

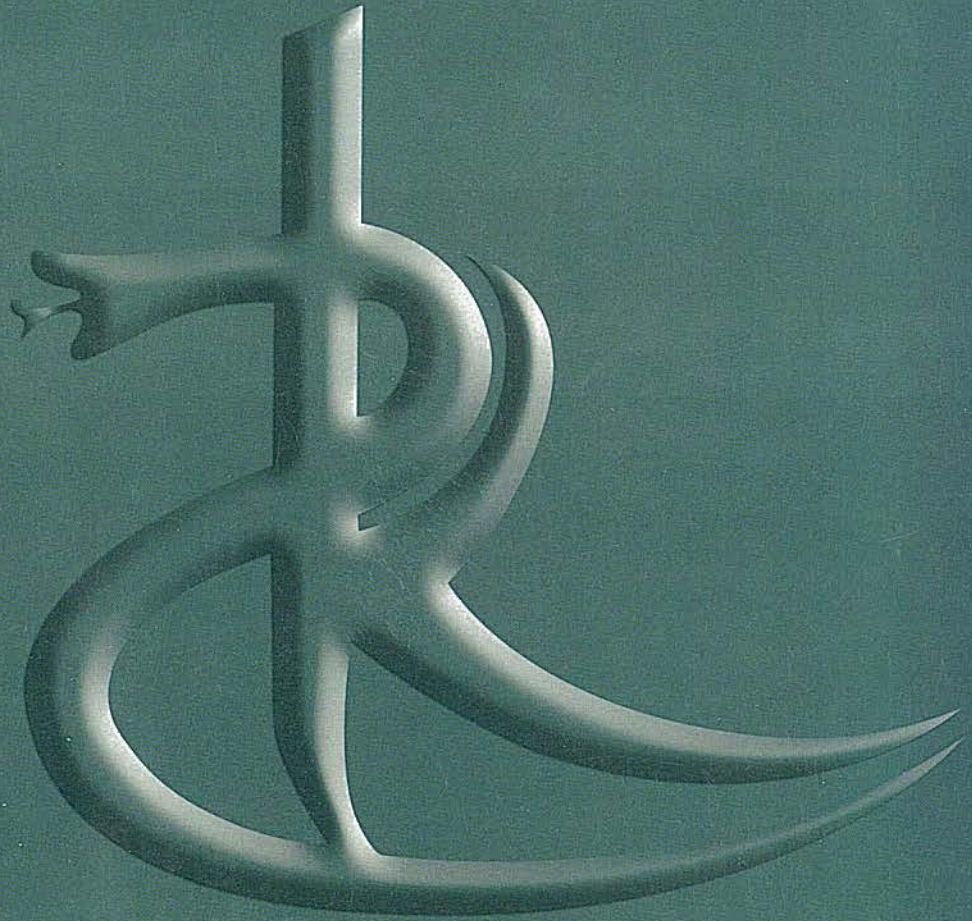
ZEYNEP KAMİL

Cilt: 34 Sayı: 4 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



TÜBİTAK

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&Pedatri Klinikleri

ZEYNEP KAMİL MEDICAL BULLETIN

Clinics of Gynecology&Obstetrics&Pediatrics

CİLT : 34

YIL : 2003

SAYI : 4

ISSN: 1300-7971

EDİTÖR

Op.Dr. Sadiye EREN

YARDIMCI EDİTÖR ve SEKRETER

Doç. Dr. Selçuk ÖZDEN

YAYIN KURULU

Dr. Abdulkadir Bozaykut
Doç. Dr. Ateş KaratekeDoç. Dr. Aysu Say
Doç. Dr. Cem FıçıcıoğluDoç. Dr. Özay Oral
Op. Dr. Vedat Dayıcioğlu

Dr. Savaş İnan

BİLİMSEL KURUL

Maternal & Fetal Tıp

Op.Dr. Yavuz Tahsin Ayanoglu
Prof.Dr. Kılıç Aydınlı
Prof.Dr. İskender Baser
Prof.Dr. Sinan Beksaç
Prof.Dr. Nejat Ceyhan
Prof.Dr. Fatih Durmuşoğlu
Prof.Dr. Hayri Ermiş
Doç.Dr. Recep Has
Prof.Dr. Zehra Kavak
Prof.Dr. Lütfi Önderoğlu
Doç.Dr. Selçuk Özden
Doç.Dr. Tamer Mungan
Prof.Dr. Rıza Madazlı
Prof.Dr. Vildan Ocak
Prof.Dr. Fahri Öçer
Doç.Dr. Necdet Süer
Prof.Dr. Cihat Şen
Prof.Dr. Turgay Şener
Prof.Dr. Seyfettin Uludağ
Op.Dr. Mehmet Uludoğan
Op.Dr. Fehmi Yazıcıoğlu
Doç.Dr. Neşe Yücel
Prof.Dr. Atıl Yüksel
İnfertilite & Endokrinoloji
Prof.Dr. Tank Altınok
Doç.Dr. Erkut Attar

Doç.Dr. Aydın Çorakçı
Doç.Dr. Aktuğ Ertekin
Prof.Dr. Erdoğan Ertüngealp
Prof.Dr. Timur Gürgan
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 Serdaroğlu
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
Doç.Dr. İzzet Yücesoy
Ürojinekoloji
Doç.Dr. Fuat Demirci
Prof.Dr. İsmail Mete İtil
Prof.Dr. Bülent Tıraş
Prof.Dr. Onay Yalçın
Çocuk Hastalıkları
Prof.Dr. Betül Acunaş
Doç.Dr. Harika Alpay
Doç.Dr. Ömer Ceran
Prof.Dr. Salim Çalıskan
Doç.Dr. Nurperi Gazioglu
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
Çocuk Cerrahisi
Prof.Dr. Ali Avanoğlu
Prof.Dr. Miraç Akgür
Prof.Dr. Cenk Büyükuşal
Doç.Dr. Ayşenur Celayir
Doç.Dr. Sinan Celayir
Doç.Dr. Özden Çakınak
Prof.Dr. Alaaddin Çelik
Prof.Dr. Nur Danişmend
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 Tuzla

Zeynep Kamil Tıp Bülteni, Zeynep Kamil Ana ve Çocuk Sağlığını Koruma Derneği'nin yayın organıdır.

Her yıl 3 Ayda bir olmak üzere (Ocak-Nisan-Temmuz-Ekim) 4 Sayı Yayınlanır.

Sahibi ve Yazı İşleri Müdürü: Dr. Sadiye Eren

Adres: Zeynep Kamil Hastanesi, Üsküdar, İstanbul Tel: 0216- 3910680 Fax: 0216- 3439251 e-mail : zkbulteni@yahoo.com

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



TÜBİTAK

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

Baskıya Hazırlık ve Yayınlama
CAN YIGİT
Matbaacılık Filmcilik Tekstil ve Ltd.Şti.
Kuşdili Cad. Sevimli İş Merkezi
1 / 26 KADIKÖY - İSTANBUL
Tel : 0216 330 99 03
Grafik Tasarım
Kerem Bostancı

ZEYNEP KAMİL TIP BÜLTENİ MAKALE YAZIM KURALLARI

Zeynep Kamil Tıp Bülteni-Jinekoloji-Obstetrik-Pediyatri Klinikleri yılda 4 sayı olmak üzere 3 ayda bir Ocak-Nisan-Temmuz ve Ekim aylarında) yayınlanır. Derginin yayım 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 yayım kurulunca değerlendirildikten sonra tüm çalışmalar bilimsel içeriğinin değerlendirilmesi ve eleştirilmesi amacı ile iki ayrı hakeme gönderilir. Hakemlerin eleştirileri doğrultusunda düzeltilip yayınlandıktan sonra çalışmanın her türlü yayım hakkı Zeynep Kamil Ana ve Çocuk Sağlığını Koruma Derneği'ne aittir.

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

Her sayfa, sayfanın sağ üst kısmına gelecek şekilde numaralandırılmalıdır.

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

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

Yazı şu bölümleri içermelidir:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10) Kaynakların yazım örnekleri:

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

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

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

11) Tablolar, Şekiller, Resimler ve alt yazıları:

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

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

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

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

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

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

Yazıların gönderileceği adres:

Doç. Dr. Selçuk Özden Zeynep Kamil Tıp Bülteni Jinekoloji-Obstetrik-Pediyatri Klinikleri Zeynep Kamil Hastanesi, Üsküdar, İstanbul.

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

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

Disket kaydı:

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

Yazı ile ilgili hakların aktarımı:

- Yazımız Zeynep Kamil Tıp Bülteni-Jinekoloji-Obstetrik- Pediatri Kliniklerinde yayımlandıktan sonra yazı ile ilgili tüm haklarımızı Zeynep Kamil Ana Çocuk sağlığını Koruma Derneğine devretmeyi kabul ediyoruz.
- Zeynep Kamil Tıp Bülteni-Jinekoloji-Obstetrik-Pediatri Klinikleri'nde yayınlanmak üzere gönderdiğimiz çalışma daha önce hiçbir yerde yayınlanmamıştır ve yayın için başka bir yere gönderilmemiştir
- Çalışmamız ile ilgili hakem rapor sonuçları alınana kadar çalışmamızı yurt içi veya yurtdışında yayınlanan bir başka dergiye 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. Ağır Preeklampitik Hastalarda Magnesium Sülfat Tedavisinin Kanama Zamanına Etkisi. Elif Meşeci, Semra Kayataş Eser, Gülçin Demirdöven, Ferah Albayram, Selma Songülalp, Murat Naki, Necdet Süer (1-4)
2. Yüksek Dereceli Skuamöz İnterepitelyal Lezyonun Ekarte Edilemediği Atipik Skuamöz Hücreler (ASC-H): Sitomorfolojik Özellikleri ve Biopsi Korelasyonu. Gözde Kır, Handan Çetiner, Ayse Gürbüz, Ateş Karateke (5-7)
3. Indications and complications for caesarean section. Serap Yaltı, Birgül Gürbüz, Yasemin Çakar, Deniz Köse, Oya Balta, Gazi Yıldırım, Sadiye Eren (9-13)
4. Derin Adenomyozis Odaklarında Endometrial Karsinom Tutulumu ve Bu Odaklara Komşu Minimal Myoinvazyonun Prognostik Önemi. Gözde Kır, Handan Çetiner, Ateş Karateke, Sadiye Eren (15-17)
5. Selüler Leiomyom ve Leiomyosarkomlarda Östrojen ve Progesteron Reseptör Ekspresyonu. Gözde Kır, Handan Çetiner, Ayse Gürbüz, Sadiye Eren (19-21)

OLGU SUNUMLARI

6. Servikovaginal Sitolojide Pozitif Bulgu Veren Mide Kökenli Metastatik Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom. Gözde Kır, Ayse Gürbüz, Suna Cesur, Ateş Karateke (23-25)
7. Primeri Geç Saptanan Krukenberg Tümörü. Murat Mengüllüoğlu, Bülent Tandoğan, Selçuk Özden, Gözde Kır, Metin Tilki, Vedat Dayıcioğlu (27-30)

DERLEME

8. Human papilloma Virus Tiplemesi Yapalım mı? A.Aktuğ ERTEKİN (31-36)

ÇOCUK HASTALIKLARI VE ÇOCUK CERRAHİSİ KLİNİKLERİ

9. Streptococcus Pneumoniae'nin Neden Olduğu Bir Yenidoğan Sepsis Olgusu. Neslihan Çiçek, Turgut Ağzıkuru, Vural Kartal, Feza Aksoy, Semiramis Sadıkoğlu, Yasemin Akın, Ayça Vitriyel (37-39)
10. Renal Agenezinin Eşlik Ettiği Diabetik Anne Bebeği Olgusu. Murat Aslan, Feray Güven, Arzu Yaşaroğlu Erkum, Emine Kavas, Aysu Say (41-43)

OBSTETRİK & JİNEKOLOJİ KLİNİKLERİ

Ağır Preeklampitik Hastalarda Magnesium Sülfat Tedavisinin Kanama Zamanına Etkisi

*Elif MEŞECİ, *Semra KAYATAŞ ESER, *Gülçin DEMİRDÖVEN, *Ferah ALBAYRAM,
*Selma SONGÜLALP, **Murat NAKİ, ***Necdet SÜER

SSK Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, İstanbul

Yazışma adresi: Elif Meşeci, Acıbadem Zerrin sok. Gülsoy apt. No: 6 Daire: 13 81010 Kadıköy İSTANBUL
*Uzman Dr, **Asistan Dr, ***Klinik şefi, Doç.Dr.

Tel: 0535-8881814 Faks: 02122338061

ÖZET

Amaç: Ağır preeklampitik olgularda magnesium sülfat infüzyonunun kanama zamanını nasıl etkilediğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem : Nisan 2002-Şubat 2003 tarihleri arasında, kadın hastalıkları ve doğum kliniğine başvuran 50 ağır preeklampitik gebe seçildi. Magnesium sülfat tedavisi öncesi ve 4 saat sonrası hastaların kanama zamanı karşılaştırıldı.

Bulgular: Preeklampitik olgularda magnesium sülfat infüzyonundan sonra kanama zamanında istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi. (Tedavi öncesi 1.190 ± 40 dk, tedavi sonrası 1.600 ± 60 dk $p=0.005$).

Sonuç: Preeklampitik hastalarda parenteral magnesium sülfat infüzyonu ile kanama zamanı uzamaktadır. Preeklampitik hastalarda magnesium sülfatın antitrombosit etkisi tedavideki başarıyı arttıracaktır.

Anahtar Kelimeler ; Preeklampsia, Magnesium sülfat, Kanama zamanı.

SUMMARY

Objective : The objectives of this study were to evaluate how magnesium sulfate infusion effects the bleeding time in severe preeclampsia.

Material Method : 50 patients were admitted with a diagnosis of severe preeclampsia in between April 2002 –February 2003 were eligible for the study. We compared with bleeding time before and 4 hour after magnesium sulfate therapy.

Results: There was a statistically significant increase in bleeding time after magnesium sulfate infusion in preeclampsia. (Before treatment $1.190.40$ min, after treatment $1.600.60$ min $p=0.005$)

Conclusion : The use of parenteral magnesium sulfate in preeclampsia prolonged the bleeding time. The antithrombocyte effect of magnesium sulfate will increase the success in treatment of preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia, Magnesium sulfate, Bleeding time.

GİRİŞ

Fizyolojik bir süreç olan gebelik, anne ve bebek için mortalite ve morbiditeye neden olabilecek komplikasyonlarla birlikte dir. Gebeliklerin %7-10'unu komplike eden preeklampsia ve eklampsia prematürite, intrauterin gelişme geriliği, perinatal asfiksi, plasenta dekolmanı gibi komplikasyonlara yol açarak, gebelikte maternal-fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Bu nedenle preeklampsia ile ilgili yapılan çalışmalarda amaç, hastalığın tanısını erken koymak ve prognozu belirlemektir. Bu konuda literatürde bir çok biokimyasal ve hematolojik parametrenin preeklampsia ile ilgisi araştırılmıştır. Fakat etyolojideki belirsizlik bu konuda yapılan çalışmalarda sıkıntıya neden olmaktadır. Konvülsiyon profilaksisi ve tedavisinde özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde farmakolojik antikonvülsan ajanların yerine yaklaşık elli yıldır alınan başarılı sonuçlar nedeniyle magnesium sülfat kullanılmaktadır. Magnesium sülfat beyin

korteksinde spesifik antikonvülsan etkiye sahiptir. Toksik sınırlara ulaşmadıkça anne ve bebek üzerinde olumsuz etkisi yoktur. Patogenezinde vasküler hiperaktivasyon ve hiperkoagülasyonun rol oynadığı, tromboemboli eğiliminin arttığı preeklampitik olgularda magnesium sülfatın kanama zamanını nasıl etkilediğini araştırmak amacıyla bu çalışmayı yaptık.

GEREC ve YÖNTEM

Özgeçmişinde trombosit hastalığı, salisilik asit ya da kanama zamanını uzatıcı ilaç kullanma öyküsü, karaciğer hastalığı olanlar başlangıç kanama zamanı, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı uzun olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Magnesium sülfat tedavisine başlamadan önce kanama zamanı, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, platelet sayımı, magnesium düzeyi saptandı. Bu değerler magnesium sülfat tedavisi

başlandıktan 4 saat sonra tekrarlandı. Kanama zamanı ölçümünde Ivy yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde üst kola tansiyon aleti takılır ve 40 mmHg basıncında tutulur. Ön kolda damarların görülmediği bir saha alkolle temizlenir. Deriye bir lansetle 2-3 mm derinlikte 2 delik açılır ve kronometre çalıştırılır. Kan her 30 sn de bir süzgeç kağıdının değişik bölgelerine emdirilir. Bu işlemi yaparken süzgeç kağıdı yaraya temas etmemelidir. Kanama durunca kronometre durdurularak geçen süre saptanır ve tansiyon aleti açılır. Her iki delinen yerde saptanan kanama zamanlarının ortalaması alınır. Normal değeri 1-7 dakikadır.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra normal dağılım gösteren niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki eş arasındaki farkın Student t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerde ise Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılmıştır ($p < 0,05$). Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma Nisan 2002-Şubat 2003 tarihleri arasında, kadın hastalıkları ve doğum servisinde toplam 50 olgu üzerinde yapılmıştır. Olgulardan, tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere iki kez ölçüm alınmıştır. Olguların demografik özelliklere göre dağılımları **Table-1**'de görülmektedir.

Table-I : Demografik özelliklere göre dağılım

	Ortalama	Standart sapma
Yaş	28,08	5,26
SAT'a Göre Gebelik Hf.	34,73	3,47
Gravida	1,92	1,64
Parite	0,46	0,83

Çalışma toplam 50 ağır preeklantik gebe üzerinde yapıldı. Çalışma grubunda ortalama anne yaşı 28,085,26 (21-38 yaş arası), SAT'a göre ortalama gebelik haftası 34,733,47 (27-40 gebelik haftası), ortalama gebelik sayısı 1,92 1,64 (1-7 arası) ortalama doğum sayısı 0,46 (0-3 arası) idi.

Table-II : Kanama ve pıhtılaşma zamanına göre dağılım

	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	p
Kanama Zamanı (dk)	1,19 ± 0,40	1,60 ± 0,60	0,005
Pıhtılaşma Zamanı (dk)	4,66 ± 0,86	4,77 ± 0,76	0,630

Tedavi sonrası kanama zamanı istatistiksel olarak belirgin farklılık göstermiştir ($p < 0,01$). Pıhtılaşma zamanı ise tedavi öncesine göre tedavi sonrası bir değişim göstermemiştir ($p > 0,05$).

Şekil 1: Kanama zamanına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası dağılım

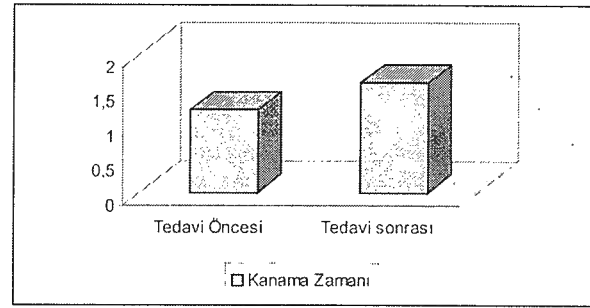


Table -III : Protrotrombin ve parsiyel tromboplastin zamanına göre dağılım

	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	p
Protrotrombin Zamanı (sn)	10,17 ± 1,29	10,21 ± 1,23	0,858
Parsiyel tromboplastin zamanı (sn)	30,60 ± 16,76	29,09 ± 4,37	0,670

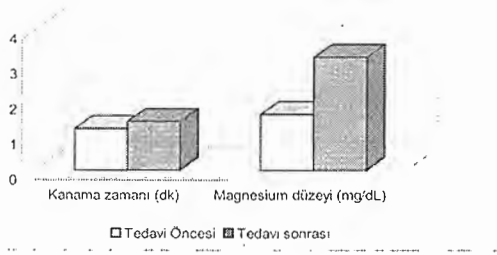
Protrotrombin ve parsiyel tromboplastin zamanları tedavi öncesine göre tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermemişlerdir ($p > 0,05$).

Table-IV : Kanama zamanı, Mg düzeyi, platelet sayımı ölçümlerinin tedavi öncesi ve sonrası durumları

	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	P
Kanama zamanı (dk)	1,19 ± 0,40	1,60 ± 0,60	0,005
Magnesium düzeyi (mg/dL)	1,4 ± 0,5	3,22 ± 0,63	0,001
Platelet sayımı ($10^3/mm^3$)	197,5 ± 101,46	205,08 ± 100,86	0,520

Tedavi sonrası kanama zamanı ve magnesium düzeyleri istatistiksel olarak belirgin farklılık göstermiştir ($p < 0,01$). Tedavi öncesine göre tedavi sonrası platelet düzeyleri anlamlı farklılık göstermemişlerdir ($p > 0,05$).

Şekil 2: Kanama zamanı ve magneşiyum düzeylerinin dağılım grafiği



TARTIŞMA

Preeklamsi gebeliği komplike eden morbidite ve mortaliteyi hem anne hem fetüs açısından arttıran en ciddi durumdur. Etiyolojisi tam aydınlatılmamıştır. Patogenezinde en çok suçlanan durum endotelial hücre hasarıdır. Zeeman ve Dekker preeklampside trombosit disfonksiyonuna yol açan endotelial hasarın esas olduğunu ortaya koymaktadır (1). Prostasiklin (PGI₂) ve nitrikoksit (NO) yokluğunda, endotel hasarı ile ortaya çıkan trombosit aktivasyonu oluşmakta ve böylece spiral arterlerdeki endotel hasarı ile trombositlerin adezyonu ve agregasyonu meydana gelmektedir. Sonrasında tromboksan ve serotonin salgılanması ile trombosit agregasyonu hızlanmaktadır.

