

ZEYNEP KAMİL

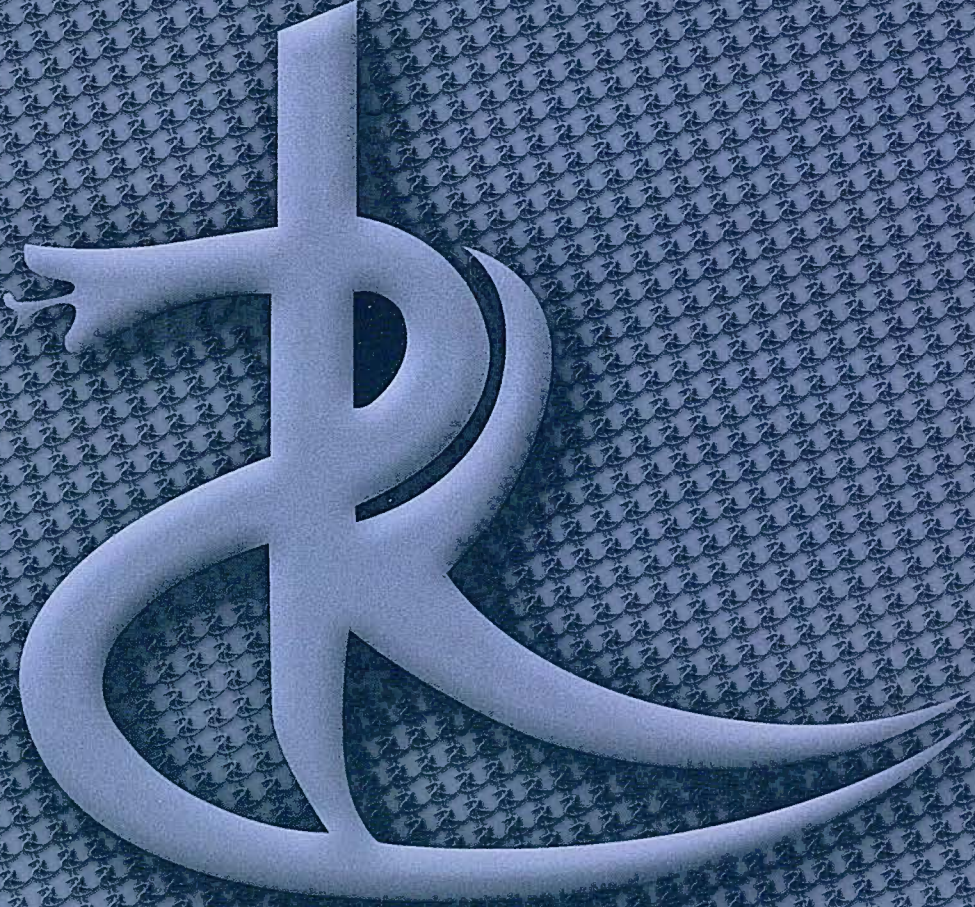
Cilt: 39 Sayı: 4 Yıl: 2008

www.zeynepkamil.gov.tr

ISSN:1300-7971

TIP BÜLTENİ

Obstetrik Ve Jinekoloji
Pediatri Ve Pediatrik Cerrahi Klinikleri



Editör
Doç. Dr. Aysenur Celayir

Yard. Editör ve Dergi Sekreteri
Op. Dr. Selcuk Ayas

Clinics of Obstetrics And Gynecology, Pediatrics And Pediatric Surgery



TÜBİTAK

Zeynep Kamil Tıp Bülteni
Tübitak Türk Tıp Dizini'ne Dahildir

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

ZEYNEP KAMİL TIP BÜLTENİ

Obstetrik Ve Jinekoloji, Pediatri Ve Pediatric Cerrahi Klinikleri

ZEYNEP KAMİL MEDICAL BULLETIN

Clinics of Obstetrics And Gynecology, Pediatric And Pediatric Surgery

YIL:2008

CİLT:39

SAYI:4

ISSN:1300-7971

EDİTÖR

Doç. Dr. Ayşenur Celayir

YARDIMCI EDİTÖR VE SEKRETER

Op. Dr. Selçuk Ayas

YAYIN KURULU

Doç.Dr.Abdulkadir Bozayut
Op.Dr.Sadiye Eren
Op.Dr.Mehmet Uludoğan

Doç.Dr.Ayşenur Celayir
Prof.Dr.Ateş Karateke
Uz.Dr.Feyza Yıldız

Op.Dr.Vedat Dayıcioğlu
Prof.Dr.Fahri Ovalı

Doç.Dr.Aktuğ Ertekin
Doç.Dr.Aysu Say

BİLİMSEL KURUL

Maternal&Fetal Tıp

Op.Dr.Yavuz Tahsin Ayanoglu
Prof.Dr.İskender Baser
Prof.Dr.Sinan Beksac
Prof.Dr.Nejat Ceyhan
Op.Dr.Yavuz Ceylan
Prof.Dr.Hayri Ermiş
Doç.Dr.Ayşe Gürbüz
Op.Dr.Recep Has
Prof.Dr.Zehra Kavak
Op.Dr.Melahat Kesim
Prof.Dr.Rıza Madazlı
Prof.Dr.Tamer Mungan
Prof.Dr.Vildan Ocak
Doç.Dr.Baha Oral
Prof.Dr.Selçuk Özden
Doç.Dr.Necdet Süer
Doç.Dr.Zeki Şahinoğlu
Prof.Dr.Seyfettin Uludağ
Op.Dr.Fehmi Yazıcioğlu
Doç.Dr.Neşe Yücel
Prof.Dr.Atıl Yüksel

İnfertilite&Endokrinoloji

Doç.Dr.Renan Gülhan Aktaş
Prof.Dr.Tarık Altınok
Prof.Dr.Erkut Attar
Doç.Dr.Ali Baloğlu
Prof.Dr.Faruk Buyru
Op.Dr.Ahmet Çetin
Doç.Dr.Ramazan Dansuk
Prof.Dr.Fatih Durmuşoğlu
Op.Dr.İnci Davas Erşen
Prof.Dr.Erdoğan Ertüngealp
Prof.Dr.Timur Gürgan
Prof.Dr.Hikmet Hassa
Doç.Dr.A.Zeki Işık

Prof.Dr.Mehmet İdil
Doç.Dr.Engin Oral
Prof.Dr.Esat Orhon
Doç.Dr.Ferit Saraçoğlu
Doç.Dr.Kadir Savan
Prof.Dr.Hasan Serdaroğlu
Prof.Dr.Hakan Seyisoğlu
Op.Dr.Kenan Sofuoğlu
Prof.Dr.Sezai Şahmay
Prof.Dr.Başar Tekin
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
Doç.Dr.Serpil Bozkurt
Prof.Dr.Haldun Güner
Op.Dr.Göhkan Kılıç
Prof.Dr.Derin Kösebay
Prof.Dr.Umur Kuyumcuoğlu
Prof.Dr.Nil Molinas Mandel
Prof.Dr.Sinan Özalp
Prof.Dr.Demir Özbaşar
Prof.Dr.Sakıp Pekin
Doç.Dr.Orhan Ünal
Prof.Dr.İzzet Yücesoy
Ürojinekoloji
Prof.Dr.Fuat Demirci
Prof.Dr.İsmail Mete Dil
Prof.Dr.Bülent Tıraş
Prof.Dr.Önay Yalçın

