaralarda da makrofajların, sitokinler yolu ile regülatuar işlevlerini ve ESM'de yıkım ve

remodeling işlevlerini salgıladıkları proteinaz ve proteinaz inhibitörleri yoluyla yerine getirdikleri gösterildi (2,35).

Fetal yaranın glikozaminoglikanlar yönüyle ve özellikle de HA yönünden zengin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (36,37,38). HA, hızlı doku proliferasyonunun, rejenerasyonun ve onarımın olduğu dokularda yapısal ve fonksiyonel olarak anahtar görevi gören temel bir maddedir. Özellikle hücre proliferasyonunu hızlandırdığı ve aktive ettiği iyi bilinmektedir.

Yaralanmanın erken döneminde hem fetuslarda hem de erişkin yarasında HA bulunduğunu biliyoruz. Ancak fetal yarada erişkinden farklı olarak bu asit depolanmakta ve çok daha uzun süre yara dokusunda hakim olmaktadır. Bugün fetal yaranın skar oluşturan bir yara değil de rejenerasyonla iyileşen bir yara olmasında, bu maddenin uzun süre ortamda varlığının en etkin mekanizma olduğu düşünülmektedir (2).

Fetal yaralardaki bu uzun süreli HA varlığının sebebinin açıklanabilmesi için birtakım çalışmalar yapılarak in vitro ortamda, HA sentezini stimüle eden ajan olarak, fetal ortam, yara sıvısı ve amniotik sıvı ayrı ayrı incelendi (31,39,40).

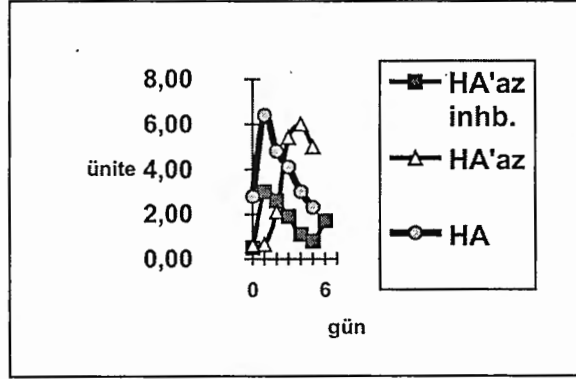
Fetal ortamda HA-stimüle edici aktivite (HASA) adlı bir glikoprotein yapısındaki maddenin varlığı saptandı ve bu faktör fetal yarada belirgin olarak yüksekti (40). Pikini ise gestasyonun ortasında yapmakta idi. Postnatal ortamda ise HASA çok az bulunmaktaydı. Erişkin yara sıvısında HASA aktivitesine hiç rastlanılmazken fetal yara sıvısının HASA' dan çok zengin olduğu saptandı.

Amniotik sıvı incelemeleri de bu sıvının yüksek konsantrasyonlarda HA ve HASA içerdiğini ortaya koydu. Ancak fetal ortamdaki farklı olarak amniotik sıvıdaki konsantrasyon piki terme çok yakın olarak oluşmaktaydı. HASA için zengin bir kaynak olan idrarın bu dönemde amnion sıvısında yüksek konsantrasyonda olduğu saptandı (41).

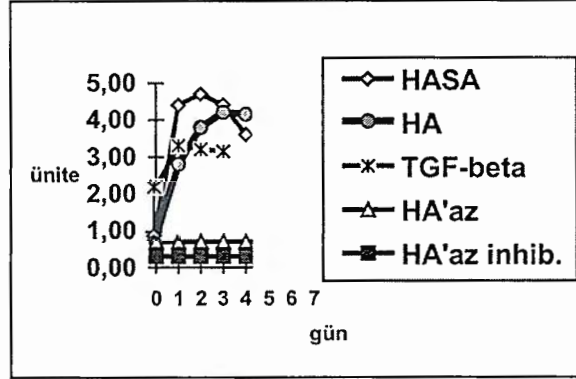
Bu çalışmalar sonunda ortaya çıkan, fetal yaraların HASA'nın uzun süren etkisi altında HA'den zengin bir ortamda iyileştikleridir. Bu fetal yaradaki HA yönüyle zengin ortam da,