Preeklamsiyi önlemeye yönelik çalışmalar şu an için preeklamsinin tedavi edilemeyeceğini göstermiştir. Preeklamsinin önlenememesine rağmen komplikasyonlarından korunmak için uygulanan tedavi yöntemleri vardır. Eklamsinin önlenmesi amacıyla elli yıl önce kullanılmaya başlanan ve halen günümüzde ilk seçenek olan ajan magneşiyum sülfattır. Patogenezinde vasküler hiperaktivasyon ve hiperkoagülasyonun rol oynadığı, tromboemboli eğiliminin arttığı preeklamtik olgularda antitrombosit etkinin magneşiyumun yararlı bir etkisi olarak değerlendirilmesi de preeklamsi tedavisinin esasını oluşturacaktır. Magneşiyum, invivo ve invitro PGI₂ yapımını artırır. PGI₂, potent vazodilatasyon meydana getirir, Ca ile yarışarak Ca'un hücreye girişini engeller, endoteli korur, iskemik hasarı önler. Aynı zamanda kompetatif olarak glutamat-N-metil-D-aspartat reseptörünü antagonize eder. Bu reseptör epileptojeniktir (2). Magneşiyum, ATP'nin transfer reaksiyonlarında rol alan ve Ca'nın etkisini antagonize eden divalent katyondur (3). Watson ve arkadaşları magneşiyumun PGI₂ yapımını umbilikal ven

endotel hücrelerinde arttırdığını göstermişlerdir (4). Assaley ve arkadaşları, konvülsiyonları önlemek için kullanılan magneşiyum sülfat infüzyonunun preeklamtik hastalarda hangi mekanizma ile kanama zamanını uzattığını araştırmışlardır. Trombosit agregasyon paterni, araşidonik asit metabolitleri olan tromboksan B₂ (TxB₂) ve 6-Ketoprostaglandin F₁ alfa (6-Keto-PGF₁ alfa) düzeyleri magneşiyum sülfat tedavisi alan grupta ve kontrol grubunda değişmemiştir. Bu çalışmada agregasyon paterninde de değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir. Ancak kanama zamanının magneşiyum sülfat tedavisi alan preeklamtik hastalarda uzadığı doğrulanmıştır. Bu etki ne trombosit sayısı, ne trombosit agregasyon paterni ne de araşidonik asit metabolitlerinin düzeyi ile ilgili bulunmuştur. Magneşiyum sülfat tedavisinin kanama zamanını hangi mekanizma ile uzattığı konusunda ileri çalışmalar yapılması gerekliliği vurgulanmıştır (5).

Gawaz ve arkadaşları, IV magneşiyum uygulamasının ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyonunu %40 azalttığını, trombosit yüzey glikoproteini GMP-140 ekspresyonunu %30 azalttığını bulmuşlardır. Aynı çalışmada, fibrinojen aracılı agregasyonun anlamlı bir şekilde magneşiyum tarafından inhibe edildiği ve invitro kanama zamanının %30 arttığı saptanmıştır (6). Ravn ve arkadaşları, deneysel hayvan çalışmalarında magneşiyumun arteriel trombüs oluşumunu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Magneşiyum infüzyonu sırasında kanama zamanının %48 uzadığını, invitro trombosit agregasyonunun trombosit zengin plazmada anlamlı şekilde inhibe edildiğini saptamışlardır. Bu çalışmada trombosit aktivitesinde azalma, kanama zamanında uzama olmasına rağmen fibrinolitik aktivitede değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir. Magneşiyumun bu antitrombotik etkisinden ağır preeklamsi ve miyokart enfarktüsünde yararlanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (7). Biz de çalışmamızda magneşiyum, antiagregan özellikler gösterdiği için platelet disfonksiyonu riski olan ağır preeklamtik gebelerde magneşiyum sülfatın kanama zamanına etkisini araştırmayı düşündük. Çalışmamızda tedavi sonrası kanama zamanının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk. (Tedavi öncesi 1,190 ± 40 dk; tedavi sonrası 1,600 ± 60 dk; p=0,005). Bu sonuç, önceden yapılmış olan çalışmalarda ki magneşiyumun platelet agregasyonunu engellemesi yönündeki iddiaları

desteklemektedir. Kanama zamanı, invivo platelet fonksiyonlarını belirlemek için kullanılan yaygın bir testtir. Ancak kanama zamanını etkileyen parametrelerin çeşitliliği kullanımını kısıtlamaktadır. Yararın büyüklüğü, derinliği, lokalizasyonu, derinin ısı derecesi testin zamanlamasında rol oynayan faktörlerdir. Ayrıca salisilik asit ve non steroid antiinflamatuvar ilaçlar da kanama zamanını etkiler. Bulgularımız göstermektedir ki kanama zamanı, magnesium sülfat tedavisi alan hastalarda dikkatli incelenmelidir. Magnesium sülfatın kanama zamanını hangi mekanizma ile uzattığı konusunda ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir. Bu çalışmalar gelecekte belki de preeklamsi etyolojisini gün ışığına çıkaracaktır.

KAYNAKLAR

1. Benirschke K. Normal development of the placent. *Maternal Fetal Medicine*. Ed. Creasy and Resning. 3 th edit. WB, USA 1994.
2. Schulman H, Fleischer A, Stern W. Umbilical velocity wave ratios in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:986-90.
3. Hsiesh FJ, Chang FM et al. Umbilical artery flow velocity waveforms in fetuses dying with congenital anomalies. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*. May 1988; 95: 478-82.
4. Weinstein L: Preeclampsia-eclampsia with hemolysis elevated liver enzymes and trombocytopenia. *Obstet Gynecol* 1985; 66:657.
5. Sibai BM. Hypertension in pregnancy. In Roberts WE ed. *Medical complications during pregnancy. Obstetrics and Gynaecology. Clinics of North America*. December 1992; 19:4 615-32.
6. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP Syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1966;175:460-464.
7. Magann EF, Martin Jr. Twelve steps to optimal management of Hellp Syndrome. *Clinical Obstet and Gynecol* 42 No:3 Sep. 1999;532-550.

Yüksek Dereceli Skuamöz İntraepitelyal Lezyonun Ekarte Edilemediği Atipik Skuamöz Hücreler (ASC-H): Sitomorfolojik Özellikleri ve Biopsi Korelasyonu

*Gözde KIR¹, *Handan ÇETİNER¹, *Ayşe GÜRBÜZ², **Ateş KARATEKE²

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

¹Patoloji Laboratuvarı, ²Kadın Doğum Kliniği, *Uzman Dr, **Klinik Şefi, Doç. Dr

Yazışma adresi: Soyak Gökyüzü Konutları, B blok D 46, Koşuyolu- Üsküdar- İSTANBUL

ÖZET

Amaç: Bethesda Sistem 2001'de oluşturulan "yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonun ekarte edilemediği atipik skuamöz hücreler" sitolojik tanımının değerini araştırmak.

Materyal ve Metod: Mayıs 2002- Kasım 2003 tarihleri arasında "yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonun ekarte edilemediği atipik skuamöz hücreler" tanısı alarak kolposkopi ve biopsi yapılan 17 olgunun sonuçları irdelendi.

Bulgular: 17 olgunun biopsi sonuçlarında % 35 oranında benign reaktif değişiklikler, % 64 CIN I ve üzeri lezyonlar, % 52 oranında CIN II ve üzeri lezyonlar saptandı.

Sonuçlar: "Yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonun ekarte edilemediği atipik skuamöz hücreler" tanımının CIN II ve üzeri lezyonlar için yüksek pozitif öngörücü değere sahip olduğu sonucuna vardık. Bu gruba vakit kaybetmeden kolposkopi ve biopsi yapılması gerekliliğine katıldık

Anahtar sözcükler: Servikovajinal smear, ASC-H, ASC-US, HSIL.

SUMMARY

Atypical Squamous Cells Cannot Exclude High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (ASC-H). Cytomorphologic Features and Biopsy Correlation

Objective : To determine the validity of "atypical cells cannot exclude high-grade intraepithelial lesion" which was included in 2001 Bethesda System.

Materials and Methods: The results of 17 cases, which were diagnosed as "atypical squamous cells cannot exclude high grade intraepithelial lesion" and underwent colposcopic examination and biopsy from May 2002 to November 2003, were evaluated.

Results: Of 17 cases, benign reactive changes were % 35, histologic CIN I and more severe lesions were 64%, histologic CIN II and more severe lesions were %52.

Conclusion: We concluded that "atypical squamous cells cannot exclude high grade intraepithelial lesion" terminology has high positive predictive value for CIN II and more severe lesions. We also agreed to the necessity of immediate colposcopic examination and biopsy.

Key words: Cervicovaginal smear, ASC-H, ASC-US, HSIL.

GİRİŞ

1988 yılında tanımlanan ilk Bethesda Sistemde "önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler" (ASCUS) tanımlandı(1). 1994 de yapılan toplantıda bu grup ASCUS-reaktif(ASCUS-R) ve ASCUS-preneoplastik (ASCUS-D) alt gruplarına ayrıldı(2). ASCUS tanılı olguların biopsi ve /veya "human papiloma virus"(HPV) tiplmesi ile takipleri sonucunda elde edilen birikimi (3-5) 2001'de

ASCUS tanımının "önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler" (ASC-US) ve "yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonun ekarte edilemediği atipik skuamöz hücreler" (ASC-H) alt gruplarına ayrılmasına neden oldu(6)" Çalışmamızda ASC-H tanılı olguların biopsi karşılıklarını değerlendirerek. Bu tanımın önemini irdeledik.

MATERYAL VE METOD

Mayıs 2002-Kasım 2003 tarihleri arasında taranan 12 137 servikovajinal smearın (SVS) 19 'u (% 0.15) ASC-H tanısı aldı. Bunların 17' sine (% 0.14) takip eden 3 ay içerisinde servikal biopsi ve endoservikal küretaj yapıldı. Biopsi yapılan hasta grubunun yaşları 28-57 (ortalama 39) arasındaydı. SVS lerin yeterliliği ve tanıları 2001 Bethesda Sistemine göre verildi(6). Çalışmanın amacına yönelik olarak "condyloma acuminatum" ve CIN I tanıları "düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon" (LSIL) ve CIN II ve CIN III tanıları "yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon" (HSIL) olarak klasifiye edildi. ASC-H tanılı SVSler aşağıda sıralanan sitolojik özellikler yönünden değerlendirildi. Yüksek nükleus/stoplazma oranı, nükleol varlığı, kaba düzensiz dağılmış kromatin, hiperkromazi, nükleer membran düzensizliği, iltihaplı zemin, matür metaplastik stoplazma ve immatür metaplastik stoplazma. İstatistik işlemler "Microsta" istatistik programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar arasındaki ilişki "Fisher's exact" testi kullanılarak elde edildi. Olasılık katsayısı (p) 0.05'e eşit ya da 0.05'den küçük ise, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

ASC-H tanılı 17 olguya ait biopsi sonuçları **Table 1** de özetlendi.

Table 1: ASC-H tanılı olguların biopsi sonuçları (n=17)

	Sayı	%
LSIL	2	11.7
HSIL	6	35.2
İnv. ep. kar.*	3	17.6
BRD**	6	35.2

*İnvaziv epidermoid karsinom

**BRD: Benign reaktif değişiklikler

6 sında benign reaktif değişiklikler (BRD), 2 sinde LSIL, 6 sında HSIL ve 3 ünde invaziv epidermoid karsinom saptandı. Biopsi sonuçları BRD ve LSIL, HSIL veya üzeri lezyonlarla sonuçlanan SVS lerde izlenen sitolojik özellikler **Table 2** de özetlendi. BRD ile sonuçlanan ASC-H tanılı SVSlerde, nükleol

varlığı, matür metaplastik stoplazma, iltihaplı zemin ve nükleer çentiklenme daha sıklıkla izlenirken, CIN ve üzeri ile sonuçlanan grupta yüksek nükleus/stoplazma oranı, kaba düzensiz dağılmış kromatin, hiperkromazi, nükleer membran düzensizliği, immatür metaplastik stoplazma daha sık görülmektedir. Bu sonuçlar istatistiksel olarak önemli değildi.

Table 2: Pozitif ve negatif sonuçlanan ASC-H gruplarında izlenen sitomorfolojik özelliklerle

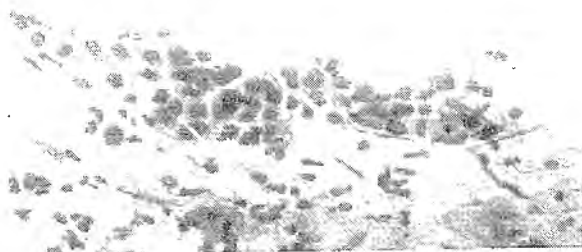
Sitomorfolojik özellikler	CIN ve üzeri		Negatif		p
	n	%	n	%	
Yüksek nucleus/stoplazma oranı	10/11	90.9	3/6	50.0	0.46
Nükleol	2/11	18.1	3/6	50.0	0.97
Kaba düzensiz dağılmış kromatin	6/11	54.5	0/6	0.0	0.09
Hiperkromazi	9/11	81.8	4/6	66.6	0.79
Nükleus membranında düzensizlik	4/11	36.3	0/6	0.0	0.15
Matür metaplastik sitoplazma	2/11	18.1	5/6	83.3	0.10
İmmatür metaplastik stoplazma	8/11	72.7	1/6	16.6	0.18
İltihaplı zemin	4/11	36.3	5/6	83.3	0.31
Nükleer çentiklenme	-		2/6	33.3	0.31

TARTIŞMA

ASCUS tanılı olguların biopsilerinin % 6-9 oranında HSIL ile sonuçlandığı bildirilmektedir (7-9). Fakat ASCUS tanılı tüm olgulara kolposkopi ve biopsi yapılması hem psikolojik hem de ekonomik yönden yıpratıcı bir yaklaşım olacaktır. O halde biopsileri HSIL ile sonlanabilecek olguların SVS de öngörülerek, sadece bu gruba kolposkopi ve biopsi yapılması gereksiz müdahaleleri önleyecektir. Alli ve ark (2) klinikopatolojik takibi olan ASC-H tanılı 72 olgunun takibinde % 49 negatif-reaktif sonuçlar elde ederken, % 51 oranında CIN II ve III saptadılar. Selvaggi (1) ise 22 ASC-H olgusunun % 23'ünde negatif, % 12'sinde LSIL, % 88'inde HSIL saptadı. Louno ve ark (10) ASC-H tanılı olguların biopsilerinde sıvı bazlı preparatlarda % 71, konvansiyonel smearlarda % 80 oranında CIN I ve üzeri lezyonlar izlediler. Biopsi sonuçları yönünden sıvı bazlı ya da konvansiyonel smearlar arasında fark yoktu. ASC-H tamsı alan 40 yaş ve üzeri grubun biopsilerinde % 66, 40 yaş ve

altı grubun biopsilerinde % 84 oranında CIN saptandı. Biz de çalışmamızda diğer çalışmalarla uyumlu sonuçlar elde ettik. ASC-H tanılı 17 olgunun biopsi sonuçlarında, % 35 oranında BRDler, % 64 CIN I ve üzeri lezyonlar ve % 53 oranında HSIL(CIN II, III) ve üzeri lezyonlar saptadık. Sherman ve ark(5) ASC-H tanımının CIN II ve üzeri lezyonlar için, pozitif öngörücü değerini % 40 olarak bildirdiler. Bu değer ASC-US tanımına ait % 12 ve HSIL tanımına ait % 59luk pozitif öngörücü değerlerin arasında yer almaktaydı. Sherman ve ark(5) bu çalışmalarında sıvı bazlı preparatlar ile çalıştılar. Serimizdeki daha yüksek pozitif öngörücü değerin buna bağlı olabileceğini düşündük. Konvansiyonel SVS ile çalışmamız nedeniyle optimum preparat sayımız daha düşüktü. Bu sebeple sınırlı olarak değerlendirilebilen bazı SVS leri ASC-H olarak yorumladık. Oysa optimum koşullarda HSIL olarak değerlendirilebilecek bu olguların ASC-H olarak yorumlanmış olabileceğini düşünüyoruz. Aslında, aşağı tanı almış HSIL olguları nedeniyle ASC-H tanımımızın daha yüksek pozitif öngörücü değere ulaşmış olabileceğini düşündük. İstatistiksel olarak önemli olmamakla birlikte, pozitif sonuçlanan ASC-H tanılı SVS de yüksek nükleus/stoplazma oranı, kaba düzensiz dağılmış kromatin, hiperkromazi, nükleer membran düzensizliği, immatür metaplastik stoplazma daha sık izlenirken (**Resim 1**), negatif grupta iltihaplı zemin, nükleol varlığı, matür metaplastik stoplazma ve nukler çentiklenme daha sık görüldü. Sonuç olarak, sitolojik ASC-H tanısı konulan olgularda yüksek oranda CIN II ve daha ileri lezyonların biopsi ile saptanması nedeniyle kolposkopi ile değerlendirilmelerini gerekli olarak düşünüyoruz.

Resim 1: Pozitif sonuçlanan ASC-H tanılı CVS de yüksek nükleus/stoplazma oranı, hiperkromazi ve immatür metaplastik stoplazma (PAP x 400).



KAYNAKLAR

1. Selvaggi SM. Reporting of atypical squamous cells, cannot exclude a high-grade squamous intraepithelial lesion(ASC-H) on cervical samples: is it significant? *Diagn Cytopathol* 2003; 29: 38-41.
2. Alli P, Ali SZ. Atypical squamous cells of undetermined significance-rule out high-grade squamous intraepithelial lesion: cytopathologic characteristics and clinical correlates. *Diagn Cytopathol* 2003; 28: 308-12.
3. Quddus MR, Sung CB, Steinhoff MM, Lauchlean SC, Singer DB, Hutchinson ML. Atypical squamous metaplastic cells. Reproducibility, outcome and diagnostic features on thin-prep pap test. *Cancer Cytopathol* 2001; 93: 16-22.
4. Sherman ME, Tabbara ME, Scott DR, Kurman RJ, Glass AG, Manos MM, Burk RD, Rush BB, Schiffman M. "ASCUS rule out HSIL" cytologic features, histologic correlates and human papilloma virus detection. *Mod Pathol* 1999; 12: 335-42.
5. Sherman ME, Solomon D, Schiffman M. ASCUS LSIL Triage Study Group. Qualification of ASCUS. A comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS LSIL triage study. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 386-94.
6. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Conner D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright TC, Young N. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-9.
7. Genest DR, Dean B, Lee KR, Shout E, Crum C, Cibas ES. Qualifying a cytologic diagnosis of "atypical squamous cells of undetermined significance" affects the predictive value of a squamous intraepithelial lesion on subsequent biopsy. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 338-41.
8. Collins LC, Wang HH, Abu-Jawdeh GM. Qualifiers of atypical squamous cells of undetermined significance help in patients management. *Mod Pathol* 1996; 9: 677-81.
9. Taylor RR, Guerrieri JP, Nash JD, Henry MR, O'Conner DM. Atypical cervical cytology: colposcopic follow-up using the Bethesda System. *J Reprod Med* 1994; 38: 443-7.
10. Lauro AP, Roberson J, Eltaum I, Chhieng DC. Atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion. A follow-up study of conventional and liquid-based preparations in a high-risk population. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 392-7.

Indications and complications for caesarean section

*Serap YALTI, **Birgül GÜRBÜZ, ***Yasemin ÇAKAR, **Deniz KÖSE, ***Oya BALTA,

Gazi YILDIRIM, *Sadiye EREN

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

* Klinik Şef muavini, **Uzman Dr, ***Asistan Dr, ****Klinik Şefi

Yazışma adresi: Köftüncü sok, Kocatürk sitesi, A Blok, D: 6, Acıbadem, İstanbul

e-mail: serapyalti@yahoo.com

ÖZET

Sezeryan olgularımızın endikasyon ve komplikasyonları

Amaç: Retrospektif olarak gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda sezeryan seksiyon ile gebeliği sonlandırılan 2000 olgunun kondisyon, endikasyon ve oluşan komplikasyonları irdeledik.

Materyal metod: Sezeryan seksiyon uygulanan 2000 olgunun demografik bulguları, antepartum ve postpartum hemoglobin ve hematokrit düzeyleri, sezeryan endikasyon ve komplikasyonları, intrapartum tubal sterilizasyon oranları, fetüslerin APGAR skorları ve doğum ağırlıkları, hastanede kalış süreleri kaydedildi.

Bulgular: Sezeryan doğumlar için endikasyonlarımız sırasıyla şu oranlarda saptandı: Eski sezeryan % 40, fetal distress %23, sefalopelvik uygunsuzluk %16.6, makad prezantasyonu %7.7, ikiz gebelik %6.3, uzamış eylem %5, preeklampsia %4.1, dekolman plasenta %3.4, plasenta previa %1.5, kordon sarıması %1.3, gestasyonel diabet %0.4, fetal anomali %0.1. Olgularımız 15-45 yaşları arasında olup, bunlardan % 5.7 olgu 20 yaş altında, %57 si 20-30 yaşları arasında ve % 33.3 ü de 30 yaş üstünde olarak saptandı. Olguların %16.5 i primipar, %83.5 i ise multipar idi. %4.1 i ne kan transfüzyonu yapıldı, %1.3 ünde yara enfeksiyonu, %0.7 sinde de hematoma gözlemlendi. Son 3 yıl içinde hastanemizde sezeryan oranları artmış olup; bu oran 2001 yılında %23.36, 2002 de %30.77, 2003 de ise %32.99 kaydedilmiştir.

Sonuç: Sezeryan ile doğum oranlarımız artmış olmakla beraber maternal morbitide oranı göreceli olarak düşük bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Sezeryan seksiyon, endikasyon, komplikasyon

SUMMARY

Objective: A retrospective survey was conducted to determine the conditions, indications and complications for caesarean section in 2000 patients.

Study Design: 2000 women who underwent caesarean section in our unit were included in this study. Standard demographic variables, antepartum and postpartum hemoglobin and hematocrit levels, the indications and complications of caesarean section, intra partum tubal sterilization rates, APGAR levels and birth-weights of fetuses, the mean length of staying in hospital were recorded.

Results: The leading or the major indications rates for abdominal deliveries were: repeat caesarean section 30%, fetal distress 23%, cephalo-pelvic disproportion 16.6%, breech presentation 7.7%, twin pregnancy 6.3%, prolonged labor 5%, preeclampsia 4.1%, placenta previa 1.5%, abruptio-placentae 3.4%, umbilical cord prolapsus 1.3%, gestational diabetes mellitus 0.4, fetal anomalies 0.1%. Age ranged from 15-45 years, 5.70% were women under the age of 20, and 57% were between 20 and 30 years of age and 33.3% were women elder than the age of 30. 16.5% of the mothers were primiparae, 83.5% were multiparae. 4.1% of them had blood transfusion. 1.3% had wound infections, 0.7% had hematomas. Analysis of caesarean sections in the last three years showed an increasing rate, from 27.36% in 2001 to 30.77% in 2002 and 32.99% in 2003.

Conclusion: The proportion of pregnancies delivered by caesarean section increased for all indications. The maternal morbidity rate following caesarean delivery is relatively low.