Çocuk Hastalıkları

Prof.Dr.Betül Acunaş
Doç.Dr.Harika Alpay
Doç.Dr.Ömer Ceran
Prof.Dr.Salim Çalışkan
Doç.Dr.Feyzullah Çetinkaya
Dr.Sultan Kavucuoğlu
Prof.Dr.Ayşe Öner
Doç.Dr.Alp Özkan
Prof.Dr.Özer Pala
Prof.Dr.Nuran Salman
Doç.Dr.Nazan Sarper
Doç.Dr.Nedim Samancı
Doç.Dr.Gülnur Tokuç
Doç.Dr.Raif Üçsel
Doç.Dr.Emin Ünüvar
Doç.Dr.Ayşegül Ünüvar
Prof.Dr.Ayça Vitrinel
Prof.Dr.Nevin Yalman
Dr.Feyza Yıldız
Doç.Dr.Yüksel Yılmaz

Çocuk Cerrahisi

Doç.Dr.Latif Abbasoğlu
Prof.Dr.Ali Avanoğlu
Prof.Dr.Feza M.Akgür
Prof.Dr.Cenk Büyükünâl
Doç.Dr.Ayşenur Celayir
Prof.Dr.Sinan Celayir
Prof.Dr.Alaaddin Çelik
Prof.Dr.Salih Çetinkuruş
Prof.Dr.Nur Danişmend
Prof.Dr.Savaş Demirbilek
Doç.Dr.Haluk Emir
Op.Dr.Şeref Etker
Doç.Dr.Nurperi Gazioğlu
Doç.Dr.İrfan Karaca

Prof.Dr.Nizamettin Kılıç
Prof.Dr.Hüseyin Özbey
Op.Dr.Osman Pektaş
Doç.Dr.Serdar Sander
Prof.Dr.Yunus Söylet
Doç.Dr.Gonca Topuzlu Tekant
Op.Dr.Mehmet Yalçın
Patoloji
Doç.Dr.Erol Rüştü Bozkurt
Doç.Dr.Dilaver Demirel
Prof.Dr.Rıdvan İlhan
Dr.Nimet Karadayı
Doç.Dr.Gözde Kır
Prof.Dr.Sevgi Küllü
Prof.Dr.Nafî Oruç
Doç.Dr.Önder Peker
Prof.Dr.Sıtkı Tuzlalı
Doç.Dr.Ekrem Yavuz
Biyoistatistik
Doç.Dr.Nural Bekiroğlu

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

Her yıl üç ayda bir olmak üzere (Ocak-Nisan-Temmuz-Ekim) 4 sayı yayınlanır.

Sahibi ve Yazı İşleri Müdürü: Doç.Dr.Ayşenur Celayir

Adres: Zeynep Kamil Hastanesi, Üsküdar, İstanbul Tel: 0216-3910680 1561 (Kütüphane) Faks: 0216 3439251 www.zeynepkamil.gov.tr

Zeynep Kamil Tıp Bülteni' nde yayınlanan yazılar, resim şekil ve tablolar Bülten Yazı İşleri Müdürlüğü' nden izin alınmadan kısmen bir vasıta ile basılamaz ve çoğaltılamaz, ancak bilimsel amaçlarla kaynak göstermek kaydıyla alıntı yapılabilir. Dergimizde yayınlanan yazı şekil ve resimlerden yazarlar, ilan ve reklamlardan firmalar sorumludur.



TUBİTAK

ZEYNEP KAMİL TIP BÜLTENİ
TUBİTAK TÜRK TIP DİZİNİ' NE Dahildir

ZEYNEP KAMİL TIP BÜLTENİ MAKALE YAZIM KURALLARI

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

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

Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazılar **3 kopya** olarak gönderilmelidir. Yazı A4 beyaz dosya kağıdının tek tarafına 12 punto, 2 aralıklı ve kağıdın kenarlıklarından 2,5 cm. boşluk kalacak şekilde hazırlanmalıdır.

Her sayfa kağıdın üst kısmına gelecek şekilde numaralandırılmalıdır.

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

Klinik ve laboratuvar araştırma yazıları **10**, derlemeler **5**, olgu sunumları **3 sayfa**yı geçmemelidir. Çalışmalar internet üzerinden www.zeynepkamil.gov.tr adresi kullanılarak da gönderilebilir.

Etik kurallar

Yazıların etik kurallarına uygunluğu yazarın sorumluluğundadır.

İlaç kullanımı ile ilgili yeni doz ve endikasyon araştırmaları için "ilaç araştırmaları hakkındaki yönetmenlik" hükümlerine uygun olarak (29 Ocak 1993 tarih ve 21480 sayılı) **Yerel Etik Kurul** aracılığı ile T.C. Sağlık Bakanlığı' na başvuruda bulunulmuş ve gerekli izninin alınmış olması gereklidir.

İnsan üzerinde yapılacak ilaç araştırmaları Helsinki Deklarasyonu ve Tıbbi Deontoloji Tüzüğü' ne tam olarak uymalıdır.

Çalışma aktif katkısı olmayan kişilerin isimlerinin yazar listesinde yer almamasına özen gösterilmelidir. Dergi Yayın Kurulu gerekli görür ise çalışmada ismi bulunan yazarların çalışmaya hangi aşamada katkı sağladığı konusunda bilgi isteyebilir.

Başka kaynaklardan yapılan alıntılar kaynaklar bölümünde mutlaka belirtilmelidir. Resim ve şekil alıntıları için yazarın veya basımevinin yazılı izni olmalıdır.

Çalışmada isimleri yer alan her çalışmacı çalışmanın

bilimsel ve etik sorumluluğunu aldıklarına, çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığına dair imzalı belgeyi dergimize ulaştırmalıdır.

Daha önceden başka bir dergide yayınlanan veya yayınlanmak üzere değerlendirilmekte olan çalışmalar dergimize gönderilmemelidir. Dergimize gönderilen çalışma danışman raporlarının sonuçları yazara ulaştırılana kadar bir başka dergiye gönderilemez.

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): Özet, yazının tamamını anlatacak şekilde düzenlenmeli ve 200 kelimeyi geçmemelidir. Özet, meteryal ve metod, bulgular ve sonuç, anahtar kelimeler (objective, material and methods, results and conclusion, key words) bölümlerini içermelidir.

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

5) Gereç ve Yöntem: Çalışmada kullanılan gereç, klinik laboratuvar ve istatistik yöntemler belirtilir.

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

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

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

Kaynakların yazılım örnekleri:

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

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

***Kitaptan alınan bir bölüm için:** Thomas J. Garite.Premature rupture of membranes.In: Creasy RK,Resnik R., eds. Maternal-Fetal Medicine,1999:644-658.

9) 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: Konu ile ilgili çalışmacılarla editörün talebi olduğu zaman hazırlanır. Özel talep olmaksızın bu tip yazı gönderilmemelidir. Yazarların konu ile ilgili yurt içi veya yurt dışı dergilerde yayınlanmış çalışmalarının olması gereklidir. Derleme çalışması en son yenilikleri kapsmalı ve konu ile ilgili tecrübe ve araştırmaları olan yazarlarca tecrübelerine dayalı olarak yazılmalıdır.

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:

Op.Dr.Selçuk Ayas
Zeynep Kamil Tıp Bülteni
Jinekoloji-Obstetrik-Pediyatri Klinikleri
Zeynep Kamil Hastanesi Kütüphanesi,
Üsküdar, İstanbul

İnternet aracılığı ile başvuru adresi:

www.zeynepkamil.gov.tr.
Tel: 02163910680 / 1565

ZEYNEP KAMİL TIP BÜLTENİ

Jinekoloji&Obstetrik&Pediatri Klinikleri

KONTROL FORMU

Gönderilen yazı ön sayfa, özet (Türkçe ve İngilizce), metin, tartışma, sonuç, kaynaklar, tablolar, şekiller ve altyazıların herbiri A4 kağıtlarda olacak şekilde 3 kopya olarak (herbiri ayrı naylon poşet içinde ve zımba ataç kullanılmadan) gönderildi.