hücre hareketliliğinin ve proliferasyonun erişkin yarasına göre belirgin olarak artmış olmasını açıklar. Bu özellik erişkin yarasında bulunmaz. Erişkin yara iyileşmesinde HA erken dönemde ortaya çıkar ve kısa sürede ortamdaki hyaluronidaz enzimi ile temizlenir (42).

Grafik 1



Grafik 2



Grafik 1 ve Grafik 2'de erişkin ve fetal yaraları HA ve ona bağımlı bileşikler açısından karşılaştırılmıştır. Grafiklerde açıkça izlendiği gibi fetusta HASA, HA'den önce ortamda artmaya başlar ve fetal fibroblastlardan salgılanan TGF-beta ile paralel seyrederek. Erişkin yarasında ise HASA hiç bir zaman artmamaktadır(19).

Yara iyileşmesi sürecinde özellikle skar oluşumunda en önemli rolü alan kuşkusuz kollajendir. Fetal yaraların skarsız iyileştiğini biliyoruz; ancak altta yatan mekanizmanın ne olduğu tam olarak aydınlatılmış değildir. En muhtemel nedenin kollajen sentezi ve fibrilogenезis ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Fetal yara iyileşmesinin de majör elemanı kollajen olduğuna göre bu kollajenden zengin matrisle rağmen skarsız yara iyileşmesinin olması ilginçtir ve fetal yara matrisindeki kollajenin rolü halen tartışmalıdır (35,36). Fetal yarada bu kollajenin düzenli ve uygun biçimde, skar oluşturmadan yerleşimini HA'den zengin bir ortam olmasına

bağlamaktayız. Oysaki erişkin yarasında kollajen düzensiz, uygunsuz ve skar oluşturacak biçimde dizilmektedir. İn vitro teknikler kullanılarak yapılan birçok çalışmada fetal fibroblastların erişkinlerdeki fibroblastlara göre daha yetenekli hücreler olduğu ortaya konuldu (17). Fetal fibroblastların relatif kollajen sentezlerinin erişkin fibroblastlarından daha fazla olduğu ve fetal fibroblastların daha çok tip III ve V kollajen yaptıkları bulundu (43). Özellikle fetal prolil hidroksilaz enziminin erişkinine göre daha aktif olduğu da son in vitro çalışmalarla ortaya kondu (44). Bu enzimin aktivitesinin 20. gebelik haftasından itibaren tedricen azaldığı ve postpartum erişkin düzeyine yavaş yavaş ulaştığı saptandı. 1996 yılına geldiğimizde in vitro çalışmaya elverişli insan fetal yara modeli de oluşturuldu ve bu modelden yola çıkılarak yapılan çalışmalarda skarsız fetal yara iyileşmesinin temel regülatuar hücrelerinin fetal fibroblastlar olduğu açıkça ortaya kondu (45). Fetal ve erişkin yara iyileşmeleri arasındaki farklar yara iyileşmesi basamaklarının çok erken dönemlerinden itibaren belirginleşmeye başlar. Burada temel farklılıkların HA ve kollajenden kaynaklandığını biliyoruz ancak ESM elemanlarından özellikle, glikoprotein yapısındaki bir grup maddenin de üzerinde durmak gerekmektedir (46).

Yara iyileşmesi ve embriyogenezis gibi dinamik birtakım süreçler esnasında ESM, hücre çekimi, adhezyonu ve migrasyonu için uygun ortamı hazırlar. ESM'deki glikoprotein yapısındaki birçok madde bu olaya yardımcı olur. Bu maddelerin başında ise fibronektin, tenaskin ve laminin gelir. Yapılan çalışmalarda fibronektinin fetal ciltte yenidoğan ve erişkin cildine göre belirgin olarak yüksek olduğu saptandı (47). Morfogenezis ve embriyogenezisin olduğu ortamda fibronektinin yüksek olmasının mikroçevrede hücre migrasyonunu ve proliferasyonunu arttırdığı saptanmıştır.