Key Words: caesarean section, indication, complication

INTRODUCTION

In the past three decades, the rate of caesarean births has risen dramatically (1). Chile (2) and Brazil (both developing countries) have the highest caesarean section rates in the world (40% and 37%, respectively). European countries like Sweden (3), Belgium and Ireland

have very low caesarean rates (5-12%); yet have much better maternal and neonatal outcomes (4). Many countries such as the USA and Canada have recognized high caesarean rates (25% and 20%, respectively) (5) as a major public health problem (6),

and have instituted mechanisms to reduce these rates. Although governments are trying to curb the use of caesarean delivery, some data suggest that lowering of the caesarean delivery rate may increase the occurrence of adverse maternal and infant outcomes, especially uterine rupture and birth injury (7). No consensus has been reached on what the right number of caesarean deliveries should be because little information is known about the difference in birth outcomes associated with higher or lower caesarean delivery rates (7).

MATERIALS and METHODS

We evaluated a total of 2000 patients' records who had underwent a caesarean operation in our institution. Standard demographic variables were recorded retrospectively and for each patient, the following informations were included Maternal age and parity: patients were divided into three groups according their ages, the patients were <20 y included in group I, 20-29y in group II and the patients were 30 or above included in group III. (Table I)

Table I: Maternal demographic findings and complications

		Patient number	%
Maternal age	Unidentified	83	4,10
	<20	113	5,70
	20-29	1139	57,0
	≥30	665	33,2
Parity	0	329	16,5
	1	688	34,4
	2	983	49,1
Tubal ligation	Positive	294	14,7
	Negative	1706	85,3
Blood transfusion	Positive	83	4,10
	Negative	1917	95,9
Postoperative complicatio			
Wound infection	Positive	27	1,30
	Negative	1973	98,7
Hematoma	Positive	14	0,70
	Negative	1986	99,3
Secondary suture	Positive	15	0,80
	Negative	1985	99,2

Antepartum hemoglobin and hematocrit levels of the all patients were assessed and recorded, antepartum gestational ages, the indications of caesarean section were also recorded. (Table II)

Table II: Maternal pre /post operative hemoglobine, hematocrit values, fetal Apgar scores

	Minimum	Maximum	Median	SD
Preop haemoglobine (gr/dl)	1,70	37,80	11,68	2,01
Postop haemoglobine	1,50	43,00	11,35	28,87
Perop haematocrite %	4,07	58,70	33,84	5,92
Postop haematocrite %	2,00	86,80	28,85	5,41
Blood transfusion number	1	7	2,52	1,65
Apgar 1	1	10	7,11	1,57
Apgar 2	1	10	8,58	1,34
Hospitalisation period (days)	1	69	6,18	5,40

Repeat caesarean section, fetal distress, cephalo-pelvic disproportion, breech presentation, twin pregnancy, prolonged labor, preeclampsia, abruptio-placentae, placenta previa, umbilical cord prolapsus, gestational diabetes mellitus and fetal anomalies were found to be the indications of operation (Table III).

Table III: Caeserean section endications

Endications	Patient number	%
Elective	6	0,3
Previous section	602	30
Fetal Distress.	460	23
Cephalopelvic disproportion	333	16,6
Breech presentation	154	7,7
Multipl pregnancy	125	6,3
Prolonged labor	99	5
Preeclapsi	82	4,1
Abruptio placenta	67	3,4
Placenta previa	29	1,5
Cord prolapsus	25	1,3
Gestational diabetes	8	0,4
Fetal malformation	1	0,1

Intra partum tubal sterilization rates, APGAR levels and birth-weights of fetuses', post-partum hemoglobin and hematocrit levels of the all patients were evaluated. Post-op complications rates which were wound infections, hematoma, pulmonary edema, ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), intestinal perforation; and blood transfusion rates were recorded. The mean length of staying in the hospital was analysed.

RESULTS

The mean age of the mothers at delivery was 27.37 ± 5.72 . 5.70% of them were under 20 years old, 57% were between 20 – 29 years and 33.2% were 30 years or above. This was the first delivery for 16.5%, second delivery for 34.4% and third or more delivery for 49.1% of the mothers. The indications were: repeat caesarean section, $n=602$ (30%), fetal distress, $n=460$ (23%), cephalo-pelvic disproportion, $n=333$ (16.6%), breech presentation, $n=154$ (7.7%), twin pregnancy, $n=125$ (6.3%), prolonged labor, $n=99$ (5%), preeclampsia and eclampsia, $n=82$ (4.1%), abruptio-placentae, $n=67$ (3.4%), placenta previa, $n=29$ (1.5%), cord prolapsed, $n=25$ (1.3%), gestational diabetes mellitus, $n=8$ (0.4%), fetal anomalies, $n=1$ (0.1%). 294 (14.7%) of the mothers were performed tubal sterilization in the index birth. The gestational age of the mothers at delivery 32 weeks was in 210 mothers (10.5%), 33-36 weeks in 349 mothers (17.4%), 37-42 weeks in 1372 mothers (68.6%) and ? in 69 mothers (3.5%). The birth-weight of fetuses' was <1500grams in 96 patients (4.8%), 1500-2499 grams in 400 patients (20%), 2500-3999 grams in 1370 patients (68.5%) and 4000 grams or above in 134 patients (6.7%). The mean first minute APGAR level was 7 and the fifth minute APGAR level was 8. Post operative complications were wound infections and hematoma. These were seen in 31 patients (2%). Ante-partum and post-partum hemoglobin and hematocrit levels were assessed in all mothers. Ante-partum mean hemoglobin and mean hematocrit levels were %11.68 and %33.84 respectively. Post-partum mean hemoglobin and mean hematocrit levels were 11.35 gr/dl and % 28.85 respectively. Blood transfusion was performed in 83 patients (4.10%). The mean duration of hospitalization was 6 days.

DISCUSSION

Caesarean section is the most frequent major surgical procedure performed on hospitalised patients. (8). Caesarean section rates have been increasing worldwide, raising the question of the appropriateness of the selection of cases for the procedure. Caesarean section rates continue to be an issue of great concern to many midwives, obstetricians, women, and society as a whole. With an increase in women

requesting caesarean sections, the responsibility for the caesarean section rate needs to be re-defined (9). Although governments are trying to curb the use of caesarean delivery, some data suggest that the lowering of the caesarean delivery rate may increase the occurrence of adverse maternal and infant outcomes, especially uterine rupture and birth injury. (10)

Caesarean section is usually justified by the assumed benefit for the fetus. These benefits are often unquantified and based on scanty evidence. The changing trends in the rates of caesarean section for various indications may be explained partly by improved anesthetic and neonatal techniques (7). The "normal" term breech fetus, when delivered vaginally, had significantly increased neonatal mortality (in nulliparous women) and morbidity (all breech deliveries), when compared with the breech fetus delivered by caesarean, which suggests that these patients might best be delivered by caesarean to avoid these adverse outcomes (11). Schindle and et al. compared the results of planned vaginal birth and elective caesarean section, a significantly lower rate of maternal and fetal complications was observed in elective caesarean section when compared with vaginal birth (5.4% vs. 19.3%; $p < 0.0001$). Birth experience was significantly better in elective CS compared with vaginal delivery, but worse in women with emergency CS and worst in those with vacuum delivery.

They concluded that elective CS is a safe and psychologically well tolerated procedure. The results are comparable with uncomplicated vaginal delivery and far superior to secondary intervention such as vacuum delivery or emergency CS (12). Sikdar et al. in their study with 3647 caesarean sections from 1974-1977. Their indications for Caesarean sections included: 1) abnormal presentation; 2) cephalopelvic disproportion; 3) toxemia; 4) prolonged labor; 5) fetal distress; and 6) post-caesarean pregnancies (13). MacKenzie et al. researched the indications of caesarean section in their study, 1819 caesarean sections showed an increasing rate, from 6.7% in 1976 to 14.2% in 1996. The proportion of planned ante partum deliveries remained constant at 54%, with previous caesarean section given as the main

indication in 1976 (55%) and 1986 (49%) and maternal request in 1996 (23%). Caesarean section for intra partum fetal distress doubled over the study period, with little evidence of improved neonatal or long-term outcome. Caesarean section for failed labor induction and failed first- and second-stage progress all increased and for failed assisted delivery increased threefold. Caesarean section with a singleton breech presentation increased from 30% to 88% and for twin pregnancies from 13% to 47%. The rate of caesarean section for women delivered previously by section remained unaltered at 56%. The proportion of pregnancies delivered by caesarean section increased for virtually all indications. Consumer expectation has encouraged a more ready use of section, with maternal choice being the most frequent indication in 1996 (14). In our study, the most common indication for caesarean section was repeat caesarean section, the second was fetal distress and the third was cephalo-pelvic disproportion. Ong Li and at al. in their study, they found that lower cesarean delivery rates were mainly achieved by performing fewer cesarean deliveries for dystocia and by attempting more vaginal births after cesarean delivery (15). The increased use of cesarean delivery for dystocia was the most important contributor to the rise in the cesarean delivery rate during the 1970s and 1980s (16) and in a similar study, Abu-Heija at al. found the caesarean section rate for 1995 was 8.4%. Dystocia was the main indication in 13.4% of all caesarean sections in that year (17). In our study, dystocia was third indication in 16.6% of all caesarean section. Decision making on management options when delivering a macrosomic infant depends on fetal presentation and maternal age and parity. Vertex presenting macrosomic infants weighing \geq 4500 g should be delivered vaginally, but liberal judgment is suggested in resorting to caesarean section delivery. Abnormal presentation, as well as malpresentations in primiparous women, is an absolute indication for caesarean section, whereas malpresentations in multiparous women are a relative (underlying) indication for caesarean section (18). Fasubaa at al. revealed that wound infection rates of %6 and % 10 among the short and prolonged hospitalized patients respectively. They concluded that the difference was not significant. Patients with short stay have better

erect posture, lower incidence of depressive mood, lower neonatal sepsis rate, lower hospital bill and are more satisfied with early home discharge (19). In our study, the maternal morbidity rate following caesarean delivery is relatively low. The mean hospitalization duration was 6 days and the post-op complications were wound infections and hematomas. These complications were seen in 31 patients (2%). Analysis of caesarean sections in the last three years showed an increasing rate, from 27.36% in 2001 to 30.77% in 2002 and 32.99% in 2003. The proportion of pregnancies delivered by caesarean section increased for all indications. Caesarean section rates should not be thought of as being too high or too low, but rather whether they are appropriate or not. This will require statutory, standardized collection of information.

REFERENCES

1. Notzon FC, Placek PJ, Taffel SM. Comparison of national caesarean section rates. *N Engl J Med* 1987; 316:386-389.
2. Murray SF, Serani Pradenas F. Caesarean birth trends in Chile, 1986-1994. *Birth* 1997; 24: 258-263.
3. Nielsen TF, Otterblad Olausson P, Ingemarsson I. The caesarean section rate in Sweden: the end of the rise. *Birth* 1994; 21:1-3.
4. Sreevidya S, Sathiyasekaran B.W.C. High caesarean rates in Madras (India): a population-based cross sectional study. *International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2003; 110:106-111.
5. Menard MK. Caesarean delivery rates in the US-the 1990's. *Controversies in Labor Management. Obstet Gynecol Clin North Am* 1999;26:275-286.
6. US Department of Health and Human Services Task Force-1981. *Caesarean Childbirth. National Institutes of Health Publication No.82-2067, p. 7.*
7. Sachs BP, Kobelin C, Castro MA, Frigoletto F. The risk of lowering the caesarean-delivery rate. *N Engl J Med* 1999; 340: 54-7.
8. Backe B, Heggstad T, Lie T. The epidemic of Caesarean section: has it reached Norway? *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2003 ;11:1522-4.
9. Robson MS. Can we reduce the caesarean section rate? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001 ; 15:179-94.
10. Penn Z, Ghaem-Maghami S. Indications for caesarean section. *Best Pract Res Clin Obstet*

Gynaecol. 2001;15:1-15

11. Gilbert WM, Hicks SM, Boe NM, Danielsen B. Vaginal versus cesarean delivery for breech presentation in California: a population-based study. *Obstet Gynecol.* 2003; 102:911-7.

12. Schindl M, Birner P, Reingrabner M, Joura E, Husslein P, Langer M. Elective cesarean section vs. spontaneous delivery: a comparative study of birth experience. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003 ;82:834-40.

13. Sikdar K, Kundu S, Mandal GS. Maternal mortality following caesarean sections. *J Obstet Gynaecol India.* 1979;4: 815-23.

14. MacKenzie IZ, Cooke I, Annan B. Indications for caesarean section in a consultant obstetric unit over three decades. *J Obstet Gynaecol.* 2003 ;3: 233-8.

15. Physician cesarean delivery rates and risk-adjusted perinatal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2003; 6: 1204-12.

16. LIT, Rhoads GG, Smulian J, Demissie K, Wartenberg D, Kruse L, Shiono PH, McNellis D, Rhoads GG. Reasons for the rising cesarean delivery rates: 1978-1984. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 696- 700.

17. Abu-Hejja A, el-Jallad F, Ziadeh S. Dystocia: is it a major indication for caesarean section? *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1998;25:51-3.

18. Mikulandra F, Perisa M an at al. When is fetal macrosomia (>or =4500 g) an indication for caesarean section? *Zentralbl Gynakol.* 1996;8: 441-7.

19. Fasubaa OB, Ogunniyi SO, Dare FO, Isawumi AI, Ezechi OC, Orji EO. Uncomplicated Caesarean section: is prolonged hospital stay necessary? *East Afr Med J.* 2000 8: 448-51.

Derin Adenomyozis Odaklarında Endometrial Karsinom Tutulumu ve Bu Odaklara Komşu Minimal Myoinvazyonun Prognostik Önemi

*Gözde KIR¹, *Handan ÇETİNER¹, **Ateş KARATEKE², ***Sadiye EREN²

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

¹Patoloji Laboratuvarı, ²Kadın Doğum Kliniği, *Uzman Dr, **Klinik Şefi

Yazışma adresi: Soyak Gökyüzü Konutları, B blok D 46, Koşuyolu- Üsküdar- İSTANBUL

ÖZET

Amaç: Derin adenomyozis odaklarında, yüzey endometriümden kaynaklanan endometrial karsinom tutulumu ve bu odaklara komşu minimal myoinvazyonun prognostik önemini araştırmak.

Materyal ve Metod : Yukarıdaki tanıma uyan, uluslararası jinekoloji ve obstetrik federasyonu (FIGO) grade I ve FIGO evre I olan altı adet endometrial karsinomlu olgu 7-27 (ortalama 17) ay arasında değişen süreyle izlendi.

Bulgular: 7-27 ay arasında değişen süreyle izlem sonucunda, altı olgunun hiçbirinde nüks ya da ölüm saptanmadı.

Sonuçlar: Olgu sayısının azlığı ve takip süresinin kısalığı nedeniyle istatistiksel olarak desteklenmiş bir sonuca ulaşamamakla birlikte, bulgularımız; endometrial karsinom tarafından tutulmuş derin adenomyozis odakları ve buna komşu minimal myoinvazyonun, derin gerçek myoinvazyon gibi davranmadığını düşündürmektedir. Henüz aydınlanmamış olan bu konuda geniş ve uzun takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Endometrial karsinom, adenomyozis, myoinvazyon.

SUMMARY

Prognostic significance of deep adenomyotic foci involvement with minimal invasion of surrounding myometrium in endometrial carcinoma

Objective: To investigate prognostic significance of deep adenomyotic foci involvement with minimal invasion of surrounding myometrium in endometrial carcinoma

Material and Method: Six cases of endometrial adenocarcinoma involving adenomyosis as defined above were followed-up between 7 and 27 months (mean 17 months). All cases were International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) grade I and FIGO stage I.

Results: After 7-27 months follow-up, all cases were alive with no evidence of recurrent disease.

Conclusion: Because of the small number of cases in this study and the short duration of follow up, we couldn't get any statistical support. Eventhough, deep adenomyotic foci involvement with minimal invasion of surrounding myometrium in endometrial carcinoma don't seem to behave like ordinary myoinvasion at same level. It is necessary further investigations with large number of cases and long follow-up periods on this subject which has not been completely enlightened yet.

Key words: Endometrial carcinoma, adenomyosis, myoinvasion.

GİRİŞ

Adenomyozis yüzey endometriümun en az bir küçük büyütme alanı uzağında myometriüm içerisinde endometrial gland ve stromasının bulunması olarak tariflenmektedir(1). Adenomyozis odaklarına ilerlemiş yüzey endetriüm kökenli endometrial karsinomların prognozunu, bu odaklar hangi derinlikte olursa olsun değişmediği bildirilmektedir(1,2). Ancak endometrial karsinom tarafından tutulmuş derin adenomyozis odaklarına eşlik eden komşu minimal myoinvazyonun prognozu nasıl etkilediği aydınlatılmamıştır. Çalışmamızda, yüzey endometriümü kökenli endometrial karsinomun ilerlediği derin adenomyozis ve bu

odağa komşu minimal myoinvazyon izlenen altı olgumuzun 7-27 ay arasında değişen takip sonuçlarını bildirdik.

MATERYAL VE METOD

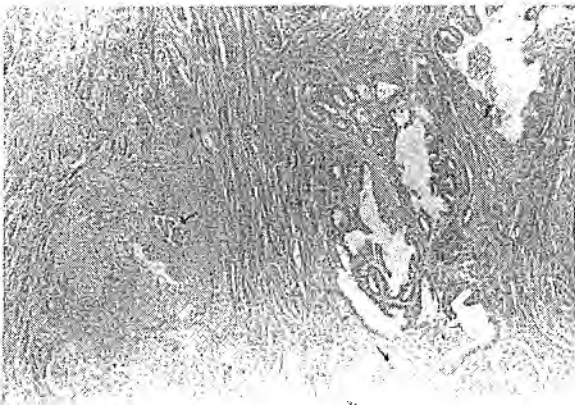
2000-2004 yılları arasında Zeynep Kamil Hastanesinde opere edilen 56 adet endometriüm kanserli olgunun patoloji sonuçları tarandı. Derin adenomyozis alanlarını tutan ve bu alanlardan minimal myoinvazyon gösteren, uluslararası jinekoloji ve obstetrik federasyonu (FIGO) grade I ve FIGO Evresi I olan endometrioid karsinomlu altı olgu seçildi. İki olguda fokal skuamoid diferansiasyon izlendi.

Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooforektomi (TAH+BSO) materyallerine ait tüm preparatlar yeniden gözden geçirildi. Gereken olgularda yeni kesitler yapıldı. Her olgu için ortalama 10 (3-33) preparat incelendi. Histolojik tip, grade, myometrial invazyon, eşlik eden adenomyozis odakları, bu odakların tutulumu ve derinliği, bu odaklardan invazyon olup olmadığı, lenfovasküler alan invazyonu ve cerrahi evre yeniden değerlendirildi. İnvazyon derinliği iç ½ ve dış ½ olarak ikiye ayrıldı. Klinik bulgular için hastane dosyaları incelendi. Dosyalardan telefon numaraları ve adresleri elde edilerek hastaların takip ve tedavileri ile ilgili bilgilere ulaşıldı.

SONUÇLAR

Ortalama hasta yaşı 58.33 (aralık 49-72) dı. Biri hariç olguların hepsine TAH+BSO ve birinde ek olarak cerrahi evreleme yapılmıştı. Olguların hepsinde endometriumdan köken alan ve endometriumda sınırlı endometrioid tümör yanında dış ½ myometriumda da periferinde rezidü benign endometrium gland ve/veya stroması bulunan, yuvarlak, düzgün sınırlı, çevreleyen myometriumda ödem ve/veya granülasyon dokusu benzeri reaksiyon oluşturmayan tümör adaları izlendi. Bu adalar tümör tutulumu izlenen derin adenomyozis odakları olarak değerlendirildi. Komşu myometriumda izlenen düzensiz şekilli, sivri uçlu ve çevresinde granülasyon dokusu benzeri reaksiyon oluşturan abortif glandlar veya tümör hücre grupları, tümör tutulumu izlenen adenomyozis odaklarından minimal myoinvazyon olarak kabul edildi (**Resim 1**).

Resim 1: Endometrial adenokarsinom tutulumu izlenen derin adenomyozis odakları ve komşu myometriumda izlenen minimal myoinvazyon(Ok) (HEx100).



Olguların hiçbirinde lenfovasküler alan invazyonu saptanmadı. Obezite ve diğer teknik zorluklar nedeniyle olguların yalnızca birinde

lenf nodu örneklenmesi yapılmıştı. Bu olguya ait 3 adet paraaortik ve 27 adet pelvik lenf nodunda reaktif hiperplazi ve yağ involüsyonu izlendi. Tüm olgulara ait batın yıkama sıvılarında malign hücre görülmedi. Sonuçta tüm olgular FIGO evre I, grade I olarak değerlendirildi. Olgulara ait diğer klinikopatolojik bulgular Tablo1 de özetlendi. Cerrahi tedaviye ek olarak olgulardan biri brakiterapi, diğeri radyoterapi alınırken diğeri ek tedavi almadı. Ortalama 17 ay (7-27 ay) takip süresinde nüks ya da ölüm saptanmadı. Bu sonuçlara göre 17 aylık dönem için sağkalım ve hastalıktan uzak sağkalım % 100 olarak belirlendi.