Yazınız A4 beyaz dosya kağıdının tek tarafına, 11 punto 2 aralıklı ve kağıdın kenarından 2.5 cm. boşluk kalacak şekilde hazırlandı.

Olgu Sunumu olan yazımızda metaryal ve metod, bulgular bölümü yerine olgu sunumu yapıldı.

Disket Kaydı:

Çalışmayı içeren 1 adet floppy disk gönderildi.

Disket 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 Klinikleri' nde yayımlandıktan sonra yazı ile ilgili tüm haklarımızı Zeynep Kamil Ana Çocuk Koruma Derneği' ne 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 yurtiçi ve yurt dışında yayınlanan başka bir dergiye göndermeyeceğiz.

Aşağıda adı ve imzası yer alan yazarlar, yazı ile ilgili ter türlü etik ve bilimsel sorumluluğu kabul ediyoruz.

Yazar adı

İmza

Tarih

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

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

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

İÇİNDEKİLER

A- OBSTETRİK VE JİNEKOLOJİ KLİNİKLERİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR

1-) Benign Görünümlü Over Kistlerinde Abdominal Sonografi ile Kist Aspirasyonu
Özgür Dundar, Kemal Yıldız, Levent Tütüncü, Ercüment Müngen, Vedat Atay, Aktuğ Ertekin.
(153-160)

2-) Doğal ve Cerrahi Menopoz Olgularındaki Hormonal Değişimin Kemik Döngüsüne Etkisi
Berna Haliloğlu, Fehime Benli Aksungar, Aygen Çelik, Erdin İlder, Figen Temelli Akın, Ümit
Özekici. (161-165)

3-) Postmenopozal Semptomatik ve Asemptomatik Olgularda Uterin Arter Doppler İndeks,
Endometrial Kalınlık ve Histopatolojik Bulguların Karşılaştırılması. Barış Mülayim, Zeki
Şahinoğlu, Sema Mülayim, Habibe Ayvacı, Umur Kuyumcuoğlu. (167-173)

4-) Normal Gelişimini Tamamlamış İnsan Plasentasında CD31, HCG ve Estrojene Spesifik
Reseptörlerin İmmunohistokimyasal Yöntemlerle Gösterilmesi. Ranan Gulhan Aktas, Aynure
Oztekin, Ulku Bayar, Coskun Oztekin. (175-180)

5-) Aynı Hastalarda Altı Aylık Aralarla Tekrarlanan Sperm Analizlerinin Karşılaştırmalı
Değerlendirilmesi. Ranan Gulhan Aktas, Naciye Arat, Handan Ankaralı, Kenan Sofuoğlu, Tansel
Çetinkaya, Belgin Devranoğlu, Arman Özdemir, Selçuk Ayas. (181-185)

OLGU SUNUMLARI

6-) Makroglossi ve Ağız Boşluğu Kütlesi Olan Fetusde Prenatal Tanı ve Perinatal Yönetim
Sibel Sürmen Usta, Cemalettin Özarpacı, Habibe Ayvacı, Bülent Tandoğan, Kadriye Zehir.
(187-189)

7-) Ovaryan İntermediate Grade Sertoli-leydig Hücreli Tümör, Germ Hücreli Komponent ; Olgu
Sunumu. Murat Hakan Karabulut, Müberra Seğmen Yılmaz, Gözde Kır, Ahmet Göçmen, Billur
Coşan, Filiz Alptekin. (191-195)

8-) Endometrium ve Overin Eş Zamanlı Endometrioid Tipte Adenokarsinomu / İki Olgu Sunumu:
Müberra Seğmen Yılmaz, Murat Hakan Karabulut, Gözde Kır, Ahmet Göçmen,
Ayşe Nur İhvan, Filiz Alptekin. (197-201)

B- PEDIATRİ KLİNİKLERİ

OLGU SUNUMLARI

1-) Konvülziyon ve Karpopedal Spazm ile Acil Servise Başvuran Tip 1 Otoimmün Poliglandüler
Sendrom ve heliotropik Raş Birlikteliği. Müfferet Ergüven, Ümit Akyüz, Şirin Güven, Fuat
Laloğlu, Olcay Bilgiç. (203-205)

2-) Kızamıkçık ve Hepatit B Aşısı Sonrası Görülen Bir Guillain-Barré Sendromu Olgusu
Levent Midyat, Aşan Önder, Gabil Mursalov, Yasemin Özdemir, Sevgi Mir. (207-210)

OBSTETRİK & JİNEKOLOJİ KLİNİKLERİ

Benign Görünümlü Over Kistlerinde Abdominal Sonografi ile Kist Aspirasyonu

Özgür Dunder¹, Kemal Yıldız², Levent Tütüncü¹, Ercüment Müngen¹, Vedat Atay¹, Aktuğ Ertekin³

¹Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği, İstanbul

²Özel Bitlis Mermut Tıp Merkezi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Servisi, Bitlis

³Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Servisi, İstanbul

Adres : Gmma Haydarpaşa Training Hospital Department Of Obstetrics And Gynecology Tibbiye Street, Uskudar, İstanbul 34668 İstanbul – Türkiye

Tel: 0 216 542 20 20 / 4453 Cep: 0 532 471 64 83 e-mail: ozgurdunder72@yahoo.com

ÖZET:

Amaç: Cerrahiye alternatif olarak, basit ovaryan kistlerin ultrasonografi eşliğinde transabdominal aspirasyonunun etkinliğini araştırmak

Materyal ve Metod: Yaşları 18-75 arasında, over kist boyutları 40-85 mm arasında değişen, aspirasyon öncesi ovaryan kistlerin tek taraflı, uniloküle basit kist görünümünde, 3 aydan daha fazla persiste ettiği, serum CA-125 değerlerinin 35 IU/ml altında olduğu saptanan toplam 57 hasta çalışmaya alındı. Ovaryan kistlerin aspirasyonu poliklinik şartlarında, anestezisiz, ultrasonografi eşliğinde transabdominal olarak yapıldı. Hastalar aspirasyon işlemi sonrası 1, 3, 6. aylarda kontrole çağrıldı ve 30 mm'den büyük ovaryan kist tespiti nüks olarak değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama kist çapı 64±14 mm ve aspire edilen kist içeriği miktarı 118±12 ml idi. Çalışmaya dahil edilen 57 hastadan 38'inde (%66.7) iyileşme görülürken 19 hastada nüks oluştu ve bu hastalara cerrahi tedavi uygulandı. Kist aspirasyon sıvılarının sitolojik inceleme sonuçları; 56 hastada (%98.2) malignite yönünden negatif, 1 hastada (%1.8) ise malignite yönünden şüpheli olarak raporlandı. Sitolojik ve histolojik sonuçlar uyum göstermekteydi. Kistin çapı ve hacmi arttıkça nüks oranlarında da artma saptandı.

Sonuçlar: Uygun olgularda basit ovaryan kistlerin ultrasonografi eşliğinde aspirasyonu cerrahiye alternatif olarak basit, güvenilir ve etkili bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Over kisti, ultrasonografi, transabdominal, aspirasyon

SUMMARY:

Ultrasound-guided fine-needle aspiration of simple ovarian cysts

Objective: The frequency of ovarian cysts detected in asymptomatic women has increased recently with the common use of ultrasonography. Ovarian cysts were among the most common gynecological causes of hospital admissions with an incidence of %6. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of ultrasound-guided fine-needle aspiration of simple ovarian cysts as an alternative to surgery.