Erişkin yara iyileşmesi esnasında fibronektinin bol miktarlarda fibroblast ve epidermal hücrelerde depolandığı gösterilmiştir (21). Erken yara iyileşmesi esnasında fibrin tıkaçının oluşumunda rol aldığı bilinmektedir. Ayrıca trombositlerin içinde alfa granüllerin de fibronektinden zengin olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda fibronektinin fetal yara iyileşmesi dokularında erişkin yara iyileşmesi

dokularına göre erken dönemde toplanmaya başladığı ve fetal yara iyileşme modelinde etkin bir eleman olduğu gösterildi (48). Tenaskin de diğer önemli bir adhezyon molekülüdür. ESM in glikoprotein yapılı bileşiklerindedir. Epitelyal-mezankimal etkileşimler üzerinde rol alır ve temel olarak hücre migrasyonunu hızlandırır (2). Yani, tenaskin genel anlamda fibronektinin artırdığı adhezyon olanaklarını antagonize eder. Hücrelerin yara matrisinden ayrılıp migrasyona uğramalarına sebep olur (49). Böylece fetal yara iyileşmesinde erken dönemde tenaskin ve fibronektinin depolanması hızlı reepitelizasyonun fizyopatolojisini açıklayabilir. Laminin ile ilgili olarak ise, erişkin ve fetal yara iyileşmesindeki miktarları açısından belirgin bir farklılık saptanamamıştır. Sitokinler ise, growth faktör, peptid regülatör faktörler de denen, peptid yapılı hormonların tersine hem parakrin, yani salındıkları ve komşu organlarda hem de otokrin yani sekrete edildikleri hücrelere etkileri olan ve yara iyileşmesinin diğer önemli regülatuar maddeleridir(17).

Örneğin TGF-beta birçok yara hücresi tarafından salgılanır. Bu madde özellikle bağdokusu hücrelerinde proliferasyonu stimüle ederken, epitelyal hücreler gibi bir grup hücrede ise proliferasyon inhibitörü olarak görev yapar. Genel kanı TGF-beta'nın yara iyileşmesi dokusunda proteoglikan, kollajen ve fibronektin gibi ESM komponentlerinin sentezini artırdığıdır (50). TGF-beta'nın lokal uygulaması yara daki granülasyon dokusu oluşumunu ve ratlarda yaranın gücünü artırır (51).

Fetal fibroblastların ekzojen TGF-beta'yı bağlama kapasitelerinin daha yüksek olduğu saptandı (52). Son yıllarda yapılan çalışmalarla TGF-beta'nın özellikle fibrosis başlatıcı bir madde olduğu ve fetal yaralara ekzojen olarak uygulandığında skar oluşumunu artırdığı saptandı (45).

Fetal yaralara external olarak uygulanan EGF'nin reepitelizasyonu artırdığı ortaya kondu. Ayrıca EGF'e özellikleri olarak çok benzeyen TGF-alfa'nın fetal yaralara uygulanmasının mezankimal hücre proliferasyonunda herhangi bir artışa sebep olmadığı gözlemlendi. Sitokinlerle ilgili çalışmaların gelecekte fetal yara iyileşmesi fizyopatolojisinin çözülmesinde anahtar rolü oynayacağı düşünülmektedir (53,54).