TARTIŞMA

Endometrial karsinomlar adenomyozis odaklarından köken alabileceği gibi (2-6), daha çok yüzeydeki endometrium karsinomları bu odaklara ilerlerler(7-10). Endometrial karsinomlar tarafından tutulmuş adenomyozis odaklarının, derin ½ myometriumda olsa bile prognozu etkilemediği bildirilmektedir(7-10). Jacques ve ark (7) serilerinde adenomyozis odaklarını tutmuş endometrial karsinomlu olgularla, aynı derinlikte gerçek myoinvazyon izlenen olguları karşılaştırdılar. Adenomyozisli grubun 5 yıllık sağkalımlarının çok daha iyi olduğunu gösterdiler. Prognostik yönden çok önem taşımamasına rağmen, bazen adenomyozis odakları endometrial karsinom tarafından yaygın olarak tutulduğunda gerçek invazyondan ayırımı güç olabilmektedir. Endometrial karsinomun tuttuğu adenomyozis odaklarını gerçek invazyondan ayırmak için şu histopatolojik kriterler ön sürülmüştür: 1-Tümör adacıklarının etrafında benign endometrium gland ve stromasının bulunması, 2- Tümör adacıklarının yuvarlak ve düzgün konturlu olması, 3- Adacıklar etrafındaki komşu myometriumda ödem ve dezmoplazinin yokluğu (6). Nascimento ve ark(1) ile Srodon ve ark(10) bu ayırımın güç olduğu olgular için immunhistokimyasal olarak CD 10 boyamanın yararını araştırdılar. Fakat her iki çalışmacı da, hem adenomyozis tutulumunda, hem de gerçek invazyonda tümör adalarının çevresindeki dokunun CD 10 ile boyandığını saptadılar. Myometrial invazyonun, myometriumda endometrial stromal metaplaziye neden olabileceğini bu nedenle CD 10 yardımıyla iki durumu ayırmanın mümkün olmadığını ileri sürdüler(1,10). Bizim seçtiğimiz altı olguda da adenomyozis odağında karsinom tutulumu için öne sürülen kriterler mevcut olup, tereddütlü

olgu yoktu. Adenomyozis odaklarının endometrial karsinom tarafından tutulmuş olmasının, noninvaziv karsinomlardan farkı olmadığı bilinmekle birlikte (7-10) bu odaklara eşlik eden minimal myoinvazyonun prognostik önemi henüz bilinmemektedir. Bu durumun invazyonun lokalizasyonu nedeniyle derin myoinvazyon mu, yoksa karsinomlu adenomyozis odaklarına komşuluğu nedeniyle minimal myoinvazyon mu? olarak değerlendirilmesi gerektiği henüz yanıtlanmamıştır. Longacre ve ark (9) serilerindeki endometrial karsinomlu 110 olgunun onunda yaygın adenomyozis tutulumu ve komşu alanlarda minimal myoinvazyondan söz ettiler. Bu on hastanın 5 yıllık takiplerinde ölüm ya da nüks izlenmediğini vurguladılar(9). Biz de çalışmamızda endometrial karsinom tarafından tutulmuş derin adenomyozis odakları ve buna komşu minimal myoinvazyon gösteren altı olgumuzu 7 ile 27 ay (ortalama 17 ay) arasında değişen süreyle izledik. Bu süreler içerisinde olgularımızın hiçbirinde nüks veya ölüm saptamadık. Literatürde dış ½ myoinvazyonlu olgular için 5 yıllık sağkalım % 74 ile 96 arasında değişmektedir(11). Olgu sayımız ve takip süremizin çok sınırlı olması nedeniyle istatistiksel olarak desteklenmiş bir sonuca ulaşamadık. Bununla birlikte elde ettiğimiz veriler, endometrial karsinomun tuttuğu derin ½ de yerleşimli adenomyozis odaklarına eşlik eden minimal myoinvazyonun, derin invazyondan çok, minimal yüzeysel invazyon gibi prognoz gösterdiğini düşündürmektedir. Henüz aydınlanmamış bu konuda daha geniş ve uzun takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Table 1: Olguların klinikopatolojik özellikleri

	Yaş	Histolojik tip	FIGO grade	FIGO evresi	Cerrahi tedavi	Radyoterapi	Takip sonuçları
1	49	End.	I	I	TAH+BSO	Brakiterapi	27 ay, sorun yok
2	72	End.	I	I	TAH+BSO	-	26 ay sorun yok
3	60	End.+sku.dif.	I	I	TAH+BSO	-	8 ay sorun yok
4	62	End.	I	I	TAH+BSO	Radyoterapi	10 ay sorun yok
5	53	End.+sku.dif	I	I	TAH+BSO +evreleme	-	7 ay sorun yok
6	54	End.	I	I	TAH+BSO	-	24 ay sorun yok

End: Endometrioid, End. +sku.dif: Endometrioid tip +skuamoid diferansiasyon
TAH+BSO: Total abdominal histerektomi+ bilateral salpingoofektomi

KAYNAKLAR

1. Nascimento AF, Hirsch MS, Cviko A, Quade BJ, Nucci MR. The role of CD 10 staining in distinguishing invasive endometrial adenocarcinoma from adenocarcinoma involving adenomyosis. *Mod Pathol* 2003; 16: 22-7.
2. Hall BJ, Young RH, Nelson JH. The prognostic significance of adenomyosis in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1984; 17: 32-40.
3. Sasaki T, Sugiyama T, Nanjo H et al. Endometrioid adenocarcinoma arising from adenomyosis: report and immunohistochemical analysis of an unusual case. *Pathol Int* 2001; 51: 308-13.
4. Takai N, Akizuki S, Nasu K, Etoh Y, Miyakawa I. Endometrioid adenocarcinoma arising from adenomyosis. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48: 141-4.
5. Ichikawa Y, Takano K, Tanabe M. et al. Endometrial carcinoma coexisting with pregnancy, presumed to derive from adenomyosis: a case report. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 488-90.
6. Hernandez E, Woodruff JD. Endometrial adenocarcinoma arising in adenomyosis. *Am J obstet Gynecol* 1980; 138: 827-32.
7. Jacques SM, Lawrence WD. Endometrial adenocarcinoma with variable-level myometrial involvement limited to adenomyosis: a clinicopathologic study of 23 cases. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 401-7.
8. Mittal KR, Barwick KW. Endometrial adenocarcinoma involving adenomyosis without true myometrial invasion is characterized by frequent preceding estrogen therapy, low histologic grades and excellent prognosis. *Gynecol Oncol* 1993; 19: 197-201.
9. Longacre TA, Hendrickson MR. Diffusely infiltrative endometrial adenocarcinoma, an adenoma malignum pattern of myoinvasion. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 69-78.
10. Srodon M, Klein WM, Kurman RJ. CD 10 immunostaining does not distinguish endometrial carcinoma invading myometrium from carcinoma involving myometrium from carcinoma involving adenomyosis. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 786-9.
11. Di Saia, Creasman, *Textbook of Gynecologic Oncology*, 2002, pg 157.

Selüler Leiomyom ve Leiomyosarkomlarda Östrojen ve Progesteron Reseptör Ekspresyonu

*Gözde KIR¹, *Handan ÇETİNER¹, *Ayşe GÜRBÜZ², **Sadiye EREN²

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Patoloji Laboratuvarı,¹ Kadın Doğum Kliniği, *Uzman Dr, **Klinik Şefi

Yazışma adresi: Dr.Gözde Kır, Soyak Gökyüzü Konutları, B blok D 46, Koşuyolu- Üsküdar- İSTANBUL

ÖZET

Amaç: Selüler leiomyom ve leiomyosarkomların östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonlarını değerlendirmek.

Materyal ve Method: 1997-2003 yılları arasında Zeynep Kamil Hastanesi Patoloji Bölümünde tanı almış 17 selüler leiomyom ve 7 leiomyosarkom olgusu çalışma kapsamına alındı. Tümörleri temsil eden birer parafin blokda immunhistokimyasal yöntemle östrojen ve progesteron reseptör boyanması incelendi.

Bulgular: Leiomyosarkomların hiçbirinde progesteron reseptörü için "overexpression" (OE) izlenmedi. Onyediyedi adet selüler leiomyomun 13 ünde OE saptandı (LMS PR-OE x SM PR-OE, $p<0.05$). Leiomyosarkomların birinde östrojen reseptör pozitifliği saptanırken, selüler leiomyomların 8'i pozitifdi (LMS ER x SM ER, $p=0.22$).

Sonuç: Çelişkili, olgularda östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonunu selüler leiomyomları, leiomyosarkomdan ayırmak için yardımcı bir yöntem olarak kullanabiliriz. Bazı leiomyosarkomlarda izlenen fokal ve zayıf progesteron reseptör ekspresyonu bu olguların yönetiminde hormonal tedavinin yeri olabilir mi sorunu akla getirmektedir. Bu sorumuza ve steroid reseptörlerinin leiomyosarkomlardaki prognostik önemine ışık tutacak daha geniş serilere ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Leiomyosarkom, leiomyom, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü

SUMMARY

Estrogen and Progesteron Receptor Expression in Cellular Leiomyomas and Leiomyosarcomas

Objective: To evaluate estrogen(ER) and progesteron(PR) receptor expression in cellular leiomyomas and leiomyosarcomas

Materials and Methods: The study includes 17 cases of cellular leiomyoma(CM) and 7 cases of leiomyosarcoma(LMS) which were diagnosed in Pathology Department of Zeynep Kamil Hospital between 1997 and 2003 years. One paraffin-embedded tumor tissue per each case were analyzed immunohistochemically for ER and PR receptors.

Results: None of LMSs showed 'overexpression' for PR. Out of 17 CMs 13 showed PR overexpression.(LMS PR overexpression x CM PR overexpression, $p<0,001$). Only one LMS expressed ER while 8 CMs were positive for ER(LMS ER x CM ER, $p<0,05$)

Conclusion: ER and PR receptor expression can be used in problematic cases to make a differential diagnosis between CMs and LMSs as an ancillary method. Focal and weak expression in LMSs , gives rise a question whether it may be possible a hormonal therapy to take a place in the management. To our opinion larger series are needed to answer the question mentioned above and to enlighten prognostic significance of steroid hormon receptors in LMSs.

Key words: Leiomyosarcoma, leiomyoma, estrogen receptor, progesteron receptor

GİRİŞ

Leiomyomlar 35 yaş üstü kadınların yaklaşık % 40'ında izlenen yaygın düz kas tümörleridir(1). Leiomyomların gebelik sırasında büyüyüp, menopozdan sonra regrese olmaları, büyümelerinin steroid hormonlarla ilişkili olduğunu düşündürmektedir(2,3). Östrojen ve progesteron reseptörlerinin(ER, PR) leiomyomlar tarafından eksprese edildiği

bildirilmektedir (4,5). Literatürde leiomyomdan geliştiği bildirilen leiomyosarkom(LMS) olguları çok nadirdir(6,7,8). Bu bilgiler LMSların da steroid hormonlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda LMS ve selüler leiomyom(SLM)ların ER ve PR ekspresyonlarını araştırdık ve karşılaştırdık.

MATERYAL VE METOD

1997-2003 yılları arasında Zeynep Kamil Hastanesi Patoloji Bölümünde tanı almış 7 LMS ve 17 adet SLM olgusu çalışma kapsamına alındı. Tanı konulurken Hendricks on ve Kempson'un (9) uterusun düz kas tümörleri ile ilgili diagnostik kriterleri esas alındı. İmmunohistokimyasal çalışma için her olgudan tümörü en iyi temsil birer blok seçildi. Streptavidin-biotin metoduyla immuno-histokimyasal boyama yapıldı. 5 Mikron kalınlığındaki kesitler, deparafinizasyon, rehidratasyon işlemlerinden sonra, sitrat bafırda 15 dakika kaynatıldı. Endojen peroksidaz uygulandıktan sonra, 5 dakika ultra v blok yapıldı. Monoklonal primer antikorlar (PR, ER: Neo Markers Fremont -CA, kullanıma hazır) ½ saat bekletildi. Biotinlenmiş keçi anti-polivalent ile inkübe edildikten sonra, peroksidaz-konjuge edilmiş streptavidin uygulandı.

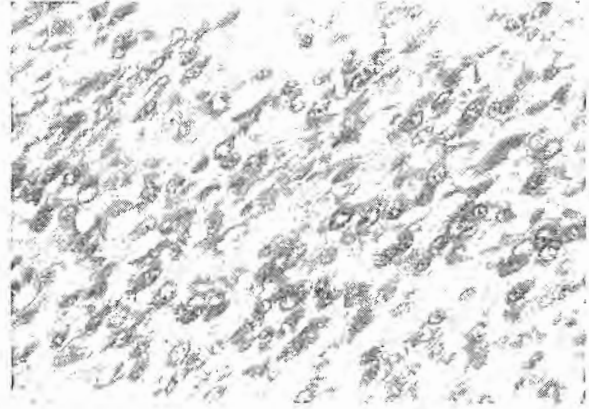
Daha sonra diaminobenzidin ile boyama, hematoksilenle zemin boyaması yapıldı. İmmunreaktivite nin değerlendirilmesi Carcangue ve ark'(10) nın tanımladığı metoda göre yapıldı. Düz kas hücrelerinin nükleer boyanması esas alındı. Pozitif boyanan hücreler yüzdelere göre üçe ayrıldı. % 0-25 grade 1, % 26-75 grade 2 ve > % 76 grade 3 kabul edildi. Boyanma kuvveti için yok-hafif 1, kuvvetli 2 ve çok kuvvetli 3 olarak skorlandı. İki parametrenin toplamı immuno-histokimya skorunu verdi. Skor 2 kategori 1, skor 3-4 kategori 2 ve skor 5-6 kategori 3 kabul edildi. Sonuç olarak kategori 1 immunnegatif, kategori 2 ve 3 immunpozitif olarak değerlendirildi. Kategori 3 "overexpression"(OE) olarak tanımlandı. İstatiksel işlemler "Microsta" istatistik programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar arasındaki ilişki Ki-Kare testi kullanılarak elde edildi. Olasılık katsayısı (p) 0.05'e eşit ya da 0.05'den küçük ise, istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Ortalama hasta yaşı LMS grubunda 51 (35-67), SLM grubunda 37 (29-62) idi. Ortalama tümör çapı LMS'larda 11cm (6-19), SLM grubunda 4 cm (3-11) idi. Tüm LMS'lar soliterdi. Yedi LMS'un üçünde PR ile % 20-40, zayıf-kuvvetli boyanma izlendi. LMS'ların hiçbirinde PR için OE izlenmedi. Onyediyetmiş adet SLM'un

13 ünde OE saptanırken (**Resim 1**), kalan 4'ünde % 10-60, zayıf-kuvvetli boyanma izlendi (LMS PR-OE x SM PR-OE, p<0.05). LMS'ların birinde ER pozitifliği saptanırken, LMS'lerin 8 i pozitifdi (LMS ER x SM ER, p=0.22).

Resim 1: Selüler leiomyomda yaygın PR reaktivitesi (PR x 400)



TARTIŞMA

Endometrioid karsinomlarda steroid reseptörleri yaygın olarak çalışılmış ve prognostik önemleri gösterilmiştir(11-15). Leiomyomlarda ER ve PR ekspresyonlarını araştıran çalışmalar olmakla birlikte (4,5) LMS'larda steroid reseptörlerini araştıran az sayıda çalışma vardır(16-17). Zhai ve ark.(16) mutad leiomyom, SLM, bizar leiomyom ve "Uncertain malignant potential smooth muscle tumors" (STUMP) lerine kıyasla LMS'ların daha az ER ve PR ekspresyonu gösterdiklerini saptadılar. Mittal ve ark. (17) ise, 12 LMS'un 2' sinde PR ekspresyonu izlerken, STUMP'ların hepsinde ve 15 SLM olgusunun 14'ünde PR ekspresyonu kaydettiler. Ancak steroid hormon reseptör ekspresyonunun LMS'larda prognostik önem taşımadığını vurguladılar.

Bizim sonuçlarımız da diğer çalışmalarla uyumluydu. Yedi LMS'un üçünde PR ile % 20-40, zayıf-orta-kuvvetli boyanma izlendi. LMS'ların hiçbirinde PR için OE izlenmedi. Onyediyetmiş adet SLM'un on üçünde OE saptandı. Bu fark istatiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). LMS'ların birinde ER pozitifliği saptanırken, SLM'ların 8 i pozitifdi. İstatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte (p=0.22) SLM'ların, LMS'lara göre daha sık ER ekspresyonları izlendi. Sonuçlarımız, olarak koagülatif tümör nekrozunun izlenmediği, mitotik indeksin sağlıklı olarak değerlendirilemediği ve atipinin önemli

derecede olup, olmadığına karar verilemediği, çelişkili olgularda ER ve PR ekspresyonu yardımcı bir parametre olarak kullanılabileceğini görüşünü desteklemektedir. Ancak olgu sayımızın azlığı nedeniyle kesin bir yargıya varmaktan kaçınıyor, daha geniş serilerle sonuçlarımızın onaylanması gerektiğini düşünüyoruz. Bazı LMS'larda izlenen fokal ve zayıf PR/ER ekspresyonu bu olguların yönetiminde hormonal tedavinin yeri olabilir mi sorusunu akla getirmektedir. Bu sorumuza ve steroid reseptörlerinin LMS'lardaki prognostik önemine ışık tutacak daha geniş serilere ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Zaloudek CJ, Hendrickson MR. Mesenchymal tumors of the uterus. In: Kurman RJ, ed. *Blaustein's Pathology of Female Genital Tract*. 5th ed. New York: Springer-Verlag 2002: 561-616.
2. Buttrom VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology and management. *Fertil Steril* 1981; 36: 433-5.
3. Kamaguchi K, Fujii S, Kohishi I, Nanbu Y, Nonogaki H, Mori T. Mitotik activity in uterine leiomyoma during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 637-41.
4. Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, et al. Immunohistochemical analysis of oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in leiomyoma and myometrium during the menstrual cycle and pregnancy. *Virchows Arch Pathol Anat* 1991; 419: 309-15.
5. Brandon DD, Bethea CL, Strawn EY, et al. Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpresses in human uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 78-85.
6. Mittal K, Popiolek D, Demopoulos RI. Uterine myxoid leiomyosarcoma within a leiomyoma. *Human Pathol* 2000; 31: 398-400.
7. Scurry J, FRCPA, Hack M. Leiomyosarcoma arising in a lipoleiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 381-3.
8. Montague A, Swartz DP, Woodruff JD. Sarcoma arising in leiomyoma of uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 92: 421-7.
9. Hendrickson MR, Kempson RL. Pure mesenchymal neoplasms of the uterine corpus. In; Fox H, Wells M. Eds. *Obstetrical and Gynecological Pathology*. Vol 1. 5th edn. Edinburg, London ; Churchill Livingstone; 2003 : 497-548.
10. Carcangiu ML, Chambers JT, Vaynick IM, Pirro M, Schwartz PE. Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma. Part I: clinical and histologic correlations. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 247-54.
11. Kounelis S, Kapranos N, Kouri E. Et al. Immunohistochemical profile of endometrial adenocarcinoma: a study of 61 cases and review of the literature. *Mod Pathol* 2000; 13: 379-88.
12. Pertschuk LP, Masood S, Simone J. et al. Estrogen receptor immunocytochemistry in endometrial carcinoma: a prognostic marker for survival. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 28-33.
13. Fukuda K, Mori M, Uchiyama M, Iwai K, Iwasaka T, Sugimori H. Prognostic significance of progesterone receptor immunohistochemistry in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 220-5.
14. Sivridis E, Giatromanolaki A, Koukourakis M, Anastasiadis P. Endometrial carcinoma: association with low angiogenesis and bcl-2 expression. *Virchows Arch* 2001; 438: 470-7.
15. Iwai K, Fukuda K, Hachisuga T. Et al. Prognostic significance of progesterone receptor immunohistochemistry for lymph node metastases in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 351-9.
16. Zhai YL, Kobayashi Y, Mori A et al. Expression of steroid receptors, Ki-67 and p 53 in uterine leiomyosarcomas. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18: 20-8.
17. Mittal K, Demopoulos RI. MIB-1 (Ki-67), p 53, estrogen receptor and progesterone receptor expression in uterine smooth muscle tumors. *Hum Pathol* 2001; 32: 984-7.



Servikovajinal Sitolojide Pozitif Bulgu Veren Mide Kökenli Metastatik Taşlı Yüzük Hücreli Karsinom

*Gözde KIR¹, *Ayse GÜRBÜZ², *Suna CESUR¹, **Ateş KARATEKE²

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

¹Patoloji Laboratuvarı, ²Kadın Doğum Kliniği, *Uzman Dr, **Klinik Şefi

Yazışma adresi: Dr.Gözde Kır, Soyak Gökyüzü Konutları, B blok D 46, Koşuyolu- Üsküdar- İSTANBUL

ÖZET

Çalışmamızda, mideye ait taşlı yüzük hücreli karsinomu ilk olarak servikovajinal sitolojide pozitif bulgu veren, primer tanısı bilinmeyen 62 yaşında kadın hasta sunulmuştur. Nadiren de olsa mide karsinomlarının ilk olarak servikovajinal smearda bulgu verebileceği hatırlanarak, genital sisteme ait tümörlerin sitolojik özelliklerini taşımayan, atipik glandüler hücrelerin ayıncı tanısına gastrointestinal sisteme ait tümör metastazlarının da alınması yararlı olacaktır.

Anahtar sözcükler: Servikovajinal smear, metastaz, ektrauterin malignansi.

SUMMARY

Signet ring cell carcinoma of the stomach presenting in cervicovaginal cytology

We report the case with signet ring cell carcinoma of stomach was first detected by cervicovaginal cytology and whose primary diagnosis was unknown. We should remember that gastric carcinoma may present in cervicovaginal cytology for the first time. When we see atypical glandular cells which don't belong to genital tract tumors we should consider a gastrointestinal system metastases in differential diagnosis.

Key words : Cervicovaginal smear, metastasis, extrauterine malignancy.

GİRİŞ

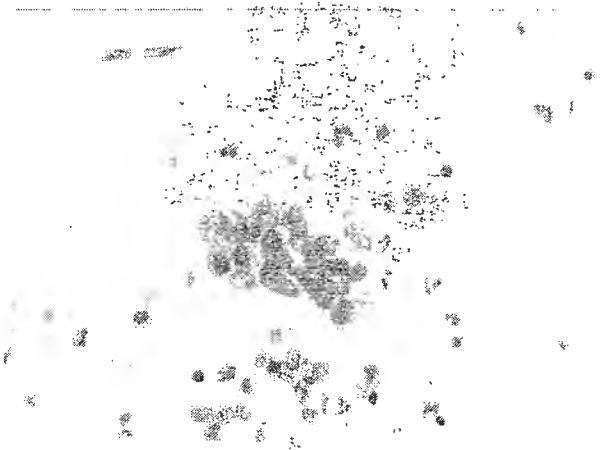
Servikovajinal smearda (SVS) bulgu veren ektrauterine kanserler sıklık sırasına göre, over, gastrointestinal sistem (GİS), fallop tüpleri, pankreas ve memedir (1). Ekstrauterin kanserlerin SVS'daki bulguları ile ilgili bilgi birikimi genellikle olgu sunumları ve küçük serilerle sınırlıdır (1-8). Primer tümörün bilindiği durumlarda ise, smear sonucu evreleme açısından önemlidir (2). Bununla birlikte, SVS'da pozitif bulgu vermesi nedeniyle yakalanan GİS kanserli olgular çok nadirdir (5,6).