Material and Methods: Fifty-seven women aged 18-75 years (mean 38.6±11.3) with ovarian cyst (40-85 mm) prospectively included to this study. All women had a unilateral, unilocular simple ovarian cyst persisted more than 3 months and a normal value of serum CA-125 (<35 IU/ml) before the aspiration. The cysts were aspirated transabdominally with 18-G spinal needle with direct guidance of ultrasound, without anesthesia, on an outpatient basis. The aspirated fluid sent for cytological evaluation. Women were re-evaluated on the 1st, 3rd and 6th month after the procedure and any cyst larger than 30 mm was accepted as recurrence.

Results: The mean diameter of the cysts was 64±14 mm. The mean amount of aspirated fluid was 118±12 mL. Complete resolution was observed in 38 (%66.6) of 57 women. Except one which was suspicious of malignancy, all of the aspirated materials were reported as benign. The cytologic and histologic result correlated well. The recurrence rate increased with the cystsize and aspiration volume.

Conclusion: In selected cases, ultrasound-guided fine-needle aspiration of simple ovarian cysts may be a simple, safe and effective alternative before surgery.

Key words: Ovarian cyst, ultrasound, transabdominal, aspiration

GİRİŞ

Basit over kistleri, üreme çağındaki kadınlarda en sık rastlanan nonneoplastik adneksial kitlelerdir. Uniloküler, 5 cm'den küçük basit ovaryan kistler genellikle fonksiyonel olup spontan rezolusyona uğrarlar. Beş cm'den büyük kistler ise abdominal ağrı, vajinal kanama ve şişkinlik gibi semptomlar verirler. Beş cm'den büyük kistlerin torsiyon, rüptür ve malignite riskleri mevcut olup kabul edilen tedavi cerrahidir (laparotomi, laparoskopi) (1). Son yıllarda 6-8 cm'den küçük folliküler kistlerin 1 ya da 2 menstrüel siklus takip edilmesi, takip sonrasında persiste eden olgularda oral kontrasepsiyon ile supresyon uygulanması, oral kontraseptifler ile supresyona rağmen persiste eden kistlerde cerrahi yöntem seçilmesi (laparotomi veya laparoskopi) görüşü kabul edilmektedir (2).

Bu çalışmada pelvik muayene, transabdominal-transvajinal sonografi ve serum tümör belirteçleri ile (CA-125-OC 125 monoklonal antikoru ile tanınabilen bir glikoprotein, CEA-Karsinoembriyonik antijen, β -hCG-Human chorionic gonadotropin, β subüniti, AFP-alfa fetoprotein) değerlendirilip benign kriterlere sahip olduğu saptanan hastaların kistleri transabdominal sonografi rehberliğinde transabdominal yoldan aspire edilerek, transabdominal aspirasyon yönteminin basit ovaryan kist tedavisindeki yerinin belirlenmesi ve cerrahi tedaviye bir alternatif olup olmayacağının gösterilmesi amaçlandı. Ayrıca aspire edilen kistlerdeki rekürrens oranının belirlenmesi ve sitoloji-histoloji korelasyonunun değerlendirilmesi diğer bir amaçtır.

MATERYAL METOD

Jinekoloji polikliniğimize müracaat eden, sağlıklı, 18-75 yaş arasında, tek taraflı, mobil, düzgün yüzeyle, over kisti tespit edilen ve Doppler ultrasonografide kist duvarında patolojik akım saptanmayan, tümör belirteçleri (Ca-125, AFP, CEA, β -hCG) negatif olan 57 hasta çalışmaya alındı. Çalışma Gülhane Askeri Tıp Akademisi İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınarak planlandı. Hastalara çalışmanın detayları anlatılarak onam belgeleri

alındı. Çalışmaya; daha önce over kisti nedeni ile oral kontraseptif dışında herhangi bir tıbbi ya da cerrahi tedavi uygulanmayan, over kistine bağlı herhangi bir komplikasyon (torsiyon, rüptür, hemoraji, bası belirtisi gibi) bulunmayan, transvajinal-transabdominal ultrasonografide over kistin tek taraflı, düzgün yüzeyle olduğu, septalı olmadığı saptanan, Doppler sonografide patolojik akım izlenmeyen (Resistans indeksi>0.40), kisti aspirasyona uygun anatomik lokalizasyonda olan, tümör belirteçleri negatif olan, kist aspirasyonuna engel olacak tıbbi bir problemi olmayan, kiste bağlı ateş yüksekliği ve lökositoz gibi herhangi bir pelvik enfeksiyon bulgusu olmayan hastalar dahil edildi. Over kisti büyüklüğü 5 cm'den küçük olan postmenopozal dönemdeki hastalar aylık takibe alındı. İkinci ayın sonunda (ortalama 6 hafta sonra) over kisti persiste eden ve kist büyüklüğü 5 cm'nin üzerinde olan hastalara aspirasyon yapıldı.

Kist tespit edilen üreme çağındaki hastalar postmenstrüel dönemde kontrole çağrılıp transvajinal-transabdominal ultrasonografi ile tekrar değerlendirilip over kisti persiste eden olgulara 2 siklus oral kontraseptif uygulandı. İkinci siklus oral kontraseptiften sonra postmenstrüel dönemde hastalar tekrar ultrasonografi ile değerlendirildi. Over kisti persiste eden hastalara kist aspirasyonu uygulandı. Çalışmaya alınan hastalara transabdominal ultrasonografi eşliğinde kist aspirasyonu uygulandı ve işlem sonrası 1, 3, 6. aylarda pelvik muayene, transvajinal-transabdominal ultrasonografi ile kontrolleri yapıldı. Kist aspirasyon sıvıları önce lam üzerine yayıldı, bir kısmı da carbowax solüsyonu (Polyethylen glycol-MW.1500 ve eşit miktarda distile su ile hazırlanmış solüsyon) içine konularak sitolojik inceleme yapıldı. Sitolojisi malign veya şüpheli olgularda cerrahi işlem uygulanarak sitoloji, frozen section ve histopatolojik sonuçların korelasyonu araştırıldı. Rekürrens gelişen olguların bir kısmına tekrar kist aspirasyonu yapılırken, bir kısmına 6 aylık takip protokolü uygulandı. Son kontrolden veya ikinci aspirasyondan 6 ay sonraki kontrolde kisti persiste eden veya tekrarlayan hastalara cerrahi tedavi uygulandı.

Hasta normal muayene masasına supine pozisyonunda yatırıldıktan sonra uterus ve kistin pozisyonunu belirlemek amacıyla dolu mesane ile transabdominal ultrasonografi yapıldı. Kistin lokalizasyonu tespit edildikten sonra aspirasyon işlemi esnasında mesaneden geçmemek için hastaların mesanelerinin boş olması sağlandı. Mesane boşaltıldıktan sonra hastalar transvajinal ultrasonografi ile tekrar değerlendirildi. Aspirasyon yapılacak bölge tespit edilip işaretlendi. Aspirasyon yapılacak batın ön duvarı povidon-iodine ile temizlendi. Aspirasyon için full digital broadband renkli Doppler ultrasonografi cihazı (Toshiba Powervision 6000 SSA-370A, Japonya) ve 3.5 MHz'lik abdominal probe kullanıldı. Aspirasyon öncesi 3.5 MHz'lik abdominal probe steril naylon stretch kılıf ile kaplandı. Aspirasyon için 25 cm uzunluğunda 1.6 mm (16 Gauge) dış çaplı, katetere bağlı aspirasyon iğnesi kullanıldı. İğne, transabdominal ultrasonografi rehberliğinde batın ön duvarında işaretlenen noktadan ilerletilerek kiste ulaşıldı ve katetere takılan 50 cc'lik enjektör ile kist içeriği aspire edildi.