KAYNAKLAR

- 1.Carrico TJ, Mehrhof AI, Cohen IK. *Biology of wound healing. Surg Clin North Am* 1984; 64: 721.
- 2.Longaker MT, Adzick NS. *The biology of fetal wound healing: A review. Plast Reconstr Surg* 1991;87: 88.
- 3.Bullard KM, Longaker MT, Lorenz HP: *Fetal wound healing: current biology. World J Surg* 2003; 27: 54.
- 4.Madden JW, Arem AJ ed. *Wound healing biologic and clinical features. Textbook of Surgery, Sabiston DC, 14.Baskı, WB Saunders Comp. 1991:164.*
- 5.Diegelmann RF, Cohen KI, Kaplan AM. *The role of macrophages in wound repair: A review. Plast Rec Surg* 1981;68:107.
- 6.Leibowich SJ, Ross R. *The role of macrophages in wound repair : A study with hydrocortisone and antimacrophage serum. Am J Pathol* 1975;78: 71.
- 7.Clark RA, Stone RD, Leung DY, et al. *Role of macrophages in wound healing. Surg Forum* 1976;27:16.
- 8.Leibowich SJ. *Production of macrophage dependent fibroblast stimulating activity by murine macrophages. Exp Cell Res* 1978;113: 47.
- 9.Wahl SM, Wahl LM, Mc Charty JB, et al. *Macrophage activation by mycobacterial water soluble compounds and synthetic muranyl dipeptide. J Immunol* 1979;122: 2226.
- 10.Wahl SM, Wahl LM, Mergenhagen SE, Martin GE. *Collagenase production by endotoxin activated macrophages. Prot Natl Acad Sci USA* 1974;71:3598.
- 11.Gordon S, Unkeless JC, Cohn ZA. *Induction of macrophage plasminogen activator by endotoxin stimulation and phagocytosis. J Exp Med* 1974;140:995.
- 12.Diegelmann RF, Cohen IK. *Modulation of fibroblast DNA synthesis by macrophages. Plast Surg Forum* 1979;2:167.
- 13.Grillo HK, Gross J. *Collagenolytic activity during mammalian wound repair. Dev Biol* 1967;15:300.
- 14.Longaker MT, Whitby DJ, Ferguson MWJ, et al. *Studies in fetal wound healing : III Early deposition of fibronectin distinguishes fetal from adult wound healing. J Pediatr Surg* 1989;24: 799.