OLGU

62 yaşında kadın hasta postmenopozal kanama şiketiyle başvurdu. Özgeçmişinde özellik yoktu. Pelvik muayenede bilateral adneksiyel kitle saptandı. Muayene sırasında servikovajinal smear yapıldı. Ultrasonografide, sağda 4x3x2 cm, solda 7x5x3 cm ölçülerinde adneks lokalizasyonlu solid kitleler saptandı. SVS'in sitolojik incelemesi, "kökeni belirlenemeyen atipik glandüler hücreler" olarak değerlendirildi. Küretaj materyalinin histopatolojik değerlendirmesinde inaktif endometrium örnekleri izlendi. Frozen planlanarak, total abdominal histerektomi ve bilateral

salpingooferektomi yapıldı. Frozen section incelemede her iki over, Krukenberg Tümör olarak değerlendirildi. Omentum ve peritondan biopsi örnekleri alınıp, batın yıkama ve diafragma sürüntüleri yapılarak operasyon sonlandırıldı. SVS'in sitolojik incelemesinde zemin temizdi. Kümeler yapmaksızın genellikle tek tek duran atipik glandüler hücreler izlendi (**Resim 1**).

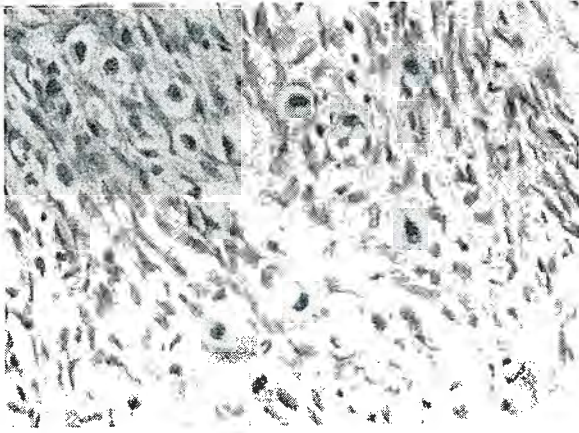
Resim1: Servikovajinal smearda atipik glandüler hücreler



Nükleus daha çok yuvarlak olmakla birlikte, bazılarında toplazmik vakuol nedeniyle yarım ay görünümünü almıştı.

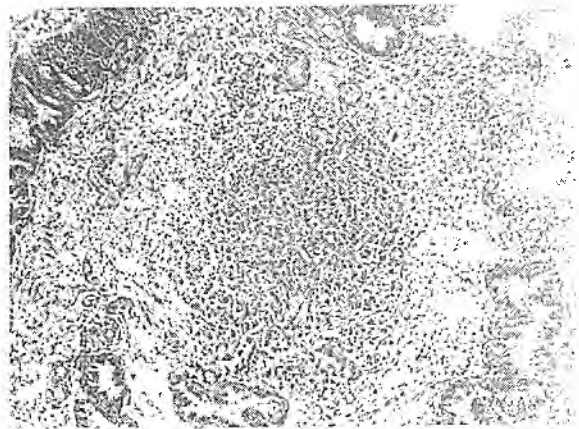
Hiperkromazi ve nükleus/stoplazma oranında artış belirgindi. Elonge nükleus izlenmedi. Bu bulgularla, endoservikal, endometrial ve over kökenli adenokarsinomlara ait tipik sitolojik bulguların izlenmemesi nedeniyle ekstrajeral bir tümörden şüphelenildi. Bununla birlikte atipik glandüler hücrelerin kökeni hakkında kesin yorum yapılamadı. Her iki overe ait hematoksilen-eosin preparatların incelenmesinde belirgin stromal proliferasyon içerisinde daha çok tek tek duran taşlı yüzük şeklinde hücreler ve nadir olarak küçük glandüler yapılar halinde tümör infiltrasyonu görüldü (**Resim2**).

Resim2: Prolifere over stroması içerisinde taşlı yüzük şeklinde hücrelerin infiltrasyonu



Endometriuma ait örneklerden yalnızca birinde 0.1 cm çaplı malign glandüler hücrelerden oluşan bir odak saptandı (**Resim3**).

Resim 3: Endometriumda küçük bir alanda izlenen karsinom odağı



Tamamı takibe alınarak incelenen endometriumda benzer bir odak bulunamadı. Serviksde tümör izlenmedi. Omentum ve peritondan alınan örneklerde tümör metastazı saptandı. PAS, PAS-diastaz ve musikarmen histokimya boylarıyla, pozitif boyanma saptanarak tam doğrulandı. Krukenberg tanısı aldıktan sonra primeri araştırılan olgunun, mide

endoskopik biopsilerinin histopatolojik incelemesinde taşlı yüzük hücreli karsinom saptandı.

TARTIŞMA

Serviks ve vagen metastazı olmaksızın SVS'a dökülen Krukenberg Tümörlerin oldukça nadir olması nedeniyle, sitolojik olarak bu hücrelerin primer ya da ekstrajeral kaynaklı olduklarının belirlenebilmesi oldukça güçtür(3). Ancak olgunun tedavi ve prognozunu etkilemesi yönünden önemlidir. Endoservikal, endometrial ve overe ait karsinomların sitolojik bulguları iyi bilinmektedir. Tümör diatezi, elonge hücrelerden oluşan kümeler, bu kümelerde kalabalıklaşma, üst üste binmiş nükleusların izlenmesi ve papiller yapılar endoservikal adenokarsinomlarda sıklıkla izlenen sitolojik bulgulardır (2,3,4). Endometrial karsinomların sitolojik değerlendirmelerinde iri nükleuslu, vakuollü stoplazmalı, yuvarlak hücrelerin oluşturduğu top şeklinde üç boyutlu kümeler görülmektedir. Tümör diatezi izlenmezken "sulu zemin" beklenir(2,3,4). İyi forme papiller yapılar ve nadiren izlenen psammom cisimleri over kaynaklı karsinomları düşündürür(2,3,4). SVS'da tümör diatezinin yokluğunun metastatik karsinom yönünde en yardımcı bulgu olduğu vurgulanmaktadır(1,4). Literatürde pozitif SVS'ları yardımıyla yakalanan mide karsinomlu olgular çok nadirdir(5,6). SVS'da genellikle çok az sayıda bulunan bu hücrelerin yakalanması ve özellikle serviks, endometrium ve over adenokarsinomlarına ait sitolojik bulguların izlenmediği durumlarda ekstrajeral tümörlerin ayırıcı tanıya alınması önemlidir. Ekstrajeral tümörün bilindiği durumlarda SVS sonucu evreleme, tedavi ve prognoz yönünden belirleyicidir.

KAYNAKLAR

1. Hg ABP, Teaple D, Lindler EA, Reagen JW. The cellular manifestations of extrauterine cancer. *Acta Cytol* 1974; 18: 108-117.
2. Gupta D, M.I.A.C., Balsara G. Extrauterine malignancies. Role of pap smears in diagnosis and management. *Acta Cytol* 1999; 43: 806-13.
3. Matsuura Y, Saito R, Kawagoe T, Toki N, Sugihara K, Kashimura M. Cytologic analysis of primary stomach adenocarcinoma metastatic to the uterine cervix. *Acta Cytol* 1997; 41: 291-94.

4. Fiorella R, Beckwith LG, Miller LK, Kragel PJ. Metastatic signet ring carcinoma of the breast as a source of positive cervicovaginal cytology, a case report. *Acta Cytol* 1993; 37: 948-52.
5. Selvaggi LE, di Vagno G, Loverro G, et al. Abnormal cervical PAP smear leading to the diagnosis of gastrointestinal cancer without cervicovaginal metastases. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993; 14: 398-401.
6. McGill F, Adachi A, Karimi N, et al. Abnormal cervical cytology leading to the diagnosis of gastric cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 101-5.
7. Pambuccian SE, Bachowski GJ, Twiggs LB. Signet ring cell lobular carcinoma of the breast presenting in a cervicovaginal smear. A case report. *Acta Cytol* 2000, 44: 824-30.
8. Vadmal M, Brones C, Hadju SI. Metastatic lobular carcinoma of the breast in a cervico-vaginal smear. *Acta Cytol* 1997; 41: 1236-7.

Primeri Geç Saptanan Krukenberg Tümörü

Bülent TANDOĞAN¹, **Selçuk ÖZDEN¹, *Murat MENGÜLLÜOĞLU¹*Gözde KIR¹

Metin TILKI², *****Vedat DAYICIOĞLU¹

1-Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

2-Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği

*: Asistan Dr, **: Başasistan, ***: Patoloji Uzmanı, ****: Genel cerrahi uzman Dr, *****: Klinik Şefi

Yazışma Adresi: Dr. Murat Mengüllüoğlu, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve

Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Üsküdar/İstanbul 81150

Tel : 0216-3910680 / 1314

ÖZET

Bu makalede midedeki primeri geç saptanan bir Krukenberg tümörü olgusu literatür ışığında irdelendi.

Anahtar kelimeler: Krukenberg tümörü.

SUMMARY

Krukenberg Tumour In Which Primary Tumour was Diagnosed Latey

Summary: In this paper, a case with Krukenberg tumour of ovary whose primary tumour located in stomach was diagnosed latey is discussed in the light of current literature.

Key words: Krukenberg tumour.

GİRİŞ

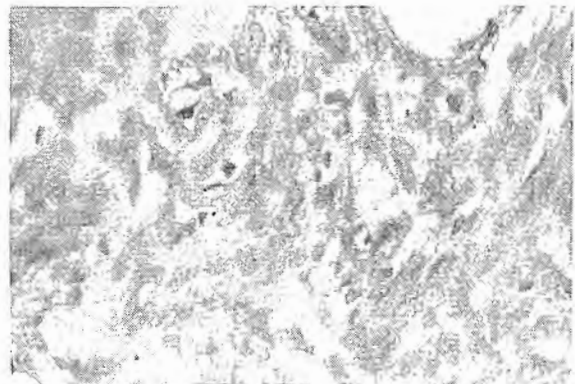
Krukenberg tümörü overin metastatik tümörlerinin %30-40' ını, tüm over tümörlerinin %2 sini oluşturmaktadır. Krukenberg tümörü over stromasından gelişen müsin ile dolu taşlı yüzük hücreleriyle karakterizedir⁽¹⁾. Primer tümör en sık midede daha az olarak kolon, meme ve bilier traktüste yerleşir, nadiren serviks ya da mesane primer alan olabilir. Sıklıkla overde bilateral görülürler. Primer lezyon ilerlemeden önce lezyonlar nadiren saptanırlar. Bazı vakalarda primer tümörün nereden kaynaklandığının saptanması mümkün olmaz. Bu yazıda kliniğimizde saptanmış bir Krukenberg tümörü literatür ışığında incelenmiştir.

OLGU

34 yaşında kadın hasta, evli, G 2 P 2 A 0, 3 yıldır adet kanamalarının uzun sürmesi ve adet kanamalarının bitiminden üç dört gün sonra başlayan, beş altı gün süren kanama ve kasık ağrısı nedeniyle başvurdu. Ultrasonografide sağ overde 89 x 68mm lik kitle saptanması üzerine hastanemize yatırıldı. Özgeçmişinde özellik saptanmadı. Soygeçmişinde erkek kardeşinde karaciğer kanserinden ölüm öyküsü vardı. Sistemik muayenede özellik saptanmadı. Pelvik muayenede sağ adneksiyel bölgede 10 x 10 x 8 cm boyutlarında sert, mobil düzgün

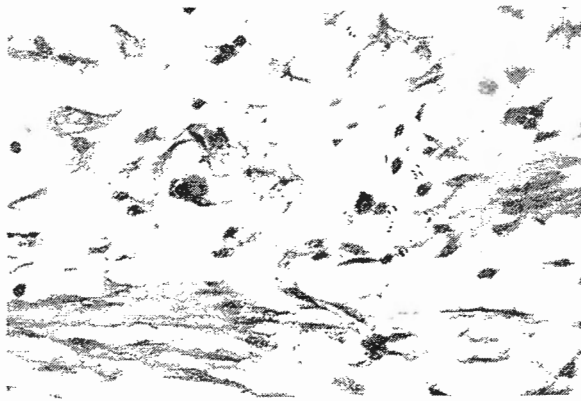
yüzeyle kitle palpe edildi. Yapılan transvajinal ultrasonografide, sağ adneksiyel bölgede 89 x 68mm boyutlarında yer yer hipo-hiperekojen alanlar içeren kistik kitle tespit edildi. Hastaya exploratif laparotomi yapılması planlandı. Preoperatif rutin tetkikler ve tümör belirteçleri (Ca125, Ca15-3, Ca19-9, CEA ve -HCG) normal bulundu. Eksploratif laparotomide sağ overden kaynaklanan 10 x 10cm lik sert, lobüle, irregüler kitle gözlemlendi, sol over normalden az iri ve 2 cm çaplı kist ihtiva etmekteydi. Batın yıkama sıvısının alımını takiben sağ salpingoofektomi uygulandı ve frozen için patolojiye gönderildi, sonucun fibrotekoma gelmesi üzerine hastanın operasyonuna son verildi.

Resim 1: Overe ait histopatolojik görünüm



Hastanın postoperatif takiplerinde herhangi bir problem olmadı ve postoperatif beşinci gün kesin patoloji sonucunu öğrenmek üzere taburcu edildi. Makroskopik olarak 11 x 8 x 4 cm boyutlarda, dış yüzeyi düzgün, yuvarlak doku parçasının kesitlerinde solid, kirli-sarı renkli, yer yer fibriler görünüm ve bir alanda 2 cm çapında kistik dejenerasyon izlendi. Mikroskopik incelemede geniş alanlarda hyalinizasyon, yer yer ödemli stroma izlendi. Stromada fibroblast benzeri proliferasyon görüldü. Çoğu alanda stariform patern dikkat çekmekteydi. Stromada fibroblast benzeri proliferasyon görüldü. Çoğu alanda stariform patern dikkat çekmekteydi. Yapılan histokimyasal PAS, Alein Blue, Musikarmen boyalarında çok seyrek olarak, tek tek duran pozitif reaksiyon veren taşlı yüzük şeklinde hücreler izlendi (**Resim 2**).

Resim 2: Mide tümörüne ait histopatolojik görünüm



Bu bulgular ile taşlı yüzük hücreli karsinom metastazı (Krukenberg tümörü) tanısı konuldu ve midenin taşlı yüzük hücreli karsinomu ve memenin lobüler hücreli varyantı yönünden araştırılması önerildi. Batın yıkama sıvısında malign hücre saptanmadı. Primer odak tespiti için hasta genel cerrahi kliniği bulunan bir merkeze sevk edilen hastada tüm batın tomografisinde mide posterior duvarında şüpheli kalınlaşma dışında patoloji saptanamayan hastada özefagogastroduodenoskopide pangastrit ve Helikobakter pilori saptandı. Gastrit antrum bölgesine lokalizeydi. Hastanın üç ay sonra yapılan batın ultrasonografisinde mide posterior duvarında 51x26 mm boyutlarında lümeni kapatan kitle izlenmesi üzerine yapılan ikinci endoskopisinde mide korpus ortalarında yaklaşık 5 cm uzunluğunda derin malign tip dev ülser izlendi. Antrum mukoza ve lümeni normaldi. Ülser kenarından ve antrumdan biyopsiler alındı. Biopsi örneklerinin patolojik incelemesinde atipik taşlı

yüzük şeklinde hücrelerden oluşan tümöral infiltrasyon izlendi (Resim 3). Bu hücrelerin sitoplazmaları PAS-Alein Blue ile pozitif boyanma göstermekteydi (Resim 4). Bu bulgular ile Lauren diffüz tip, taşlı yüzük hücreli komponenti olan mide adenokanseri, antrumda kronik aktif yüzeysel gastrit tanıları konuldu. Bunun üzerine yapılan eksploratif laparotomide mide arka duvardan kaynaklanan ve pankreas korpusuna ve transvers kolon mezosuna invaze olan, antrum düzeyinde yaklaşık 10 cm çapta kitle ve mide ön duvarında da birçok sayıda milimetrik tümör implantları saptandı. Hasta inoperable olarak kabul edildi ve operasyona son verildi, kemoterapi için bir onkoloji merkezine gönderildi.

TARTIŞMA

Kadınlarda gastrik karsinoma metastazlarının büyük çoğunluğu overe olur, bunlar Krukenberg tümörleri olarak adlandırılırlar^(1,2). Bu tümörler over stromasından kaynaklanan içi müsinle dolu taşlı yüzük hücreleri içerirler⁽¹⁾. Krukenberg tümörlerinin %70-%100'ünde primer tümör gastrik kaynaklıdır. Ancak mide ve kolon kanserli hastalardan oluşan geniş bir seride primer olarak kolon kanserinde sorumlu olduğu belirtilmektedir⁽¹⁴⁾. Midedeki tümör genelde pilor bölgesinden köken alır, primer tümör daha az sıklıkla meme, appendiks ve kolondan nadir olarak da safra kesesi, pankreas, serviks ve mesaneden gelişir. Krukenberg tümörleri tüm over tümörlerinin %2'sini, metastatik over tümörlerinin %30-40'ını oluşturmaktadır ve sıklıkla bilateraldir⁽³⁾. Krukenberg tümörlü hastaların ortalama yaşı 45'tir. Hastaların yaklaşık yarısı 40 yaşın altındadır, %10 hastanın yaşı ise 60 yaş üstündedir. Yapılan bir çalışmada Krukenberg tümörü saptanan kadınların %10'unun yaşlarının 35 veya daha genç olduğu saptanmıştır⁽⁵⁾. Krukenberg tümörü saptanan hastaların hemen hemen %90'ında semptomlar over tutulumuyla ilişkilidir, en sık semptom abdominal ağrı ve şişkinlik, daha az sıklıkla anormal uterin kanama ve nadir olarak artmış hormon üretimidir. Hastaların gastrointestinal yakınmaları olabilir veya asemptomatiklerdir. Krukenberg tümörü saptanan hastaların anamnezinde, önceden mide tümör hikayesi nadirdir, %20-30 hastada başka bir organ tümörü hikayesi elde edilebilir^(6,7). Gastrik karsinomanın tanısının koyulması ile overe metastazı arasındaki süre 6 ay veya daha azdır ama bu periodun 12 yıla kadar

uzayabildiği bildirilmiştir (6,7). Birçok vakada gastrik karsinomanın teşhisi preoperatif yapılmaktadır, overe metastaz operasyon esnasında veya birkaç ay içinde olabilmektedir. Sıklıkla, primer tümör operasyonda saptanamayacak kadar küçük olabilir⁽⁸⁾. Krukenberg tümör tanısı kesinleşmiş olan hastalarda bile, üst gastrointestinal sistemin radyografik incelemesinde bir tümör bulgusuna rastlanmayabilir.

Hemen hemen hastaların çoğu over metastazın teşhisinden sonra bir yıl içinde ölür ortalama yaşam süresi 7 aydır⁽⁶⁾. Gastrektomi ve bilateral oofektomi yapılan hastalarda tümörsüz sağkalım 6 yıl kadar uzun olabilir⁽¹⁰⁾. Çok nadiren overe ve mideye sınırlı tümörlerin tam olarak çıkarılmasından sonra kür sağlanabilir. Gastrik karsinomu olan ve rezeksiyon yapılacak menopozal ve postmenopozal kadınlarda cerrah, rutin olarak overleride çıkarmalıdır ve böylece hem overlere metastaz hemde ikinci bir operasyon önlenmiş olur⁽⁸⁾ Primer olarak çıkarılan, sekonder debulking yapılan veya hiç cerrahi uygulanmayan hastaların yaşam süreleri değerlendirildiğinde istatistik olarak bir anlam bulunamamıştır. Postmenopozal kadınlarda primer odak daha çok kolondayken, premenopozal hastalarda odak midede tespit edilmiştir. Menopozal durumun primer odağın yeri açısından anlamlı olduğu belirtilmiştir⁽¹⁷⁾ Krukenberg tümörün mikroskopik özellikleri hemen hemen bütün tümörlerde metastatik tümörlere benzer ama çok nadir örnekler primerde olabilir⁽⁹⁾. Krukenberg tümörünün patolojik olarak kesin teşhisinden sonra muhtemel primer odak bölgeleri çok dikkatlice incelenmelidir. Olguların bir kısmında primer odak bulunmayabilir⁽⁸⁻¹⁵⁾. Krukenberg tümörün saptanmasını takiben overleri çıkarılan bir olguda beş yıla kadar mide tümörünün ortaya çıkmadığı gözlemlenmiş ve böylece klinik olarak aktif olmayan primer tümörlü hastalarda sağkalım uzayabilir⁽¹⁰⁾. Krukenberg tümörlerinin Hiposellüler, sklerozaan tipi genellikle fibrom olarak yorumlanır. Bu tipte yoğun stromal proliferasyon içinde zor farkedilen taşlı yüzük hücreleri, PAS, Alein Blue, Müsikarmen gibi boyalar ile görülebilirler. Bizim olgumuz, mültinodüler yada reniform makroskopide prezente olmaması genç yaşta olması ve nadir görülen sklerozaan, hiposellüler mikroskopik görüntüsü nedeniyle frozen değerlendirilmesinde fibrom olarak

yorumlanmıştır. Literatürde borderline epitelyal tümörlerden sonra frozunda en sık tanı güçlüğü yaratan tümörler Krukenberg tümörler olarak bildirilmektedir. Usubütün ve ark.⁽¹¹⁾, over frozenlarında birinci ve ikinci sıklıkla tanı güçlüğü yaratan tümörleri, sırasıyla müsinoz tümörler ve fibrotekoma benzeyen tümörler olarak bildirdiler.