Overlerin boyutları 3 planda ölçülüp, ovaryan volüm prolate elipsoid formülle ($V=D_1 \times D_2 \times D_3 \times 0.523$) hesaplandı. D_1 , D_2 ve D_3 overlerin maksimal longitudinal, antero-posterior ve transvers çaplarının ölçümü olarak kullanıldı (3, 4). Her iki grupta hastaların kist büyüklüğü ve kist volümü grupların kendi içinde büyük farklılıklar gösterdiğinden ortalama kist büyüklüğü ve ortalama kist volümü ile değerlendirilmeyip, median değer ile değerlendirildi. Grupların kendi içindeki bu farklılıktan dolayı istatistiksel değerlendirme için non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı. Her iki grup başvuru nedenlerine göre abdominal ağrı ve vajinal kanama olup olmaması, kistte septa varlığı, malignite pozitif çıkıp çıkmaması, hastaların menopoz döneminde olup olmaması, kistin sağ ya da solda olma durumlarına göre karşılaştırıldı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (sayı, ortalama, standart sapma) yanısıra hastaların; istatistiksel

karşılaştırmalarda Khi-kare (X^2), olgu sayısının 5'den az olduğu gruplarda Fisher'in kesin khi-kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında değerlendirilmiş olup, p değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 57 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalardan 41'i (%71.9) premenopozal, 16'sı ise (%28.1) postmenopozal dönemde idi. Hastaların yaşlara göre dağılımı **Tablo 1**'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların yaşlara göre dağılımı

Yaş (yıl)	Olgu sayısı (n=57)	%
18-20	3	5.3
21-30	10	17.5
31-40	18	31.6
41-50	16	28.1
51-60	6	10.5
61-70	2	3.5
71-75	2	3.5

Aspirasyon işlemi ortalama 10 dakikada tamamlandı. Çalışmaya dahil edilen 57 hastadan 1'inde (%0.2) transvezikal geçiş izlenirken, 1 hastada da (%0.2) senkop gelişti. Diğer 55 hastada işleme bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Senkop gelişen hasta 24 saat süre ile klinikte takip altına alındı, bu sürenin sonunda herhangi bir şikayeti olmayan hasta taburcu edildi. Transvezikal geçiş yapılan hastanın daha sonraki takiplerinde herhangi bir problem gelişmedi. İşlem sonrası diğer 55 hasta 6 saat klinikte gözlenip takiben taburcu edildiler. Olguların 34'ünde (%59.6) abdominal ağrı ve şişkinlik, 22'sinde (%38.6) vajinal kanama şikayeti mevcutken, 1 hastada (%1.8) ise başka bir nedenle yapılan ultrasonografik inceleme esnasında over kisti tespit edildi. Olguların 31'inde (%54.4) kist sağda lokalize iken, 26'sında (%45.6) kistin solda lokalize olduğu saptandı. Hastaların 21'inde (%36.8) kist çapı <5 cm, 30'unda (%52.6) 5-9 cm arasında, 6'sında (%10.6) ise >9 cm olarak saptandı. En küçük kist çapı 4 cm iken, en büyük kist çapı 13 cm idi. Kist volümü hastaların 27'sinde (%47.4) <100 cc, 17'sinde (%29.8) 100-200 cc arası, 5'inde (%8.8) 201-

300 cc arası, 8'inde (%14) >300 cc olarak saptandı. En küçük kist volümü 40 cc, en büyük kist volümü 915 cc idi. Hastaların hepsinde kist sıvısı tamamen boşaltıldı. Transabdominal kist aspirasyonu işlemi esnasında 15 hastada (%26.3) 50 ml'den az, 16 hastada (%28.1) 51-100 ml arası, 7 hastada (%12.3) 101-150 ml arası, 6 hastada (%10.5) 151-200 ml arası, 2 hastada (%3.5) 201-250 ml arası, 2 hastada (%3.5) 251-300 ml arası, 2 hastada (%3.5) 301-350 ml arası, 1 hastada (%1.8) 351-400 ml arası ve 6 hastada (%10.5) 400 ml'den fazla kist sıvısı aspire edildi. Çalışmaya dahil edilen 57 hastadan 19'unda (%33.3) nüks oluştu ve bu hastalara cerrahi tedavi uygulandı. Ondokuz hastadan 7'sine (%36.8) laparoskopi, 12'sine (%63.2) laparotomi yapıldı. Opere edilen hastalardan 9'unun (%47.4) patoloji sonucu basit seröz kist, 7'sinin (36.8) seröz kistadenoma, 2'sinin (%10.4) benign müsinöz kistadenoma, 1'inin de (%5.4) borderline seröz yüzeyel papiller tümör olarak raporlandı. Kist aspirasyon sıvılarının sitolojik inceleme sonuçları; 56 hastada (%98.2) malignite yönünden negatif, 1 hastada (%1.8) ise malignite yönünden şüpheli olarak raporlandı. Malignite yönünden şüpheli olarak raporlanan hastanın operasyon sonrası histoloji sonucu borderline seröz yüzeyel papiller tümör olarak raporlandı. Kistleri nüks eden hastaların 18'inin (%94.7) kist aspirasyon sıvı sitoloji sonuçları malignite yönünden negatif, 1 hastanın (%5.3) sitoloji sonucu malignite yönünden şüpheli olarak raporlandı. Sitoloji sonucu malignite yönünden şüpheli olarak raporlanan hasta 6 aylık takip protokolüne alınmayıp opere edildi. Aspire edilen kist sıvılarının makroskopik değerlendirilmeleri yapıldığında, 32'si (%56.2) seröz (sarı), 16'sı (%28.1) berrak, 9'u (%15.7) sero-hemorajik (pembe) görünümde idi. Çalışmanın sonuçlarına göre nüks olmayan grup Grup 1, nüks olan grup ise Grup 2 olarak değerlendirildi. Grup 1'de hastaların yaş ortalaması 44.7±15.4, Grup 2'de 33.7±11.9 olarak bulundu. Gruplar yaşlarına göre karşılaştırıldığında yaş ortalaması Grup 1'de daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ($p=0.009$). Grupların klinik özellikleri ve ultrasonografi bulguları **Tablo 2**'de gösterildi.

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri ve ultrasonografi bulguları

Değişkenler	Grup 1 (n=38)	Grup 2 (n=19)	p
Klinik Özellikleri			
Yaş (yıl)	44.7±15.4*	33.7±11.9*	0.009
Parite	2.4±1.5*	1.5±1.5*	0.04
Menopoz	13 (%34.2) [#]	3 (%15.8) [#]	0.214
Başvuru şikayetleri			
Abdominal ağrı	20 (%52.6) [#]	14 (%73.7) [#]	0.159
Düzensiz vajinal kanama	17 (%44.7) [#]	5 (%26.3) [#]	0.251
Oral kontraseptif tedavisi	25 (%65.8) [#]	16 (%84.2) [#]	0.214
Ultrasonografi Bulguları			
Kist lokalizasyonu			
Sağ over	23 (%60.5) [#]	8 (%42.1) [#]	0.261
Sol over	15 (%39.5) [#]	11 (%57.9) [#]	0.261
Kist büyüklüğü (cm)	6.4±2.2*	9.3±4.2*	0.004
	6 (4-13) ^{&}	8 (4-18) ^{&}	
Kist volümü (cc)	141.2±110.5*	423±383*	0.001
	79 (40-915) ^{&}	190 (30.6-1080) ^{&}	
Septa	2 (%5.3) [#]	13 (%68.4) [#]	0.0001

* Ortalama değerler±SD (Standart deviasyon) olarak verilmiştir.
[#] Değerler grup içindeki hasta sayısına göre verilmiştir. Parantez içinde grup içindeki yüzdeleri belirtilmiştir.
[&] Median değerler verilmiştir. Parantez içinde min-max değerler belirtilmiştir. Kist büyüklüğü ve kist volümünde gruplar kendi içinde büyük farklılıklar gösterdiğinden ortalama kist büyüklüğü ve ortalama kist volümü ile değerlendirilmeyip, median değer ile değerlendirilmiştir.