15. Prockop DJ, Kivirikko KI, Tuderman L, Guzman NA. The biosynthesis of collagen and its disorders. *N Engl J Med* 1979;301:13.
16. Peacock EE. Wound healing and wound care. *Principles of Surgery, Schwartz SI, Mc-Graw-Hill Comp., , 1988;307.*
17. Adzick NZ, Lorenz PH. Cells, matrix, growth factors and the surgeon. *Ann Surg* 1994;220:10.
18. Yeo TK, Brown L, Drovak HF. Alterations in proteoglycan synthesis common to healing wounds and tumors. *Amer J Pathol* 1991;138: 1437.
19. Adzick NZ, Lungaker MT. Scarless fetal healing. *Ann.Surg* 1992;215-3
20. Ehrisman RC, Mackie EJ, Pearson CA, Sakahura T. Tenascin: An extracellular matrix protein involved in tissue interactions during fetal development and oncogenesis. *Cell* 1986;47: 131.
21. Whitby DJ, Longaker MT, Harrison MR, et al. Rapid epithelisation of fetal wound is associated with the early deposition of tenascin. *J Cell Scien* 1991;99:583.
22. Ehrisman RC, Kalla P, Pearson CA, et al. Tenascin interferes with fibronectin action. *Cell* 1988;53:383.
23. Clark RAF. Potential roles of fibronectin in cutaneous wound repair. *Arch Derm* 1988;124:201.
24. Ross R, Rainess EW, Bowen-Pope DF. The biology of platelet-derived growth factor. *Cell* 1986;46:155.
25. Lin RY, Sullivan KM, Argenta PA, et al. Exogenous transforming growth factor-beta amplifies its own expression and induces scar formation in a model of human fetal skin repair. *Ann Surg* 1995;222:146.
26. Rowlatt U. Intrauterine wound healing in a 20-week human fetus. *Virchows Arch* 1979;381:353.
27. Adzick NS, Harrison MR. Pathophysiology of surgical disease in fetus. *Sem Pediatr Surg* 1993;2:99.
28. Cek D. . İntaruterin yara iyileşmesinin özellikleri ve fetusa yapılan cerrahi girişimler. *Klinik Gelişim* 1992;5: 1868.
29. Dahl L, Hopwood JJ, Laurent UB, et al. The concentration of hyaluronate in amniotic fluid. *Biochem Med* 1983;30:280.
30. Harris MC, Mennuti MT, Kline JA, et al. Amniotic fluid fibronectin concentrations with advancing gestational age. *Obstet Gynecol* 1988;72:593.
31. Longaker MT, Adzick NS, Hall JL et al. Studies in fetal wound healing: VII. Fetal wound healing may be modulated by elevated hyaluronic acid stimulating activity in amniotic fluid. *J Pediatr Surg* 1990;25:430.
32. Longaker MT, Peled ZM, Chang J, Krummel TM: Fetal wound healing: progress report and future directions. *Surgery* 2001;130:785.
33. Miller ME. Chemotactic function in the human neonate: humoral and cellular aspects. *Pediatr Res* 1971;5: 487.
34. Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, et al. Comparison of fetal, newborn and adult wound healing by histological, enzyme-histochemical, and hydroxyproline determination. *J Pediatr Surg* 1985;20:315.
35. Longaker MT, Whitby DJ, Adzick NS, et al. Studies in fetal wound healing: VI. Second and early third trimester fetal wounds demonstrate rapid collagen deposition without scar formation. *J Pediatr Surg* 1990;25:63.
36. Krummel TM, Nelson JM, Diegelmann RF, et al. Fetal response to injury in the rabbit. *J Pediatr Surg* 1987;22:640.
37. Kennedy CI, Diegelmann RF, Haynes JH, Yager DR: Proinflammatory cytokines differentially regulate hyaluronan synthase isoforms in fetal and adult fibroblasts. *J Pediatr Surg* 2000;35:874.
38. DePalma RL, Krummel TM, Durham LA, et al. Characterization and quantitation of wound matrix in the fetal rabbit. *Matrix* 1989;9:224.
39. Longaker MT, Harrison MR, Crombleholme TM, Langer JC, et al. Studies in fetal wound healing: I. A factor modulates extracellular matrix synthesis in fetal serum that stimulates deposition of hyaluronic acid. *J Pediatr Surg* 1989;24:789.
40. Longaker MT, Chui ES, Dollbaum C, et al. Studies in fetal wound healing: IV. Hyaluronic acid stimulating activity distinguishes fetal wound fluid from adult wound fluid. *Ann Surg* 1987;210:667.
41. Williams SI, Longaker MT, Harrison M, Stern R. Hyaluronic acid stimulating factor: Fetal urine is the source for this trophic factor in amniotic fluid. *J Cell Biol* 1988;107: 593.