Özellikle mültinodüler yada reniform makroskopi dışında prezente olan, mikroskopik olarak sklerozaan paternde tümörler en çok fibrotekoma karışmaktadır. Metastatik tümörlerde frozunda tanı doğruluğu Wang ve ark⁽¹²⁾ serisinde, %75, Rose ve ark⁽¹³⁾ serisinde %81 dir .Olguların çoğunda tümör her iki overi birden tutmasına karşın olgumuzda tümör tek taraflıydı ve diğer over normal görünümliydi. Krukenberg tümörleri arasında mide ve barsak kökenli karsinoid tümörlerin tek taraflı metastaz yapabileceği belirtilmektedir. Ancak bazen bu durum karşı overin yeterince incelenmemiş olması nedeniyle olabilir. Olgumuzda intraoperatif tanının fibrotekoma olarak gelmesi ve diğer overin normal görülmesi nedeniyle diğer overden patolojik örnek alınmamıştır. Belirtilen örnek alınmış olsaydı diğer overdeki olaşık mikroskopik metastazlar tespit edilebilirdi⁽¹⁶⁾. Ayrıca literatürde tümörün tek veya iki tarafta olmasının yaşam süresine etkisi ile ilgili yeterli bilgiye ulaşılamamıştır. Olgumuzdaki Krukenberg tümörü taşlı yüzük hücreli tip bir tümördü. Ayrıca stromada fibroblast benzeri hücre proliferasyonu görüldü. Literatürde de genç hastalarda taşlı yüzük hücreli tipin stromal proliferasyonla beraber görüldüğü, yaşlı hastalarda ise gland formasyon tip tümör görüldüğü belirtilmektedir⁽¹⁷⁾ Olgumuzda postoperatif olarak uterus ve diğer overde kitle tespit edilmediği için reoperasyon düşünülmedi, literatürde de sekonder debulking'in yararının tespiti için yeni araştırmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir.⁽¹⁴⁾ Klinik, makroskopik ve mikroskopik bulgular %19-25 arasında yanılıya neden olabileceğinden fibrotekoma düşünülen tüm olgularda, frozen değerlendirilmede müsini boyalarının yapılamaması nedeniyle kesin tanı konulamamakla birlikte patolojen azından klinisyene Krukenberg tümörü olasılığından bahsederek batın eksplorasyonu yapılmasını sağlamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Woodruff JD, Novak ER. The Krukenberg tumor :study of 48 cases from the Emil Novak Ovarian Tumor Registry. *Obstet Gynecol* 1960; 15: 351-360.
2. Diddle AW. Krukenberg tumors: Diagnostic problem. *Cancer* 1955; 8:1026-1034.
3. Scully RE, Richardson GS. Luteinization of the stroma of metastatic cancer involving the ovary and its endocrine significance. *Cancer* 1961; 14:827-840.
4. Saphir O. Signet-ring cell carcinoma. *Mil Surg* 1951;109:360-369.
5. Tso PL, Bringaze WL III, Dauterive AH, Correa P, Cohn I Jr. Gastric carcinoma in the young. *Cancer* 1987; 59: 1362-1365.
6. Hale RW. Krukenberg tumor of the ovaries. A review of 81 records. *Obstet Gynecol* 1968; 32: 221-225.
7. Harris M, Howell A, Chrissohou M, Swindell RIC, Hudson M, Sellwood RA. A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating duct carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1984;50: 23-30.
8. Holtz F, Hart WR. Krukenberg tumors of the ovary. A clinicopathologic analysis of 27 cases. *Cancer* 1982;50:2438-2447.
9. Josh VV. Primary Krukenberg tumor of ovary. Review of literature and case report. *Cancer* 1968;22:1199-1207.
10. Young RH, Scully RE. Metastatic tumors of the ovary. In Kurman RJ (ed): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract . Fifth Edition*, Newyork 2002: 1074-1075.
11. Usubutun A, Altinok G, Kucukali T. The value of intraoperative consultation(frozen section) in the diagnosis of ovarian neoplasm. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998,77:1013-1016.
12. Wang KG, Chan TC, Wang TV, Yang YC, Su TH. Acuracy of frozen section diagnosis in gynecology. *Gynecol Oncol* 1998, 70;105-110.
13. Rose PG, Rubin RB, Nelson BE, Hunter RE, Peak FR. Accuracy of frozen-section (intraoperative consultation) diagnosis of ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 823-826.
14. McGill F, Ritter DB, Rickard C, Kaleya RN, Wadler S, Greston WM. Management of Krukenberg tumors: an 11-year experience and review of the literature. *Prim. Care Update Ob Gyns.* 1998 ;5(4):157-158.
15. Benaaboud I, Ghazli M, Kerroumi M, Mansouri A. Krukenberg tumor: 9 cases report. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2002 ;31(4):365-370
16. Blaustein A. Metastatik over tümörleri. *Jinekolojik Patoloji Arkadaş Tıp Kitapları İstanbul* 1985.805-806
17. Yakushiji M, Tazaki T, Nishimura H, Kato T. Krukenberg tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 112 cases. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1987 ;39(3):479-485

Human papilloma Virus Tiplemesi Yapalım mı?

A.Aktuğ ERTEKİN

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları-Doğum Kliniği, Doç.Dr., İstanbul

Tel: 0216 3462600/2799

e-mail: aaertekin@hotmail.com

ÖZET

Serviks kanseri tüm dünyada kadınlar arasında görülen ikinci sıklıktaki kanserdir. Her yıl beşyüzbin yeni olgu saptanmakta, bunların %8'i gelişmekte olan ülkelerde ve bu olguların yaklaşık yarısı kaybedilmektedir. Human papilloma virus (HPV) tiplemesinin amacı yüksek gradeli skuamoz intraepitelyal lezyonların (YGSİL-HGSİL) ve servikal intraepitelyal neoplazilerin (SİN-CİN) saptanma oranlarını artırmaktır. Erken evre serviks kanserleri ile premalign lezyon aşamasında yakalananlarda sürvi belirgin şekilde değiştiği için amaç uygun tarama yöntemleri ile lezyonu erken dönemde yakalamaktır. Genital HPV enfeksiyonları cinsel yolla bulaşır. Yüksek riskli HPV tipleri ile oluşan enfeksiyonlar, düşük gradeli servikal anormalliklere veya preinvaziv-invaziv kanserlere sebep olurlar. Düşük gradeli HPV tipleri ile oluşan enfeksiyonlar ise düşük gradeli servikal anormalliklere, genital siğillere ve respiratuvar papillomlara yol açarlar. En yaygın olan HPV tipleme yöntemleri polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), in situ hibridizasyon ve hibrid capture-II DNA testidir. Tiplemedeki ana amaç yüksek ve düşük riskli hastaları saptayarak uygun tarama sıklığını ve tanı yöntemlerini ortaya koymaktır.

Anahtar kelimeler: HPV tiplemesi, serviks kanseri

SUMMARY

Human Papilloma Virus Typing, Useful or Not ? Cervical cancer is the second most common malignancy of women among world. Five hundred thousand of new cases are detected every year and 8% of these cases are detected in the developing countries and nearly half of these cases die every year. The purpose of human papilloma virus (HPV) typing is to increase the detection rates of high grade squamous intraepitelial lesions (HGSIL) and cervical intraepitelial neoplasias (CIN). Survival rates of cervical cancer in the early stages and in premalign lesions differs greatly and so the aim is to detect the disease in the premalign stage by an appropriate screening method. Genital HPV infection occurs by sexual intercourse. High risk genital HPV infection causes low grade cervical abnormalities or preinvasive and invasive cervical cancer. In low risk HPV infections low grade cervical abnormalities, genital warts and respiratory papillomas occurs. The most popular HPV typing methods are polymerase chain reaction, in situ hybridisation and hybrid capture-II DNA test. The main purpose of typing is to detect the high and low risk patients and to determine appropriate screening frequency and methods and diagnosis of these patients.

Key Words: HPV typing, cervix cancer

ABD'de, 2001 yılı verilerine göre 12900 yeni olgu saptanmış ve bunların 4400'ü kaybedilmiştir. Dünya geneline bakıldığında ise her yıl 500000 yeni olgu saptanmakta ve bunların da ne yazık ki yaklaşık olarak yarısı kaybedilmektedir. Saptanan olguların %80'i ise gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkmaktadır.

Serviks kanseri, halihazırda tüm dünyada kadınlarda görülen kanserler içinde 2. sırada yer almaktadır (1,2) Her ne kadar olguların yarısı tarama programında olmayan kadınlarda görülmekte ise de, önemli sayıda olgu da taramanın yapıldığı ancak düzenli yapılmadığı kişilerde görülmektedir. Düzenli tarama programı olmayan ülkeler ve gelişmekte olan ülkelerdeki durumun daha vahim olduğu ortadadır.

Human Papilloma Virus

(HPV) Tiplemesinin Önemi

Amaç servikal intraepitelyal neoplazilerin (Cervical Intraepitelial Neoplasia-CIN) II/III saptanma oranlarını artırmak, preinvaziv lezyonları yakalamaktır. Çünkü, preinvaziv dönemde saptanan olgularda 5 yıllık sürvi % 100'e yakınken, erken evrelerde yaklaşık %92'ye ve ilerleyen evrelerde doğal olarak daha aşağılara düşmektedir (3,4).

Süreç

HPV'nin serviks kanserindeki olası rolünden bahseden çalışma ilk olarak 1976 yılında zur Hausen tarafından yayımlanmıştır. Takiben 1983 yılında yine aynı araştırmacı tarafından HPV-16'nun preinvaziv ve invaziv servikal neoplazi patogenezindeki en önemli sorumlu olduğu ortaya konmuş ve bir çok çalışmada desteklenmiştir.

(5,6,7,8). Bu araştırmalar sonucu onkojenik HPV enfeksiyonunun serviks kanseri gelişimi için gerekliliğinin ortaya konmasını takiben, tarama ve önleme konusundaki yaklaşımları tekrar gözden geçirme gerekliliği ortaya çıkmıştır.

HPV Nedir ?

Human papillomavirus küçük (7.9 kB), çift sarmallı epiteliotropik bir virustur. Tanımlanmış 90'dan fazla tipi mevcuttur (9). Kütanöz ve mukozal olarak iki gruptur, mukozal olanlar da kendi aralarında 3 tipe ayrılırlar; yüksek riskli (onkojenik) tipler, düşük riskliler ve olası yüksek riskliler. Düşük riskli tipler; 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108, yüksek riskli tipler; 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 69, 73, 82 ve olası yüksek riskli tipler; 26, 53, 66'dır. Bunların da 30 kadar tipi cinsel yolla bulaşmaktadır.

HPV Tiplerine Bağlı Enfeksiyonlar Sonucu Neler Olmaktadır?

Genital HPV enfeksiyonları cinsel temas ile bulaşma sonucu ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyon yüksek riskli tiplerle oluşmuşsa düşük gradeli servikal anormallikler, kanser prekürsörleri ve genital kanserler oluşmaktadır. Düşük riskli tiplerle oluşmuş ise düşük gradeli servikal anormallikler, genital siğiller ve respiratuvar papillomlar ortaya çıkmaktadır. Dermal HPV enfeksiyonları ise nonseksüel temas ile bulaşmakta ve genel siğillerin oluşumuna (ör. el, ayak) yol açmaktadır.

HPV Nasıl Saptanabilir ?

Tanı için bir kültür ortamı mevcut değildir ve serolojik bir tanı yöntemi de bulunmamaktadır. Pap smear, HPV için spesifik bir test değildir. Bu sebeple yüksek ve düşük riskli HPV'leri saptamak için DNA testleri geliştirilmiştir. Polimeraz zincir reaksiyonu (Polimerase Chain Reaction-PCR) duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek testlerden birisidir (10, 11). Moleküler çalışma bilgisi, teknolojisi ve deneyimi gerektirir, masraflıdır. In situ hybridisation diğer bir yöntemdir. Hybrid capture II DNA testi; RNA prob kokteylleri kullanılarak en sık görülen kanserle ilişkili HPV tipleri (16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68) saptanmasına yönelik bir testtir.

Genital HPV Sıklığı Nedir ?

En sık görülen cinsel yolla bulaşan hastalık olduğu bildirilmektedir. Yirmibeş yaş altındaki genç kadınların %30-40'ında saptanabilir enfeksiyon mevcuttur. Cinsel yaşamı olan kadınların yaşam süreleri içinde %50-70 kadar genital HPV enfeksiyonuna maruz kalmaktadır. Bunlar içinde de kanserle ilişkili olan HPV tipleri ile olan enfeksiyonlar en sık görülenlerdir (ABD verilerine göre).

HPV Enfeksiyonu Olunca Ne Olur ?

Kadınların çoğunda herhangi bir patoloji olmaz çünkü immun sistem HPV enfeksiyonunu engeller. Servikste HPV saptanmasını takip eden 2 yıllık sürede kadınların en az %90'ında etken ortadan kalkar. Düşük riskli HPV ile enfekte olan bazı kadınlarda ise görünür hale gelmiş genital siğiller ve kendi halinde seyreden düşük gradeli pap smear anormallikleri oluşur.

HPV Persistensinde Neler Olmakta ?

Prekanseröz veya kanseröz servikal anormallikler ortaya çıkmaktadır. Persistens daha çok ileri yaşlarda, multipl tiplerin mevcudiyetinde, yüksek riskli HPV tiplerinde, HIV enfeksiyonu mevcudiyetinde ve immun-supresyonun görüldüğü durumlarda ortaya çıkmaktadır.

Anormal Pap Smear Kategorileri

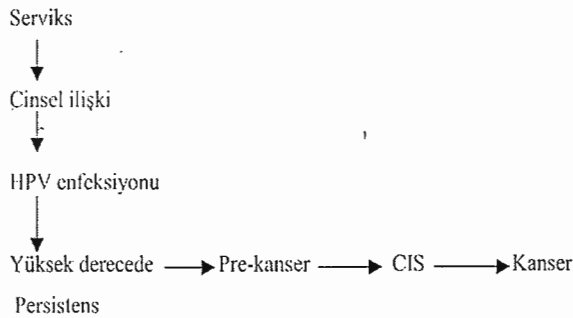
Başlıcaları şu şekilde sıralanabilir; Atipic Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS), Atipic Glandular Cells of Undetermined Significance (AGUS), Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL), HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion). Bu anormal bulguların Pap smeardeki görülme oranları ise sırasıyla %3.6, % 0.5, %0.9 ve 0.3'tür (12). Histolojik olarak tanı konmuş yüksek gradeli neoplazilerde saptanmış olan Pap smear sonuçları ve oranları ASCUS %39, HSIL %31, LSIL %20 ve AGUS %10'dur (10). Pap smear sonucu ASCUS olarak raporlananlarda alta yatan histolojik sebeplere bakıldığında bunların %80'i normal, %13'ü LSIL, %7'si HSIL ve %0.1'i kanserdir (13). Manos ve ark.nın çalışmasında ASCUS saptananlarda HPV pozitifliği ve smear testinin tekrarında elde edilen sonuçlar aşağıda görülmektedir (Table-1).

Table-1: ASCUS Saptananlarda Histoloji ve Diğer Test Sonuçları (11)

Histoloji	n	HPV+ (%)	Pap test tekrarı anormal (%)
Normal	783	30.5	31.8
LSIL	125	69.6	63.1
HSIL	64	89.1	75.8
Kanser	1	100.0	100.0

HSIL ve Kanser İçin Risk Faktörleri

HPV'nin tipi, yükü ve persistensi önemlidir. Burada kofaktörler de kanser oluşumunda rol oynamaktadırlar. Bunlar arasında immunogenetik yapı, parite, sigara kullanımı, immunkompetens, oral kontraseptifler, cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklar ve HPV'ye ilk maruz kalma yaşı yer almaktadır. Serviks kanserinin doğal seyri aşağıda görülmektedir (**Şekil-1**)

Şekil-1: Serviks Kanserinin Doğal Seyri**HPV Tiplemesi Yapmanın Amacı**

Amaç yüksek risk grubundaki hastaları saptayarak takip ve tedavi yaklaşımını belirlemektir. Bu yöntemle düşük risk grubundaki kişiler saptanarak kontrol aralıkları açılabilir ve gereksiz yere yapılacak kolposkopi ve yönlendirilmiş biyopsi işlemlerini azaltılabilir. Yine yüksek risk grubundaki hastalar aşı programına alınabilir ve hastalığa yakalanmaları önenebilir ki bu yaklaşımla maliyeti azaltılmak mümkün olur.

HPV DNA Tipleme Yapılması Hangi Durumlarda Gündeme Gelmelidir ?

Servikal neoplazilerin primer ve sekonder taranması amacıyla ve tarama pozitif olgularda (ASCUS ve LSIL) triaj amaçlı olarak değerlendirilmelidir. Yukarıdaki bilgiler ışığında HPV tiplemesi yapıp yapılmaması sorusuna cevap vermeye çalışalım.

HPV Tiplemesi Yapılmalı

ASCUS smearlerde 3 yaklaşım önerilmektedir. Altı ay aralarla 2 yıl süreli sitolojik takip,

persistan veya tekrarlayan anormalliklerde kolposkopi veya direkt kolposkopi yapılması. Ayrıca HPV tiplemesi ve ASCUS'u subgruplara ayırmak da diğer bir yaklaşımdır (14). 46009 kadını kapsayan bir popülasyonun tarama çalışmasında ASCUS olarak raporlanmış olgularda histolojik olarak teyit edilmiş CIN 2 ve CIN 3 lezyon oranları %38.8, LSIL %20 ve HSIL ise %31'dir (10). Bu çalışmada takip smearlerdeki anormallik oranları %76 olup, ileri derecede lezyonu olan olguların %14'ü saptanamamıştır. HPV DNA tiplemesi yapıldığında ASCUS smearlerinde CIN saptanma oranları %90'dan fazladır (15,16,17). Testin negatif prediktif değeri %90'dan fazladır. Bu da hastaların ilave gereksiz tetkik tedavilerini önlemeye olanak sağlar. Hastaların normal olup olmadığını sitoloji takibine göre daha kısa sürede söyler ve sağlıklı olan kadınların takip maliyetini düşürür. Pap smear takibi ile mukayese edildiğinde yüksek gradeli hastalık veya kanser tanısı koyulmasındaki gecikme riskini azaltır. HPV tiplemesinin yüksek gradeli lezyonları saptamadaki sensitivitesi %90, tekrar sitoloji ile kombine edildiğinde %100'dür (18).

Kolposkopi pratiğinde ASCUS veya LSIL tanısı alan olgularda tek başına HPV testi, ileri derecede lezyon veya kanseri olanları, olmayanlardan ayırt etmede faydalı ve etkindir. HPV DNA testinin sıvı bazlı sitoloji yöntemi ile kombine edilmesi spesifiteyi konvansiyonel yöntemle göre daha fazla artırır. Takip smeari ve HPV DNA testi negatif olduğunda negatif prediktif değer %100'e yakındır (14). Prospektif çalışmalarda LGSIL olgularında yüksek riskli HPV DNA mevcutsa takip eden 3 yıl içinde %30 olguda HSIL ortaya çıkacaktır ve HPV negatif olgularda progresyon olmayacaktır (19). Bir çok prospektif klinik çalışmada sitolojisi normal olup HPV DNA taşıyıcılığı olanlarda, yüksek riskli HPV tipi ve viral yük mevcut-sa, taşımayanlara veya düşük riskli HPV taşıyıcılara göre CIN gelişimi relatif riski 50-400 kez daha fazladır (15,16,19,20,21). Adolesan dönemde HPV taşıyıcılığının yüksek olduğu bilinmektedir, ancak bu dönemde CIN 2/3 ve invaziv kanserin düşük oranda olduğu unutulmamalıdır. Avrupalı kadınları kapsayan 4761 olgulu bir tarama çalışmasında PCR ile HPV testi, kolposkopi ve servikal sitoloji çalışması yapılmış ve HPV taramasının sensitivitesi %89 iken sitolojininki sadece %20 olarak bildirilmiştir. Sitoloji ve kolposkopik taramanın atladığı 78 CIN 2 ve

üzeri olgu tek başına HPV testi ile saptanmıştır (22).

HSIL Saptamada Sensitivite (11)

Yöntem	%
Pap test	76.2
HPV testi	89.2
HPV+Pap test	96.9

HPV DNA için yüksek spesifite değeri elde edilmek isteniyorsa 20 yaş ve üzerindeki kadınlara uygulanmalıdır. Bu yaş gruplarında latent HPV enfeksiyon oranı %8-15'tir Testin maliyetini düşürmek ve basite indirmek için düşük riskli HPV araştırmanın anlamı yoktur.

Refleks HPV DNA Testi

Sıvı bazlı sitoloji yöntemi ile tarama yapıldığında alınan hücre örneklerinden artakalanlarda hastanın tekrar gelmesine gerek kalmadan tiplene yapmak mümkündür. Bu yaklaşım hem zaman kaybını önler hem de maliyet açısından yararlıdır

HPV Testi ve Primer Tarama

Bu tarama programına alınan tüm kadınların kanser riski taşıdığı kabul edilir ve rutin smearlerini yaptırmaları önerilmelidir. Ancak biliyoruz ki 30 yaş üzerindeki kadınların %90'ı HPV etkisine maruz kalmaz ve serviks kanseri gelişim riski taşımazlar. Smear taraması ve HPV testinin kombinasyonu, HPV pozitif olan %10'luk grubun saptanarak daha düzenli takibini ve kalanların tarama ve takip programından çıkarılmasını sağlayarak ekonomik bir yaklaşıma imkan tanır.

HPV DNA Tipleme Yapılmamalı

HPV enfeksiyonlarında spontan regresyon oranları yüksektir. Üç yıllık bir sürede; yüksek riskli tiplerin %70'i, düşük risklilerin %90'ı regrese olacaktır (23). Adolesan çağda iki yıllık süre içinde HPV regresyon oranları %90 üzerindedir. HPV enfeksiyonlarının ancak %10-20'si persistans gösterir. Yüksek prevalansı sebebiyle HPV DNA için kitle taramasının değeri yoktur veya çok azdır, özellikle 30 yaş altındakilerde direkt kolposkopi yöntemiyle mukayese edildiğinde, HPV testi sonucunda kolposkopi gerekirse, hastalar triaj için gereksiz yere hekime başvurmuş olmaktadır. Yöntem CIN saptanmayan ve HPV pozitif olan kadınlarda gereksiz anksiyeteye sebep olacaktır. Sadece anksiyeteye sebep olmakla kalmayıp eşler arasında gerginliklere de yol

açabilecektir. Bu hastalar doğal olarak daha sık muayene olacak ve testler yaptıracaklardır. Bu yaklaşımın doğru olduğu konusunda herhangi bir kanıt mevcut değildir.

Belli bir laboratuvarındaki yüksek HPV enfeksiyon prevalansı, triaj etkinliğini azaltacaktır. Ancak LSIL için HPV prevalansı 40 yaş altında %60'tan düşük ise ve laboratuvarın ASCUS oranları düşükse test etkin kabul edilebilir (13). Pap testiyle kanser tarama testinde amaç invaziv kanser gelişimini ve buna bağlı olarak morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. HPV tiplemesinin bu konudaki yararı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. ALTS'de tekrarlanan Pap testlerindeki negatif prediktif değer HPV testi ile benzerdir. (%95.8-98.9)

Sorular

HPV pozitif olup, kolposkopisi normal olan hastaları nasıl takip edeceğiz, HPV testinin klinik uygulamaya sokulması bize ilave yarar sağlayacak mı, ASCUS olgularında smear takibi yapıp gereken olgularda kolposkopi ve yönlendirilmiş biyopsiye göre HPV tiplemesi gerçekten üstün mü, HSIL-CIN2/3 ün hemen tanı konması ile 6 -12 ay sonra konması arasında gerçekten fark var mı? Bunlar aydınlatılması gereken ve üzerinde çalışmaların devam ettiği konulardır.

Ne Yapalım ?