Grup 1'de hastaların parite ortalaması 2.4±1.5, Grup 2'de ise 1.5±1.5 olarak saptandı. Gruplar parite sayısına göre karşılaştırıldığında parite ortalaması Grup 1'de daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.04$). Her iki grupta hastaların kist büyüklüğü ve kist volümü grupların kendi içinde büyük farklılıklar gösterdiğinden ortalama kist büyüklüğü ve ortalama kist volümü ile değerlendirilmeyip, median değer ile değerlendirildi. Grup 1'de kist büyüklüğü median değeri 6 cm (4-13 cm), kist volümü median değeri 79 cc (40-915 cc) olarak saptandı. Grup 2'de kist büyüklüğü median değeri 8 cm (4-18 cm), kist volümü median değeri 190 cc (30.6-1080 cc) olarak saptandı. Gruplar arasında kist büyüklüğü ve kist volümü karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $p=0.004$, $p=0.001$). Her iki grup başvuru şikayetlerine göre abdominal ağrı ve vajinal kanama olup olmaması, kistte septa varlığı, malignite pozitif çıkıp çıkmaması,

hastaların menopoz döneminde olup olmaması, kistin sol ya da sağda olma durumlarına, oral kontraseptif ile tedavi yapılıp yapılmamasına göre karşılaştırıldı. Nüks olan grupta 13 hastanın (%68.4) kistinde septa saptanırken, nüks olmayan grupta 2 hastanın (%5.3) kistinde septa saptandı. Kistte septa olup olmaması bakımından Grup 2'de daha fazla olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.0001$). diğer kriterlere göre yapılan istatistiksel analiz sonucunda anlamlı bir fark saptanmadı.

TARTIŞMA

Son yıllarda, oosit toplamada klinisyenlerin tecrübelerinin artması, yüksek rezolusyonlu ultrasonografi cihazlarının kullanılması ve iğne aspirasyon örneklerinin sitolojik değerlendirmesinde patoloğların daha da tecrübe kazanması transvajinal veya transabdominal yolla ovaryan kist aspirasyonunun basit kistlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmasına neden olmuştur (5). Ovaryan kist aspirasyonu ilk kez 1985 yılında De Crespigny, 1987'de Montanari tarafından yine 1987'de Piironen ve Gronroos tarafından yapılmıştır (1). Fakat sonraları peritoneal kaviteye malign hücre yayılma riski ve malign kistik lezyonlarda yanlış negatif değerlendirme nedeniyle bu yöntemin kullanılması kısıtlanmıştır (6-8). Bu riskler halen tartışılmaktadır, ancak son yıllarda seçilmiş hastalarda, pelvik kistik lezyonun ponksiyonu bir diagnostik ve terapötik yöntem olarak kabul görmektedir (9, 10). Özellikle, operasyonun riskli olduğu hasta grubunda ovaryan kist aspirasyonu daha noninvazif bir yöntem olmaktadır (5, 11). Transvajinal sonografi vücuda yerleştirilen iğneyi göstermedeki real time kapasitesinden dolayı sonografik girişimsel prosedürlerde iyi bir rehberlik görevi yapar. Özellikle pelvik yapılara sonografik olarak vajenden ulaşıldığı için transvajinal sonografi pelvisteki girişimlerde rahatça kullanılır (5). Ancak günümüzde yüksek rezolusyon teknolojilerine sahip ultrasonografi cihazları ile transabdominal yoldan da aynı işlemler güvenli bir şekilde yapılmaktadır. Üreme yaş grubundaki kadınlarda ovaryan kistlerin çoğu (%80-85) fonksiyoneldir ve

menstrüel siklus sonunda kaybolur. Bu nedenle semptom vermedikçe kiste müdahale edilmesi gerekmez ve kist en az bir siklus takip edilir. İlk muayeneden 6-8 hafta sonra ultrasonografi tekrarlanır ve eğer kist persiste ediyorsa tedavi yönünden değerlendirmek uygun olur (12). Von der Wat (13), over kisti nedeniyle opere ettiği 36 hastanın %45'inde infertilite gelişmesi üzerine normal overdeki fonksiyonel kistlerin, operasyon sonrası yapışıklığa bağlı infertiliteye neden olabileceği için hemen opere edilmemesi gerektiğini ileri sürmektedir. Aynı şekilde ovaryan cerrahinin fertilite üzerine etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışmada, yapılacak cerrahi tedavinin ovaryan rezervi azaltmasından ve azalan ovaryan rezerve bağlı embriyoda trizomi 21 riskinin artacağından dolayı konservatif tedavinin daha uygun olacağı bildirilmektedir (14). Persiste, basit ovaryan kistler son zamanlara kadar laparotomi veya laparoskopi ile çıkartılır veya laparoskopi ile aspire edilirdi (15-17).

Eğer kist persiste ve benign karakterde ise genellikle laparoskopik olarak kapsülü ile birlikte çıkarılırdı. Ultrasonografi cihazlarının gelişmesi persiste over kistlerinin tedavisinde yeni bir alternatif ortaya çıkarmıştır (17, 18). Transabdominal-transvajinal aspirasyon yöntemleri laparoskopiye bir alternatiftir. Basit over kisti olan hastalar majör bir cerrahi riskinden korunmuş oldukları için ultrasonografi rehberliğinde yapılan kist aspirasyon yönteminden fayda görürler (6, 19). Daha önce operasyon geçirmiş ve buna bağlı pelvik yapışıklığı olan hastalar ikinci bir operasyon ve komplikasyonlarından korunmuş olurlar. Ayrıca operasyonu başka bir dahili nedenden dolayı riskli olan hastalar da operasyon riskinden korunmuş olur. Ancak bu yöntemin uygulanmasında malignite taşımayan ve nüks olasılığı düşük olguların (tekrarlayan endometriomalar hariç) seçimine dikkat edilmelidir. Bizim çalışmamızda da 57 hastadan 11'i daha önceden operasyon geçirmiş ve bunlardan 1'i over kisti nedeniyle opere edilmişti. Operasyon sonrası kist tespit edilen bu hastaya transabdominal aspirasyon yöntemi uygulandı, takiplerinde kist nüks edince ikinci kez aspire edildi ve 3 aylık oral kontraseptif ile supresyon tedavisi sonrası

nüks izlenmedi. Ovaryan kistlerin ultrasonografi rehberliğindeki aspirasyon işlemi, tümör hücrelerinin peritoneal kaviteye dökülmesi sonucu tümör evresini değiştirdiği korkusuyla çok fazla önerilmemekte idi (20, 21). Fakat bu görüşlere karşıt görüşler artık daha çok kabul görmektedir (22). Ancak aspirasyon sonrası yakın sonografik kontrol önerilmektedir. Çünkü sitolojide benign epitelyal karakter maligniteyi ekarte ettirmez. Sitolojik örneğin bazı kesimlerinde malign bölümler atlanmış olabilir. Çalışmamızda bu tip bir olguyla karşılaşmadık. Sevin ve ark. (23), iğne aspirasyonunda maligniteyi doğru olarak tahmin edebilme oranını %94.5 olarak bildirmektedirler. Yapılan bir çalışmada operasyon öncesi aspirasyon sitolojisi ile operasyon sonrası histopatolojik bulgular karşılaştırılmış ve malignite teşhisi açısından istatistiksel bir fark bulunmamıştır (6). Dilbaz ve ark. (24) ovaryan kistlerin laparoskopi yada ultrasonografi rehberliğinde aspire edilmesinin sitolojik değerlendirme için materyal sağlama açısından etkinliğinin benzer olduğunu, operasyon riski olan hastalarda ultrasonografi rehberliğindeki ovaryan kist aspirasyonunun değerli bir yöntem olmakla birlikte borderline malign over tümörlerini saptamadaki etkinliğinin yeterli olmadığını raporlamaktadırlar. Çalışmamızda nüks nedeniyle opere edilen ve operasyon sonrası patolojileri benign bulunan hastaların, operasyon öncesi aspirasyon sitolojileri de benign bulundu. Sadece bir hastanın sitoloji sonucu malignite yönünden şüpheli olarak raporlandı ve bu hastanın operasyon sonrası histoloji sonucu da borderline seröz yüzeyel papiller tümör olarak raporlandı.