42. Bertolami CN, Donoff RB. Hyaluronidase activity during open wound healing in rabbits: A preliminary report. *J Surg Res* 1978;25:256.
43. Burd DAR, Longaker MT, Adzick NS, Harrison MR, Ehrlich HP. Fetal wound healing in a large animal model: The deposition of collagen is confirmed. *Br J Plast Surg* 1990;43:571.
44. Lovvorn HN 3rd, Cheung DT, Nimni ME, Perelman N, Estes JM, Adzick NS: Relative distribution and crosslinking of collagen distinguish fetal from adult sheep wound repair. *J. Pediatr Surg* 1999; 34:218.
45. Lin RY, Adzick NS. The role of the fetal fibroblast and transforming growth factor beta in a model of human fetal wound repair. *Sem Pediatr Surg* 1996;5:165.
46. Hynes RO. Integrins: A family of cell surface receptors. *Cell* 1987;48:549.
47. Clark RA. Potential roles of fibronectin in cutaneous wound repair. *Arch Dermatol* 1984;124: 201.
48. Longaker MT, Whitby DJ, Ferguson MW, et al. Studies in fetal wound healing: III. Early deposition of fibronectin distinguishes fetal from adult wound healing. *J Pediatr Surg* 1989;24: 799.
49. Mackie EJ, Tucker RP, Halfter W, et al. The distribution of tenascin coincides with pathways of neural crest cell migration. *Development* 1988;102: 237.
50. Krummel TM, Nelson JM, Diegelmann RF, et al. Fetal response to injury and its modulation with transforming growth factor beta. *Surg Forum* 1987;38: 627.
51. Mustoe TA, Pierce GF, Thomason A, et al. Accelerated healing of incisional wounds in rats induced by transforming growth factor beta. *Science* 1987;237:1333.
52. Lorenz HP, Lin RY, Longaker MT, et al. The fetal fibroblast. The effector cell of scarless fetal skin repair. *Plast Reconstr Surg* 1995;6:1251.
53. Lanning DA, Diegelmann RF, Yager DR, Wallace ML, Bagwell CE, Haynes JH: Myofibroblast induction with transforming growth factor-beta1 and -beta3 in cutaneous fetal excisional wounds. *J Pediatr Surg* 2000;35:183.
54. Schultz GS, White M, Mitchell R, et al. Epidermal wound healing enhanced by transforming growth factor-alpha and vaccinia growth factor. *Science* 1987;235:350.

DÜZELTME

Derginiz cilt 33, sayı 4, 2002 yılı baskısında sayfa 48`de yayınlanan 'Sigara içiminin semen kalitesi etkisi' başlıklı yazımızda yer alan Tablo I ve II'nin yanlış disket kaydı göndermemiz nedeniyle daha önce yapılan prelininer çalışmanın bulgularını içeren tablolar ile karıştırdığımız anlaşılmıştır. Çalışmanın tabloları aşağıdaki gibidir. Fıçıcıoğlu C ve ark. 15.06.2003

Tablo I: Sigara içen ve içmeyen erkeklerin semen parametreleri karşılaştırılması

Sonuç	Sigara içen (n=122)	Sigara içmeyen (n=102)	p
Volüm (ml)	3.01±0.23*	3.45±0.22*	< 0.05
Sayı (/ml), (milyon)	21.16±17.32*	34.42±19.43*	< 0.05
Motilite (%)	68.12±3.74	72.53±10.76	> 0.05
Normal morfoloji (%) WHO	39.23±20.12	40.85±19.89	> 0.05
Total sayı (milyon)	69.36±24.87*	11.76±17.42*	< 0.05
HOS (Hipoosmolar Şişme) %	41.29±28.32	40.87±32.48	> 0.05
AR % (Akrozom Reaksiyonu)	29.73±21.23	31.36±21.34	> 0.05

Tablo II: Sigara içmeyenler ile hafif ve ağır içicilerin semen parametreleri karşılaştırılması.

Sonuç	Sigara içmeyen (n=102)	Hafif İçiciler (10-20/gün) n:37	Ağır İçiciler (> 20/gün) n:85	p
Volüm (ml)	3.45±0.22*	3.21±0.53	2.78±0.54*	<0.05
Sayı (/ml), (milyon)	34.42±19.43*	31.23±11.56	19.87±9.25*	<0.05
Motilite (%)	72.53±10.76	68.26±19.99	70.11±15.78	>0.05
Normal morfoloji (%) WHO	40.85±19.89	37.73±25.77	38.23±26.45	>0.05
Total sayı (milyon)	111.76±17.42*	98.54±54.76	61.87±21.34*	<0.05
HOS (Hipoosmolar Şişme) %	40.87±32.48	39.49±22.51	38.37±23.42	>0.05
AR % (Akrozom Reaksiyonu)	31.36±21.34	29.55±20.34	30.49±24.56	>0.05