Ülkeler tarama programlarını popülasyonları, sosyal yaşamları, ekonomilerine göre yapmaktadır ve yapmalıdırlar. ASCUS ve LSIL olgularında imkan varsa kolposkopi ve gerektiğinde yönlendirilmiş biyopsi, HSIL olgularında direkt biyopsi, imkan olan olgularda HPV tiplemesi yapılabilir. Kolposkopi imkanı yoksa Pap smear takibini 4-6 ay aralarla sürdürmek ve tekrar sitolojik anormallik çıkarsa kolposkopi yapılması uygun olur.

Maliyet

Ülkemizde;

Smear	15 - 45 milyon
Kolposkopi (biyopsi + patoloji)	100 - 350 milyon
HPV tipleme	280-435 milyon

ABD;

Smear	20 USD
Kolposkopi	300 USD
HPV tipleme (HC-II)	22 USD

KAYNAKLAR

1. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin*. 2001 Jan-Feb;51(1):15-36.
2. Di Saia PJ, Creasman WT, *Clinical Gynecologic Oncology*, St Louis MO: Mosby: 2002, p.1-4
3. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002,52:6:342-362
4. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures*, 2002
5. Durst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983,80:3812-5
6. Kremsdorf D, Jablonska S, Favre M, Orth G. Biochemical characterization of two types of human papillomaviruses associated with epidermodysplasia verruciformis. *J Virol*, 1982, 43:436-47
7. Crum CP, Ikenberg H, Richart RM, Gissman L. Human papillomavirus type 16 and early cervical neoplasia. *N Eng J Med*, 1984,310:880-3
8. Hausen HZ. Papillomavirus infections- a major cause of human cancers (review). *Biochem et Biophys, Acta* 1288 (1996), pp F 55-78,
9. Ranst VM, et al., Human papillomaviruses: a never ending story? In: Lacey Ed. *Papillomavirus reviews: current resech on papillomaviruses*. Leeds: Leeds Un. Press, 1996, p:1-19,
10. Bozdayı G, Biri A, Rota S. Mikrobiyoloji laboratuvarlarında human papilloma virus'unun, genital biyopsi örneklerinden PCR ile hızlı tanısı ve tip tayini için yapılan bir ön çalışma. *T Klin Jinekolo Obst* 2002: 463-465
11. Sapmaz E, Şimşek M, Çelik H, Kumru S, Doymaz MZ. Bölgemizdeki servikal intraepitelyal neoplazi vakalarında HPV 16 ve 18 genomlarının PCR yöntemi ile araştırılması. *T Klin Jinekolo Obst* 2002003,13:58-61
12. Kinney KW, Manos, M. M., Hurley, L. B., Ransley, J. E. Where's the High-Grade Cervical Neoplasia? The Importance of Minimally Abnormal Papanicolaou Diagnoses *Obstet Gynecol*, 1998 : 91(6):973-976
13. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Shieh-Ngai J, Kurman RJ, Ransley JE, Fetterman BJ, Hartinger JS, McIntosh KM, Pawlick GF, Hiatt RA. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA*, 1999,281:1605-1610
14. Cox JT, Wilkinson EJ, Lonky N, Waxman A, Tosh R, Tedeschi C. ASCCP practice guidelines management guidelines for the follow-up of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS). *J of Lower Gen Tract Dis*, 2000,4:2:99-105,
15. Hatch KD, Schneider A, Abdel-Nour MW. An evaluation of human papillomavirus testing for intermediate- and high-risk types as triage before colposcopy. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 172:1150-7
16. Ferenczy A, Franco E, Arseneau J, Wright TC, Richart RM. Diagnostic performance of Hybrid Capture human papillomavirus deoxyribonucleic acid assay combined with liquid-based cytologic study. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 175:651-56
17. Wright TC, Lorincz A, Ferris DG, Richart RM, Ferenczy A, Mielzynska I. Reflex human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in women with abnormal Papanicolaou smears *Am J Obstet Gynecol*, 1998,178:962-6
18. Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance.. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 172:946-54
19. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, DeRouen TA, Galloway DA, Vernon D, Kiviat NB. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Eng J Med* 1992, 327:1272-8
20. Wright TC, , Lorincz A, Ferris DG, Richart RM, Ferenczy A, Mielzynska I, Borgatta L. Reflex human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in women with abnormal Papanicolaou smears. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 178:962-6
21. Gaarenstroom KN, , Melkert P, Walboomers JM, Van Den Brule AJ, Van Bommel PF, Meyer CJ, Voorhorst FJ, Kenemans P, Helmerhorst TJ. Human papillomavirus DNA and genotypes: prognostic factors for progression of cervical intraepithelial neoplasia., *Int J Gynecol Cancer*, 1994 , 4:73-78

22. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritz S, Kuhne-Heid R, Nindl I, Muller B, Haerting J, Durst M. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer*,2000,89:529-534

23. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N, Darragh TM, Brescia R, Kanowitz S, Miller SB, Stone J, Hanson E, Palefsky J. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr*, 1998 , 132:277-284

PEDİATRİ & PEDİATRİK CERRAHİ KLİNİKLERİ

Streptococcus Pneumoniae'nin Neden Olduğu Bir Yenidoğan Sepsis Olgusu

*Neslihan ÇİÇEK, **Turgut AĞZIKURU, *Vural KARTAL, **Feza AKSOY,

Semiramis SADIKOĞLU, *Yasemin AKIN, ****Ayça VİTRİNEL

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi I.Çocuk Kliniği, İstanbul

*Asistan Doktor, **Uzman Dr, ***Klinik Şef Yardımcısı, ****Klinik Şefi, Doçent Dr

Yazışma Adresi: Turgut Ağzikuru, Cemalbey Cad. No: 13 Daire: 14 Maltepe / İstanbul

Tel: (0216) 441 70 80 e-mail: turgutagzikuru@hotmail.com

ÖZET

Doğumunun 3'üncü gününde Streptococcus pneumoniae'ye bağlı sepsis gelişen bir olgu nadir olması nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, sepsis, streptococcus pneumonia

SUMMARY

A Case Of Neonatal Sepsis Caused by Streptococcus Pneumoniae

Because of its rareness in the newborn period a case of neonatal sepsis caused by Streptococcus Pneumoniae in the third day of life is presented.

Keywords : newborn, sepsis, Streptococcus pneumoniae

GİRİŞ

Neonatal sepsis hayatın ilk bir ayında ortaya çıkan bakteriyemi ile birlikte görülen sistemik bulguları anlatmak için kullanılır. Bakteriyemi sıklıkla menenjitte de yol açtığı ve sepsis ile menenjitin etyoloji ve patogenezi benzer olduğu için genellikle her ikisi birlikte ele alınır (1). Yenidoğan sepsis insidansı 1000 canlı doğumda 1-4 olarak bildirilir (2). Yenidoğanda sepsis ve menenjit etkenleri olarak erken başlangıçlı hastalıkta B grubu streptokoklar (BGS), E.Coli, L.Monocytogenes sorumlu iken, geç başlangıçlı olanlarda daha çok S.aureus, P.aeruginosa gibi organizmalar etkindir (3). N.Menengitidis, H.Influanza ve S.Pneumoniae yenidoğan sepsislerinde nadiren izole edilirler (1). Bizde kliniğimizde S. Pneumonia'nın neden olduğu erken sepsis ve menenjit tanısıyla takip ettiğimiz bir olguyu sunmak istedik.

OLGU

91 saatlik kız hasta emmeme şikayetiyle getirildi. Sepsis ön tanısı ile yatırılan hastanın öyküsünde emmeme şikayetinin aynı gün başladığı öğrenildi. Özgeçmişinde 26 yaşındaki annenin 2. gebeliğinden evde normal spontan vajinal yolla miadında doğduğu, membran rüptürünün 24 saat önce başladığı ve göbeğinin jiletle kesilip ipele bağlanıldığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; rektal ateşi 39.8 °C, nabız

140/dk, S1-S2 normal, ek ses ve üfürüm yok, solunum sayısı 40/dk, solunum sesleri doğal, ağırlık 2600 gr'dı. Genel durum orta-kötü, aktivite tonus azalmış, ön fontanel 2-3 cm bombe, yenidoğan refleksleri zayıf, emme, arama, moro ve yakalama refleksleri zayıf, hipotonik, deri sarı renkte ve ikteri mevcuttu. Batını serbest, distansiyon yoktu. Karaciğer ve dalak nonpalpabldı. Göbek ipele bağlıydı. Laboratuar incelemelerinde; hemoglobin 17.1 gr/dl, Htc %49.8, lökosit sayısı 4.800/mm³, trombosit sayısı 193.000/mm³, periferik kan yaymasında %24 nötrofil, %64 lenfosit, %12 çomak, I/T:0.3, retikülosit,%1.6, kan şekeri 49 mg/dl, üre 100 mg/dl, kreatinin 1.24 mg/dl, Na 137 mEq/lt, K 6.3 mEq/lt, Cl 109 mEq/lt, Ca 8.23 mg/dl, T.Bilirubin 20.78 mg/dl, D.Bilirubin 0.38 mg/dl, T.protein 5.22 mg/dl, Albumin 2.88 mg/dl saptandı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde bulanık yeşil renkte, BOS glukozu 2 mg/dl, BOS proteini 1196 mg/dl olarak bulundu, mikroskopisinde mebzul polimorfonükleer karakterde hücre görüldü. BOS gram boyamasında Gr (+) diplokoklar görüldü. Hastanın çekilen kranial tomografisinde lateral ventriküller dilate, frontal ve parietal loblarda belirgin olmak üzere meningeial tutulum mevcuttu.Hastanın hemokültüründe ve BOS kültüründe 48 saat içinde Streptokokus Pneumoniae üredi.

Klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde Rodwell sepsis skorlama sistemine göre 5, Töllner'in sepsis skorlamasına göre 14 puan tespit edildi. Genel durumu kötü olan hastaya kan değişimi yapılmadı. İntravenöz sıvı tedavisi ve fototerapi ile bilirubin değeri 12 saat içinde kan değişim sınırının altına düştü. Tedavinin 3. günü ateşi düşen hastanın 9 aylık takibinde komplikasyon gelişmedi.

TARTIŞMA

Yenidoğan sepsisinin erken tanısı ve tedavisi çok büyük öneme sahiptir. Öyküde maternal, perinatal ve neonatal risk faktörleri gözden geçirilmelidir. Prematüre doğumlar, 18 saati geçen membran rüptür zamanı, intrapartum ateş, uterus hassasiyeti, pis kokulu akıntı veya suların kokulu gelmesi gibi durumlar dikkatle değerlendirilmelidir. Uzamış fetal taşikardi ve uzamış membran rüptürüyle birlikte 5.dakika Apgar skorunun 6'nın altında olması enfeksiyonu işaret edebilir (1). Doğumdan önce fetal distres ve fetal taşikardi bulunabilir (1,2,3). Fetal kalp hızı 180/dk'nın üzerinde olanların %40'ında, 160-180/dk arasında olanların ise %20'sinde sepsis bulunur (1). Bebeğin hafif hipotonik oluşu, beslenmeyi reddi veya residü kalması, irritabl veya tam tersine uyarılara cevapsız olması, renginin soluk veya kutis marmoratus olması öncü belirtiler olarak ele alınabilir (1,2,3). Bizde kendi vakamızda hipotoni, irritabilite ve kutis marmoratus saptadık. Solunum sıkıntısı erken dönemde gelişen bulgulardandır (1).

Yenidoğan döneminde ani gelişen sarılıklarda, başka bir bulgu olmasa bile enfeksiyonu düşünmek gerekir, özellikle üriner E.coli sepsisinde sarılık görülür (1,2,3). Bizim olgumuzda da 91 saatlik olmasına rağmen T.Bilirubin 20.78 mg/dl olarak tespit edildi. Genel durumu kötü olan hastaya kan değişimi yapılmadı. İntravenöz sıvı tedavisi ve fototerapi ile bilirubin değeri 12 saat içinde kan değişim sınırının altına düştü. Nörolojik olarak bebekler letarjik veya irritabl olabilirler. Sepsisli bebeklerde menenjit olmasa bile hipotoni ve konvülziyonlar gözlenebilir. Konvülziyon, menenjit vakalarının %40-75'inde bulunur (1). Bizim vakamız da yatışının 1.gününde konvülziyon geçirdi, çekilen kranial tomografisinde meningial tutulum tespit edildi. Yenidoğan sepsisi tanısında değişik skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Rodwell skorlama

sistemine göre 3 ve üzerindeki değerlerde sepsis için sensitivite %96 bulunmuştur. Töllner'in sepsis skorlamasında 5'in altında olması normal, 5-10 arası şüpheli sepsis, 10 puanın üstü kesin sepsis olarak ele alınır. Bizim hastamızda da Rodwell'e göre 5, Töllner'e göre 14 puan bulundu.

Neonatal sepsis başlangıç yaşına göre erken ve geç başlangıçlı olarak ikiye ayrılır. Erken başlangıçlı hastalık fulminan seyirli bir multisistem hastalığı olarak ilk günlerde ortaya çıkar (3). Bizim vakamız da 91 saatlik olması nedeniyle erken başlangıçlı sepsis olarak değerlendirildi. Genellikle öyküde erken membran rüptürü, doğum eyleminin erken başlaması, koryoamniyonit, peripartum ateş gibi bir yada daha fazla obstetrik komplikasyon öyküsü vardır. Bu hastaların çoğu preterm veya düşük doğum ağırlıklıdır (1,2,3). Bizim vakamız term ve 2600 gr ağırlığındaydı. Geç başlangıçlı hastalık genellikle 1. haftadan sonra olmak üzere en erken 5 günlükken görülür. Organizmalar maternal genital yollardan, daha sık olarak da doğumdan sonra insanlarla temas veya kontamine materyal ve aletlerden geçer (3). Erken başlangıçlı hastalıkta B grubu streptokoklar, E.Coli, L.Monocytogenes sorumlu iken, geç başlangıçlı olanlarda daha çok S.aureus, P.aeruginosa gibi organizmalar etkindir (3). N.Menengitidis, H.İnfluenza ve S.Pneumoniae yenidoğan sepsislerinde nadiren izole edilirler, ancak son yıllarda H.İnfluenza giderek daha çok vakada görülmektedir (1).

Ortiz-Ibarra ve arkadaşlarının 1992 yılında yayınladıkları makalesinde 6 yıl içinde 560 septisemili yenidoğanların içinde 1 tane sistemik S.pneumoniae enfeksiyonu tespit edilmiştir. 32.2 gestasyonel haftalık kız olgunun annesinde koryoamniyonit saptanmıştır. Bu hasta erken başlangıçlı sepsisli olarak değerlendirilmiş ve 12 saat yaşadktan sonra eks olmuş. Hemokültüründe S.pneumoniae üremiş. Bizim olgumuzda da hem kan kültüründe hem de BOS kültüründe S.pneumoniae üretilmiştir BOS gram boyamasında gr(+) diplokoklar görülmüştür (4). Hughes ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınladıkları olguda 34 yaşındaki annenin normal gebelik sonucunda 37 gestasyonel haftalık olarak doğan kız bebeğin S.pneumonia bakteriyemisi gelişmiş ve tedaviyle tam olarak iyileşmiştir. Annede eş zamanlı olarak aynı organizmayla bakteriyemi gelişmiş ve septik şoktan

kaybedilmiştir(5). Balliu Badia ve arkadaşları 1992 yılındaki yayınlarında 1 tanesi menenjit ile birlikte 2 erken başlangıçlı sepsisi yenidoğanın hem kendilerinde hem de annelerinde kültürde S.pneumonia tespit edildiğini bildirmiş, bir olguda amniorexis diğerinde ise amniotik sıvıda mekonyum saptanmıştı. Klinik bulgu olarak ateş ve respiratuvar distres bulunmuş. Bir olguda lökopeni tespit edilirken diğer olguda ise akciğer grafisi anormal olarak değerlendirilmiş. Bu iki olguda sekelsiz olarak iyileşmiştir (6).

Nallusamy'nin 1998 yılında yayınladığı olgusunda 2 erken başlangıçlı pnömokok sepsisinde doğumda sepsis bulgusu saptanmamasına rağmen sonrasında ciddi sepsis bulgularıyla karşılaşmıştır. Her iki olguda da annede vajinal taşıyıcılık saptanmamış ve perinatal faktörler suçlu bulunmuştur. Vajinal taşıyıcılık nadir olmakla birlikte GBS'lara göre invazif hastalık yapma riski daha fazladır. Bizim olgumuzda da annede vajinal taşıyıcılık saptanmamıştır, evde doğum öyküsü ve erken membran rüptürü gibi risk faktörlerinin suçlu olabileceği düşünülmüştür (7). Yenidoğan menenjitinin akut komplikasyonları ventrikülit ve beyin apsesidir. Neonatal menenjitte geç dönemde %30-50 oranında işitme kaybı, motor bozukluk, anormal konuşma, hidrosefali, mental retardasyon ve körlük gibi nörolojik sekeler görülebilir. Bizim vakamız 9 ay boyunca takip edildi. Herhangi bir komplikasyona rastlanmadı (1,2,3).

Johnsson H.ve arkadaşlarının 1994 yılında yaptıkları çalışmada yenidoğan pnömokok sepsis oranı 3.6/100.000 bulunmuştur. Yenidoğan sepsisleri içindeki pnömokok oranı ise % 0.9-1.3 olarak bulunmuştur (8).S.pneumoniae yenidoğanlarda ciddi hastalık yapar. Özellikle erken başlangıçlı sepsisin nadir sebeplerinden biri olmasına karşın diğer sepsis etkenlerine göre daha fatal seyredir. Vajinal taşıyıcılık bir risk faktörü olmasına rağmen her olguda tespit edilememiştir. S.pneumonia yenidoğanda erken başlangıçlı sepsisin nadir rastlanan bir etkeni olması ve fatal seyretmesi nedeniyle prematüre doğumlar, 18 saati geçen membran rüptür zamanı, intrapartum ateş, uterus hassasiyeti, pis kokulu akıntı veya suların kokulu gelmesi gibi durumlarda etken olarak düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ovah F., Bakteriyel infeksiyonlar. Neonatoloji. Ed. Dağoğlu Türkan. İstanbul, Nobel, 2000: 657-75.
2. Samuel P. Gotoff, Neonatal Sepsis and Meningitis, Nelson Textbook of Pediatrics. Eds. Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Ann M. Arvin. 15th ed, Philadelphia: WB Saunders Co, 1996:528-31.
3. Çoban A., Yenidoğan enfeksiyonları. Pediatri Ed.Neyzi Olcay, Ertuğrul Türkan. 3.Baskı. 1. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2002:431-43
4. Ortiz-Ibarra Fj, Riega-Carnero RE, Posadas-Lopez A, Arredondo-Garcia JL. Systemic neonatal infection by streptococcus pneumoniae, a case report. Bol Med Hasp Infant Mex 1992 ; 49 (12) : 856-60
5. Hughes BR, Mercer JL, Gosbel LB. Neonatal pneumococcal sepsis in association with fatal maternal pneumococcal sepsis. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2001 Nov ; 41 (4) : 457-8
6. Balliu BPR, Reina Prieto J, Armillas Oliveros JC, Moreno Galdo A, Borrell Sole N, Simonet Salas JM. Neonatal sepsis caused by streptococcus pneumoniae, report of two cases. An Esp Pediatr 1992 Feb ; 36 (2) : 145-7
7. Nallusamy R. Fatal early-onset neonatal sepsis due to streptococcus pneumoniae. Med J Malaysia 1998 ; 53 (4) : 442-5
8. Johnsson H, Ewald U. The incidence of neonatal pneumococcal septicemia in Sweden 1991-92. the result of a national survey. Ups J Med Sci 1994; 99 (2) : 161-5

Renal Agenezinin Eşlik Ettiği Diabetik Anne Bebeği Olgusu

*Murat ASLAN, **Feyaz GÜVEN, * Arzu YAŞAROĞLU ERKUM,

*Emine KAVAS; ***Aysu SAY

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

*Uzman Dr. ; ** Klinik Şef Muavini ; *** Klinik Şefi Doç. Dr.

Yazışma Adresi: Murat Aslan, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğunbakım Servisi ÜSKÜDAR/ İST.

Tel:0216.391.06.80 (İç hat:1103-1134)

ÖZET

Bir olgu nedeniyle diabetik anne çocuklarında olabilecek konjenital kalp hastalıklarının ve sessiz seyredabilen renal anomalileri tartışıldı.

Anahtar kelimeler: Diabetik anne çocuğu, renal agenezi

SUMMARY

A case report: The infant of diabetic mother with renal agenesis

With this case, the importance of diabetic mothers symptom free congenital heart defects and renal that can be seen in infants were discussed.

Key words: Infant of diabetic mother, renal agenesis

GİRİŞ

Diabetik anne çocukları (DAÇ); prenatal incelemeler ve postnatal yüksek doğum kiloları, tipik yüz görünümü ile tanınabilir. Makrozomi, perinatal asfiksi, metabolik problemler, solunum sıkıntısı, konjenital malformasyonlar gibi bir çok problem doğumda veya izlem sırasında tespit edilebilir (1). DAÇ.'larındaki konjenital malformasyonlar çeşitlilik gösterebilir. En sık görüleni doğumsal kalp hastalıklarıdır(2). Diabetik anne çocuklarına spesifik olan anomali ise sakral disgenezidir (2). Konjenital anomalilerin birçoğu doğumda tespit edilebilirken, doğumsal kalp hastalığı gibi bazı anomaliler doğumda belirsiz olup, izleyen günlerde çeşitli derecelerde belirti verebilir veya renal anomalilerin bir kısmı gibi belirtisiz seyredebilir. Diabetik anne çocuğunda ilk muayenede tespit edilebilen manifest konjenital anomalilerin yanı sıra, takipte ortaya çıkabilen veya sessiz seyredabilen konjenital anomalilerin önemini belirtmek amacıyla bu olguyu sunmayı uygun bulduk.

OLGU

Gestasyonel diabet nedeniyle gebeliğinde insülin kullanmış, gravida 7,

parite 3, 40 yaşındaki annenin, term olarak 3350 gr. doğan bebeğinin, 1. dakika APGAR'ı 9, 5. dakika APGAR'ı 10 idi. Hasta, fizik muayene bulgularının normal olmasına karşın, anamnezde gestasyonel diabet ve insülin kullanımı olması nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitemizde izlendi. O2 tedavisi almayan, oral olarak anne sütü ile beslenen hastanın, kan glukoz değerleri tüm ölçümlerde normal sınırlarda idi. Hematolojik ve biyokimyasal bir patoloji saptanmadı. Yatışının 2. gününde fizik muayenede, mezokardiyak odakta 2/6 şiddetinde sistolik üfürümü beliren hastanın yapılan ekokardiografi sonucunda; biküspit aort kapağı, hafif valvüler aort stenozu, patent duktus arteriyozus (PDA) tespit edildi. Olası konjenital üriner sistem anomalilerini saptamak amacı ile yapılan batin ultrasonografisinde, sol böbreğin görülmemesi üzerine, statik böbrek sintigrafisinde sol böbrek agenezisi tespit edildi.