Aspirasyon sonrası iğne ile kist duvarına küretaj yapılarak sitolojide başarı şansını arttırdığını iddia eden yayınlar mevcuttur (5). Çalışmamızda barsak ve büyük damar yaralanması gibi komplikasyonlara neden olmamak için aspirasyon sonrası kist duvarına küretaj işlemi yapılmadı. Teorik olarak transabdominal aspirasyon komplikasyonları; yanlışlıkla aspire edilen malign over tümörünün peritoneal yayılımı, abse aspirasyonu sırasında septik sıvının, endometrioma veya dermoid kist aspirasyonu

sırasında içeriklerinin intraperitoneal yayılımı ve peritonit gelişimi, barsak veya damar yaralanmaları, intraabdominal hemoraji, intraabdominal enfeksiyondur (25). Çalışmamızda 55 hastada herhangi bir komplikasyon gözlenmezken, bir hastada kist aspirasyon işlemi sonrası senkop gelişti, bir hasta da işlem esnasında transvezikal geçildi. Her iki hastada takip sonrası herhangi bir problem tespit edilmedi ve taburcu edildiler. Çalışmalarda bildirilen rekürrens oranları çok değişken olup %10-48 arasında oranlar bildirilmektedir (5, 9, 17, 26, 27). Balat ve ark. (28), kist aspirasyonu yaptıkları 19 hastadan 5'inde nüks saptamışlar ve nüks oranını %26.3 olarak raporlarken, bu hastaların tümünde kist aspirasyon sıvılarında sitolojik inceleme yapmışlar, hastaların tümü benign olarak raporlanmış ve basit over kistlerinde ultrasonografi rehberliğinde yapılan kist aspirasyonunun, diğer tedavi modalitelerine alternatif oluşturabileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da rekürrens 19 hastada (%33.3) saptandı ve bu oran literatürde bildirilen oranlar ile uyumlu idi. Ultrasonografi rehberliğinde kist aspirasyonu yönteminin kistik kitlesi olan gebelerde de güvenle kullanılabiliceği raporlanmaktadır (1, 29). Çalışmamızda 14. gebelik haftasına kadar regresyona uğramayan kisti olan bir gebeye ağrılarının artması üzerine transabdominal kist aspirasyonu uygulandı ve herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Daha sonra miadında sağlıklı bir doğum yaptı. Transvajinal sonografinin kullanımının yaygınlaşması ile postmenopozal kadınlardaki ovaryan kist saptama oranı artmaktadır. Yakın zamanlara kadar normalden büyük over mevcudiyeti (solid veya kistik) potansiyel malignite olarak kabul edilmekteydi (örn. postmenopozal palpable over sendromu) ve bu gibi durumlarda over kanser riskini ortadan kaldırmak için genellikle laparotomi yapılmaktaydı. Ancak günümüzde bu kistlerin çoğunun benign olduğu raporlanmaktadır (26). Çalışmamızda 16 hasta (%28.1) postmenopozal dönemde idi, sitoloji sonuçları benign olarak raporlandı ve histoloji sonucu malignite olarak raporlanan olmadı. Rulin ve ark. (30) 5 cm'den küçük ovaryan kistlerin %97'sinin, 5-10 cm arasındaki kistlerin %89'unun benign, 10 cm üstündeki

kistlerin ise %64'ünün malign olduğunu bildirmişlerdir. Meire ve ark. (31), ince duvarlı ve internal eko içermeyen uniloküler kistlerde malignite riskinin çok düşük olduğunu, bu nedenle bu hastaların hemen opere edilmemesini ve takibe alınmasını önermektedirler. Bret ve ark. (26), bu görüş doğrultusunda postmenopozal dönemde, ultrasonografik olarak malignite kriteri taşımayan 13 hastaya transvajinal kist aspirasyonu yapmışlar ve tek başına sitolojinin maligniteyi ekarte ettirmediğini düşünerek ultrasonografik kriterlerle sitolojik bulgularını birleştirerek hastaları takibe almışlardır. Onüç aylık takip süresi içinde malignite saptamamışlar ve kistlerin hepsinin benign olduğunu kabul etmişlerdir. Ancak takipte olan 10 hastanın 8'inde rekürrens gözlemler ve bu tür hastalara alkol sklerozisi yapılması gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Ultrasonografi rehberliğinde transabdominal kist aspirasyonunun avantajlarını özetleyecek olursak; hospitalizasyon gerektirmemesi, hızlı iyileşme, hasta tolerabilitesinin iyi olması, düşük komplikasyon oranı, girişimin kolay uygulanır ve güvenli olmasıdır.

Sonuç olarak; malignite kriteri taşımayan ovaryan kistlerin ultrasonografi rehberliğinde transabdominal yoldan aspirasyonu, komplikasyon oranının azlığı ve poliklinik şartlarında uygulanabilir olması nedeniyle, basit ve güvenli bir tanı ve tedavi yöntemi olarak bulundu. Bu yöntem, üreme döneminde ve postmenopozal yaşlardaki kadınlarda saptanan benign kriterlere sahip over kistlerinin tedavisinde başarı ile kullanılabilir. Nüks oranları %33,3 olmakla birlikte %66,7'lik başarı oranı da oldukça yüksek kabul edilmelidir. Nüks saptandığında ileri tanı ve tedavi yöntemleri uygulanmalıdır. Yine bu çalışma sonucunda nüks oranları septal, büyük boyut ve hacimli kistlerde yüksek olduğu için bu olgularda aspirasyonun yararlı olmadığını düşünmekteyiz. Önemli bulgulardan birisi de sitoloji ile histoloji uyumunun çalışma sonucunda son derece iyi olmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Khaw KT, Walker WJ. Ultrasound fine needle aspiration of ovarian cysts: Diagnosis and treatment in pregnant and non-pregnant women. *Clin Radiol* 1990; 41:105-8.
2. Taylor KE: Adnexal Masses. In Carol SH, Nancy DS, Patti T (Eds). *Manual of Outpatient Gynecology*, 2 nd ed. Boston, Massachusetts. Little, Brown and Co, 1991, 57.
3. Lass A, Brinsden P. The role of ovarian volume in reproductive medicine. *Hum Reprod* 1999;3:256-66.
4. Saxton DW, Farquhar CM, Rae T. Accuracy of ultrasound measurement of female pelvic organs. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:695-9.
5. Lee CL, Lai YM, Chang SY. The management of ovarian cysts by sono-guided transvaginal cyst aspiration. *J Clin Ultrasound* 1993;21:511-4.
6. Higgins RV, Matkins JF, Marroum MC. Comparison of fine-needle aspiration cytologic findings of ovarian cysts with ovarian histologic findings. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:550-3.
7. Diernaes E, Rasmussen J, Soerensen T, Hasch E. Ovarian cysts: management by puncture? *Lancet* 1987;1(8541):1084.
8. Mulvany NJ. Aspiration cytology of ovarian cysts and cystic neoplasms. A study of 235 aspirates. *Acta Cytol* 1996;40(5):911-20.
9. de Crespigny LC, Robinson HP, Davoren RA, Fortune D. The simple ovarian cyst: aspirate or operate?. *Br J Obstet Gynecol* 1989;96(9):1035-9.
10. Granberg S, Crona N, Enk L, Hammarberg K, Wikland M. Ultrasound-guided puncture of cystic tumors in the lower pelvis of young women. *J Clin Ultrasound* 1989;17(2):107-11.
11. Dordoni D, Zaglio S, Zucca S, Favalli G. The role of sonographically guided aspiration in the clinical management of ovarian cysts. *J Ultrasound Med* 1993;12(1):27-31.
12. Gerber B, Müller H, Külz T, Krause A, Reimer T. Simple ovarian cysts in premenopausal patients. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;57(1):49-55.