TARTIŞMA

Tüm gebeliklerin %2-4'ünde daha önceden diabet tanısı bulunduğu, %1-5'inde ise gestasyonel diabet geliştiği tahmin edilmektedir (2).

Diabetik anne çocuklarının %60'a yakınının makrozomik, %40'a yakınının normal doğum kilosunda, az bir kısmının da gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlıklı olduğu görülür. Makrozomi, doğum sırasında zorluklara, travmalara, perinatal asfiksiye neden olabilir. Plasental glikoz desteğinin kesilmesi, hiperinsülinizm, intrauterin etki nedeniyle azalan katekolamin cevabı sonucu oluşan hipoglisemi ve hipoparatiroidiye bağlanan hipokalsemi, diabetik anne çocuklarının en önemli metabolik problemlerindedir. Hiperinsülinizmin neden olduğu kalitatif ve kantitatif sūrfaktan eksikliği, respiratuar distres sendromunun DAÇ'da daha sık görülmesine yol açar. Eritropoetin konsantrasyonunun, insülin konsantrasyonuna paralellik göstermesi sonucu, polisitemi ve hiperviskosite sendromu riski DAÇ'da artmıştır. Gerek polisitemi gerekse karaciğer enzimlerindeki matürasyon eksikliğine bağlı olarak hiperbilirubinemi de DAÇ'da sık olarak karşımıza çıkan bir problemdir (2). Ancak hastamızda bu sayılan klinik ve biyokimyasal patolojiler tespit edilmedi.

DAÇ'da konjenital malformasyonlar, diabetik olmayan anne bebeklerine göre iki-üç kat fazla görülmektedir (3). Tüm DAÇ'da ise konjenital malformasyon oranı %5-17 arasındadır (2). DAÇ'daki mortalite nedenleri arasında %50 oranında konjenital malformasyonlar yer almaktadır. Oluşan bu embriyopatinin nedeni olarak, özellikle 7. gestasyon haftasından önce oluşan hiperglisemi atakları sorumlu tutulmaktadır. Bir çok çalışma gebelik öncesi ve organogenez sırasındaki anne kan glukoz düzeyi kontrolünün, konjenital anomalileri azalttığını göstermiştir(4,5).

DAÇ'da en sık görülen anomaliler, kardiyak anomalilerdir. Asimetrik septal hipertrofi ve/veya miyokart hipertrofisi olguların %25-30'da görülebilir ve altı ay içinde kendiliğinden düzelir. Görülebilen diğer major kardiyak anomaliler arasında VSD, ASD, pulmoner stenoz, aort koartasyonu sayılabilir(1). Bu lezyonlar bazen ilk günlerde belirti vermeyebileceği gibi,

bebeklerde ani kötüleşmeye hatta ölüme yol açabilirler. Bizim hastamızda ise 2. günde beliren 2/6 sistolik üfürüm nedeniyle yapılan ekokardiografide biküspit aort kapağı, aortun hafif valvüler stenozu ve PDA tespit edildi. Birçok çalışmada da, diabetik annelerin bebeklerinde, kardiyak, renal ve ekstremitelerde anomalilerinin birlikteliği vurgulanmaktadır (6). DAÇ için en spesifik anomali sakral disgenesidir (2).

Bununla birlikte femur agenezi, hipoplazisi de bulunabilir. İlave olarak skolyoz, hemivertebral, spina bifida, meningosel, imperfore anüs, mesane ekstrofisi, hipospadias, çeşitli böbrek anomalileri saptanabilir. Hastamızda sol renal agenezi dışında sayılan bu anomalilere de rastlanmamıştır. Bazı çalışmalar, DAÇ'daki renal agenezi vakaları ile DiGeorge anomalisi (timus hipoplazisi, anormal yüz şekli, hipoparatiroidi, konjenital kalp hastalığı) birlikteliğini vurgulamışlardır (7,8). Nowak RW, Robinson HB'nin çalışmasında, insülin bağımlı diabetes mellitus (IDDM) hastası annelerin, üç DiGeorge anomalili bebeğinde bilateral renal agenezi tespit etmişler(7). Bir olguda ek olarak hemivertebral bulunmuştur. Wilson TA, Blether SL'nin çalışmasında ise, IDDM'lu annenin iki DiGeorge anomalili bebeğinde unilateral renal agenezi saptamışlardır (8).

Sonuç olarak, ister gestasyonel ister pregestasyonel olsun, bebeğe olan etkileri nedeniyle maternal diabetes mellitusun tanınması önemlidir. Tanı konulan diabetik annede özellikle konsepsyondan bir ay önce ve üç ay sonra maternal normoglisemi sağlanarak birçok patolojinin oluşumu önlenir. Fetus HemoglobinA1c, intrauterin US, EKO, biofizik profil gibi tetkikler ile izlenebilmektedir. Prenatal izlem kadar postnatal takip bu bebeklerde önemlidir; böylece sessiz seyredilen patolojileri açığa çıkararak bebeğin yaşam seviyesi iyileştirilebilir.

KAYNAKLAR

1. *Infants of Diabetic Mothers*; In: Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Ann M. Arvin; *Nelson Textbook of pediatrics*- 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996;510-11
2. T.Dağoğlu; *Neonatoloji; Diabetik Anne Çocuğu; Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2000; 651-656*
3. Mills JL.; *Malformations in infants of diabetic mothers.*; *Teratology*; 1982;25;385-394
4. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD; *Preconception care of diabetes*; *JAMA* 1991; 265:731-736
5. *Pregnancy outcomes in the diabetes control and complications trial*; *Am J Obstet Gynecol*; 1996;174:1343-1353
6. Lynch S. Wright C.; *Sirenomelia, limb reduction defects, cardiovascular malformation, renal agenesis in an infant born to a diabetic mother*; *Clin. Dysmorphol.*; 1997; 6(1):75-80
7. Novak RV, Robinson HB; *Coincident Digeorge anomaly and renal agenesis and its relation to maternal diabetes*; *Am J. Med. Geret* 1994 ; 50(4):311-2
8. Wilson TA, Blethen SL.; *Digeorge anomaly with renal agenesis in infants of mothers with diabetes*; *Am J. Med. Geret*; 1993; 15;47(7):1078-82

KONU İNDEKSİ

KONULAR	YIL	CİLT	SAYI	SAYFA
Adenomyosis	2003	34	4	15-18 181-190; 230-
Adneksal kitleler	2003	34	1 (Özel Sayı)	234
Adneksal lezyonlarda CT ve MRI	2003	34	1 (Özel Sayı)	105-124
Akut yağlı karaciğer	2003	34	1	1-6
Androjen seviyeleri	2003	34	2	25-30
Antenatal kortikosteroid	2003	34	1	47-54
ASC - H	2003	34	4	5-8
ASC - US	2003	34	4	5-8
Benign neoplastik over tümörleri	2003	34	1 (Özel Sayı)	83-88
Bernard-Soulier Sendromu	2003	34	2	31-34
Borderline over tümörleri	2003	34	1 (Özel Sayı)	145-150
Broad ligament tümörleri	2003	34	3	17-20
Diabetik anne çocuğu	2003	34	4	41-43
Ekstrauterin malignensi	2003	34	4	23-26
Ektopik gebelik	2003	34	1	39-46
Endometrial hiperplazi	2003	34	3	5-8
Endometrial karsinom	2003	34	4	15-18
Endometrioma ve yönetimi	2003	34	1 (Özel Sayı)	25-28
Endometriosis	2003	34	1 (Özel Sayı)	21-24
Endometriozis	2003	34	2	31-34
Epitelial over kanseri	2003	34	1 (Özel Sayı)	191-229
Erken doğum	2003	34	1	13-18
Erken doğum eylemi	2003	34	3	13-16
Erken membran rüptürü	2003	34	3	13-16
Familial jinekolojik kanserler	2003	34	1 (Özel Sayı)	151-180
Ferritin	2003	34	3	13-16
Fetal distres	2003	34	2	7-12
Fetal maturation	2003	34	1	47-54
Fetus	2003	34	2	43-51
Gametogenezin moleküler biyolojisi	2003	34	1 (Özel Sayı)	15-20
Gebelik	2003	34	1	7-12
Gebelik ve adneksal kitleler	2003	34	1 (Özel Sayı)	230-234
Gonadotropinler	2003	34	1 (Özel Sayı)	29-38
HELLP sendromu	2003	34	2	13-18
Hidrosel	2003	34	3	41-42
HPV tiplmesi	2003	34	4	31-36
HSIL	2003	34	4	5-8
Human papilloma virus	2003	34	4	31-36
İndometasin	2003	34	3	1-4
İniensefali	2003	34	3	37-40
Kanama zamanı	2003	34	4	1-4
Karsinoid tümör	2003	34	3	25-28
Kesintisiz kombine hormon replasmanı	2003	34	1	27-32
Kesintisiz kombine hormon replasmanı	2003	34	1	27-32
Kistik Struma ovarii	2003	34	1	43-46
Klomifen sitrat	2003	34	1 (Özel Sayı)	29-37
Kornual gebelik	2003	34	3	21-24
Kortikosteroid	2003	34	2	13-18
Krukenberg tümörü	2003	34	4	27-31
Leiomyom	2003	34	4	19-22
Leiomyosarkom	2003	34	3	17-20
Leiomyosarkom	2003	34	4	19-22
Magnesium sülfat	2003	34	4	1-4

Menopoz	2003	34	2	1-6
Metastaz	2003	34	4	23-26
Mortalite	2003	34	2	19-24
Myoinvazyon	2003	34	4	15-18
Neonatal sonuç	2003	34	1	13-18
Ovarian hiperstimulasyon	2003	34	1 (Özel Sayı)	39-44
Ovaryum gelişimi	2003	34	1 (Özel Sayı)	3-4
Over	2003	34	3	25-28
Over	2003	34	1	39-46
Over fizyolojisi	2003	34	1 (Özel Sayı)	5-14
Over frozınları	2003	34	1 (Özel Sayı)	141-144
Over kanseri	2003	34	1 (Özel Sayı)	89-94
Over kanseri	2003	34	1 (Özel Sayı)	95-104
Over rezervi	2003	34	1 (Özel Sayı)	67-74
Over tümörü	2003	34	2	35-38
Overin enfeksiyon hastalıkları	2003	34	1 (Özel Sayı)	75-82
Overin epitelial kanserleri	2003	34	1 (Özel Sayı)	125-140
Östrojen reseptörü	2003	34	4	19-22
Östrojen reseptörü	2003	34	3	5-8
PAP smear	2003	34	1	7-12
Perinatal sonuç	2003	34	1	1-6
Polikistik over sendromu	2003	34	1 (Özel Sayı)	45-50
Preeklampsi	2003	34	4	1-4
Preeklampsi	2003	34	2	25-30
Prematür over yetmezliği	2003	34	1 (Özel Sayı)	55-58
Prematür over yetmezliği	2003	34	1 (Özel Sayı)	59-66
Proflaktik oofektomi	2003	34	1 (Özel Sayı)	151-180
Progesteron reseptörü	2003	34	3	5-8
Progesteron reseptörü	2003	34	4	19-22
Puerperium	2003	34	2	35-38
Renal agenezi	2003	34	4	41-43
Serviks kanseri	2003	34	4	31-36
Sezaryen	2003	34	3	1-4
Sezaryen	2003	34	2	7-12
Sezaryen seksiyö	2003	34	4	9-13
Sezaryen seksiyö	2003	34	4	9-13
Sezaryen seksiyö	2003	34	4	9-13
Smear	2003	34	4	5-8
Smear	2003	34	4	23-26
Soya isoflavon	2003	34	2	1-6
Streptococcus pneumonia	2003	34	4	37-40
Struma ovarii	2003	34	1	43-46
Tekrarlayan gebelik kaybı	2003	34	3	29-36
Transvaginal ultrasonografi	2003	34	1	33-38
Transvaginal ultrasonografi	2003	34	1	33-38
Transvaginal ultrasonografi	2003	34	1	33-38
Tubal sterilizasyon	2003	34	2	19-24
Uterus rüptürü	2003	34	2	39-40
Ürik asit	2003	34	1	19-26
Ürik asit	2003	34	1	19-26
Yara iyileşmes	2003	34	2	43-51
Yenidoğan sepsisi	2003	34	4	37-40
Yüzyıl önce Zeynep Kamil	2003	34	1 (Özel Sayı)	1-2

YAZAR İNDEKSİ

YAZARLAR	YIL	CİLT	SAYI	SAYFA
Ağzıkuru T	2003	34	4	37-40
Aker F	2003	34	1	43-46
Akın Y	2003	34	4	37-40
Akman E	2003	34	2	35-38
Aköz İ	2003	34	3	1-4
Aksoy F	2003	34	4	37-40
Akyüz Ü	2003	34	3	37-40
Albayram F	2003	34	4	1-4
Alizade H	2003	34	3	41-42
Alkan A	2003	34	2	7-12
Alp SS	2003	34	4	1-4
Alpay Z	2003	34	1 (Özel Sayı)	67-74
Altınok T	2003	34	1 (Özel Sayı)	15-20
Altintepe G	2003	34	1	7-12
Altuntaş L	2003	34	1	19-26
Api M	2003	34	1 (Özel Sayı)	75-82
Arbak S	2003	34	1 (Özel Sayı)	3-4
Arslan S	2003	34	1	1-6
Aslan M	2003	34	4	41-43
Attar E	2003	34	1 (Özel Sayı)	21-24
Ayhan A	2003	34	1 (Özel Sayı)	191-229
Aytaçlar S	2003	34	1 (Özel Sayı)	105-124
Ayvacı H	2003	34	1	27-32
Ayvacı H	2003	34	3	13-16
Balta O	2003	34	4	9-13
Barışık NÖ	2003	34	1	39-46
Başaran A	2003	34	1 (Özel Sayı)	191-229
Başgül A	2003	34	1	47-54
Başgül A	2003	34	3	29-36
Baştürk Ş	2003	34	1	19-26
Belhan A	2003	34	2	19-24
Berkman S	2003	34	1 (Özel Sayı)	125-140
Bozdağ H	2003	34	1	13-18
Bozdağ H	2003	34	1	27-32
Bozdağ H	2003	34	2	1-6
Bozdağ H	2003	34	3	1-4
Bozdağ H	2003	34	3	13-16
Budak E	2003	34	1 (Özel Sayı)	181-190
Celayir AC	2003	34	3	41-42
Cesur S	2003	34	4	23-26
Çağdaş A	2003	34	1 (Özel Sayı)	181-190
Çakar Y	2003	34	4	9-13
Çam Ç	2003	34	1	39-46
Çam M	2003	34	1	39-46
Çetiner H	2003	34	3	5-8
Çetiner H	2003	34	3	9-12
Çetiner H	2003	34	3	17-20
Çetiner H	2003	34	4	5-8
Çetiner H	2003	34	4	15-18
Çetiner H	2003	34	4	19-22
Çiçek N	2003	34	4	37-40
Çilesiz P	2003	34	1	33-38
Çorakçı A	2003	34	2	25-30
Dayıcioğlu V	2003	34	1	7-12

Dayıcioğlu V	2003	34	1 (Özel Sayı)	151-180
Dayıcioğlu V	2003	34	1 (Özel Sayı)	151-180
Dayıcioğlu V	2003	34	4	27-31
Delikara MN	2003	34	1	33-38
Demirci E	2003	34	1	33-38
Demirdöven G	2003	34	4	1-4
Devranoğlu B	2003	34	2	13-18
Eren S	2003	34	1	13-18
Eren S	2003	34	1 (Özel Sayı)	95-104
Eren S	2003	34	2	1-6
Eren S	2003	34	3	1-4
Eren S	2003	34	3	13-16
Eren S	2003	34	4	9-13
Eren S	2003	34	4	15-18
Eren S	2003	34	4	19-22
Ergun B	2003	34	1 (Özel Sayı)	45-50
erkum AY	2003	34	4	41-43
Ertekin AA	2003	34	4	31-36
Ertekin K	2003	34	1	13-18
Ertekin K	2003	34	1	27-32
Ertekin K	2003	34	2	1-6
Ertekin K	2003	34	3	13-16
Eser SK	2003	34	4	1-4
Etker Ş	2003	34	1 (Özel Sayı)	1-2
Fıçıcıoğlu C	2003	34	1 (Özel Sayı)	67-74
Gedikbaşı A	2003	34	3	21-24
Gezer A	2003	34	1 (Özel Sayı)	15-20
Gezer A	2003	34	1 (Özel Sayı)	145-150
Gökarslan H	2003	34	1	47-54
Gökarslan H	2003	34	3	29-36
Göynüner G	2003	34	1 (Özel Sayı)	59-66
Gül A	2003	34	2	19-24
Gül AE	2003	34	3	25-28
Gürbüz A	2003	34	3	5-8
Gürbüz A	2003	34	3	9-12
Gürbüz A	2003	34	3	21-24
Gürbüz A	2003	34	4	5-8
Gürbüz A	2003	34	4	19-22
Gürbüz A	2003	34	4	23-26
Gürbüz B	2003	34	1	27-32
Gürbüz B	2003	34	4	9-13
Gürsoy RH	2003	34	2	19-24
Güven F	2003	34	3	37-40
Güven F	2003	34	4	41-43
Güzin K	2003	34	2	39-40
Hassa H	2003	34	1 (Özel Sayı)	5-14
Kamacı M	2003	34	2	19-24
Kamacı M	2003	34	2	35-38
Karadayı N	2003	34	3	25-28
Karadeniz L	2003	34	3	37-40
Karageyim Y	2003	34	1	39-46
Karaman Y	2003	34	1 (Özel Sayı)	181-190
Karateke A	2003	34	1	19-26
Karateke A	2003	34	1	43-46
Karateke A	2003	34	3	17-20
Karateke A	2003	34	3	21-24
Karateke A	2003	34	4	5-8
Karateke A	2003	34	4	15-18

Karateke A	2003	34	4	23-26
Kars B	2003	34	1	39-46
Kars B	2003	34	3	25-28
Kartal V	2003	34	4	37-40
Kavak ZN	2003	34	1	47-54
Kavak ZN	2003	34	3	29-36
Kavas E	2003	34	4	41-43
Kepkep K	2003	34	2	39-40
Kır G	2003	34	1	43-46
Kır G	2003	34	1 (Özel Sayı)	141-144
Kır G	2003	34	3	5-8
Kır G	2003	34	3	9-12
Kır G	2003	34	3	17-20
Kır G	2003	34	4	5-8
Kır G	2003	34	4	15-18
Kır G	2003	34	4	19-22
Kır G	2003	34	4	23-26
Kır G	2003	34	4	27-31
Kireççi A	2003	34	2	39-40
Koç Ö	2003	34	1	1-6
Koç Ü	2003	34	1	1-6
Köse D	2003	34	2	7-12
Köse D	2003	34	4	9-13
Köse G	2003	34	1 (Özel Sayı)	75-82
Kösebay D	2003	34	1 (Özel Sayı)	145-150
Kutlu T	2003	34	1	13-18
Kutlu T	2003	34	3	1-4
Kuyumcuoğlu U	2003	34	1 (Özel Sayı)	89-94
Maral H	2003	34	2	25-30
Mengüllüoğlu M	2003	34	4	27-31
Meşeci E	2003	34	4	1-4
Naki M	2003	34	4	1-4
Oral E	2003	34	1 (Özel Sayı)	59-66
Oral M	2003	34	3	41-42
Oral Ö	2003	34	1 (Özel Sayı)	25-28
Oral Ö	2003	34	2	7-12
Orhon E	2003	34	1 (Özel Sayı)	29-37
Orhon E	2003	34	1 (Özel Sayı)	29-38
Özdemir N	2003	34	3	25-28
Özden M	2003	34	2	25-30
Özden S	2003	34	1	33-38
Özden S	2003	34	1 (Özel Sayı)	230-234
Özden S	2003	34	1 (Özel Sayı)	230-234
Özden S	2003	34	4	27-31
Özeren S	2003	34	2	25-30
Özkaya Ü	2003	34	2	31-34
Öztürk G	2003	34	1	13-18
Peker H	2003	34	1	19-26
Peker H	2003	34	3	21-24
Pekin O	2003	34	2	13-18
Pekin O	2003	34	3	1-4
Pekin T	2003	34	2	13-18
Sadıkoglu S	2003	34	4	37-40
Say A	2003	34	3	37-40
Say A	2003	34	4	41-43
Serdaroglu H	2003	34	1 (Özel Sayı)	39-44
Sezer H	2003	34	1 (Özel Sayı)	51-54
Sezer H	2003	34	3	13-16

Sofuoğlu K	2003	34	1	33-38
Sözübir S	2003	34	2	43-51
Süer N	2003	34	4	1-4
Tandoğan B	2003	34	4	27-31
Tilki M	2003	34	4	27-31
Tuğrul S	2003	34	2	7-12
Tunçay G	2003	34	1	1-6
Tunçay YA	2003	34	2	39-40
Turan C	2003	34	1	39-46
Turan C	2003	34	1 (Özel Sayı)	55-58
Türköz E	2003	34	2	31-34
Usta S	2003	34	1	27-32
Usta SS	2003	34	3	1-4
Usta SS	2003	34	3	13-16
Uygur N	2003	34	3	37-40
Uzuner A	2003	34	1	47-54
Ünal O	2003	34	1	39-46
Vitrinel A	2003	34	4	37-40
Vural B	2003	34	2	31-34
Vural F	2003	34	2	31-34
Yaltı S	2003	34	1	7-12
Yaltı S	2003	34	1	27-32
Yaltı S	2003	34	4	9-13
Yergök YZ	2003	34	1 (Özel Sayı)	83-88
Yıldırım G	2003	34	1 (Özel Sayı)	230-234
Yıldırım G	2003	34	2	7-12
Yıldırım G	2003	34	4	9-13
Yıldız F	2003	34	3	37-40
Yılmaz MS	2003	34	3	25-28
Yılmaz U	2003	34	1	19-26
Yılmaz U	2003	34	2	7-12
Yücel N	2003	34	2	39-40
Yücesoy G	2003	34	2	25-30
Yücesoy İ	2003	34	2	25-30
Yücesoy İ	2003	34	2	31-34
Yücesoy Y	2003	34	2	31-34
Zati A	2003	34	1	19-26