13. van der Wat JJ. The "mutilated ovary" syndrome. *S Afr Med J* 1970;44(24):687-92.
14. Monnier-Barbarino P. Management of ovarian cysts: consequences of ovarian surgery on fertility. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001;30(1):86-93.
15. Hurwitz A, Yagel S, Zion I, Zakut D, Palti Z, Adoni A. The management of persistent clear pelvic cysts diagnosed by ultrasonography. *Obstet Gynecol* 1988;72:320-2.
16. Mane S, Penketh R. Laparoscopic management of benign ovarian disease. *Semin Laparosc Surg* 1999;6(2):104-11.
17. Montanari L, Saviotti C, Zara C. Aspiration of ovarian cysts: laparoscopy or echography? *Acta Eur Fertil* 1987;18(1):45-7.
18. Schwimer SR, Marik J, Lebovic J. Percutaneous ovarian cyst aspiration using continuous transvaginal ultrasonographic monitoring. *J Ultrasound Med* 1985;4(5):259-60.
19. Smith EH. The hazards of fine needle aspiration biopsy. *Ultrasound Med Biol* 1984;10(5):629-34.
20. Hermann UJ Jr, Locher GW, Goldhirsch A. Sonographic patterns of ovarian tumors: prediction of malignancy. *Obstet Gynecol* 1987;69(5):777-81.
21. Noshier JL, Winchman HK, Needell GS. Transvaginal pelvic abscess drainage with US guidance. *Radiology* 1987;165(3):872-3.
22. de Crespigny LC, Robinson HP, Davoren RA, Fortune DW. Ultrasound guided puncture for gynecologic and pelvic lesions. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 1985;25(3):227-9.
23. Sevin BU, Nadji M. Pelvic fine needle aspiration cytology in gynecology. In Linsk JA, Fronzen S (Eds). *Clinical Aspiration Cytology*. JB Lippicott Co, 1983, 221.
24. Dilbaz S, Çalışkan E, Dilbaz B. Laparoscopic and transvaginal ultrasound guided aspiration cytology of ovarian cysts. *Artemis* 2003;4:41-4.
25. Allias F, Chanoz J, Blache G, Thivolet-Bejui F, Vancina S. Value of ultrasound-guided fine-needle aspiration in the management of ovarian and paraovarian cysts. *Diagn Cytopathol* 2000;22(2):70-80.
26. Bret PM, Guibaud L, Atri M, Gillett P, Seymour RJ, Senterman MK. Transvaginal US-guided aspiration of ovarian cysts and solid pelvic masses. *Radiology* 1993;185(2):377-80.
27. Ron-El R, Herman A, Weinraub Z, Golan A, Langer R, Caspi E, Bukovsky I. Clear ovarian cyst aspiration guided by vaginal ultrasonography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;42(1):43-7.
28. Balat O, Sarac K, Sonmez S. Ultrasound guided aspiration of benign ovarian cysts: an alternative to surgery ? *Eur J Radiol* 1996;22(2):136-7.
29. Guariglia L, Conte M, Are P, Rosati P. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of ovarian cysts during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;82(1):5-9.
30. Rulin MC, Preston AL. Adnexal masses in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1987;70(4):578-81.
31. Meire HB, Farrant P, Guha T. Distinction of benign from malignant ovarian cysts by ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85(12):893-9.

Doğal ve Cerrahi Menopoz Olgularındaki Hormonal Değişimin Kemik Döngüsüne Etkisi

Berna Haliloğlu¹, Fehime Benli Aksungar², Aygen Çelik¹, Erdin İter¹, Figen Temelli Akın¹, Ümit Özekici¹

¹Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, İstanbul

Yazışma Adresi : Barbaros Mah. Dereboyu Cd. Starland D1-1 Blok D: 101 Batı Ataşehir İstanbul – Türkiye

Tel: 0 212 442 09 69 **Cep:** 0 505 261 30 63 **e-mail:** bernard23@hotmail.com

ÖZET:

Amaç: Hem doğal hem de cerrahi menopozda özellikle östrojen eksikliğine bağlı olarak kemik döngüsü değişmekte ve osteoporoz olasılığı artmaktadır. Bu çalışmada doğal ve cerrahi menopozda meydana gelen hormonal değişikliklerin kemik döngüsü belirteçleri üzerine etkilerinin araştırılması planlandı.

Materyal ve Metod: Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Menopoz Polikliniği'ne başvuran 60 doğal menopozlu ve 60 cerrahi menopozlu hasta çalışmaya alındı. Serum folikül stimulan hormon (FSH), östradiol (E2), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), kortizol, kemik-spesifik alkalen fosfataz (BAP), paratiroid hormon (PTH), kollajen C-telopeptit (CTX) ve kalsiyum (Ca) düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Doğal menopozlu kadınlarda serum PTH, CTX, E2 ve DHEAS seviyeleri; cerrahi menopozlu kadınlarda ise serum BAP, kortizol ve Ca seviyeleri artmış olarak bulunmasına rağmen, her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Serum BAP seviyesinin yaş, serum kortizol ve CTX parametreleri ile pozitif korele olduğu gözlemlendi (sırasıyla $r=0.308$ $p=0.004$; $r=0.301$ $p=0.023$; $r=0.302$ $p=0.005$). Serum CTX seviyeleri PTH ile pozitif korele bulundu ($r=0.271$ $p=0.011$). Serum PTH seviyelerinin ayrıca yaş ve menopoz süresi ile pozitif korele olduğu saptanırken (sırasıyla $r=0.381$ $p=0.0001$; $r=0.318$ $p=0.015$), BMI ile PTH arasında ise negatif korelasyon bulundu ($r=-2.33$ $p=0.032$). Serum DHEAS seviyeleri ise yaş ve menopoz süresi ile negatif korele bulundu (sırasıyla $r=-0.220$ $p=0.041$; $r=-0.291$ $p=0.030$).

Sonuç: Doğal ve cerrahi menopozda oluşan osteoporoz riskinin altında östrojen eksikliği dışında pek çok faktörün olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Doğal menopoz, cerrahi menopoz, CTX, BAP, PTH, östradiol

SUMMARY:

The effect of hormonal alterations on bone turnover markers in women with surgical and natural menopause

Objective: In surgical and natural menopause, bone turnover alterations due to estrogen deficiency result in osteoporosis. In the present study, the effect of hormonal alterations on bone turnover markers in women with surgical and natural menopause was planned.

Material and Methods: Sixty women with natural menopause and 60 women with surgical menopause applied to menopause clinic of Maltepe Medical Faculty were included study. Serum follicle stimulating hormone (FSH), estradiol (E2), dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS), cortisol, bone-specific alkaline phosphatase (BAP), parathyroid hormone (PTH), collagen C-telopeptide (CTX) and calcium (Ca) levels were measured.

Results: Serum PTH, CTX, E2 and DHEAS levels were higher in women with natural menopause. In women with surgical menopause, serum BAP, cortisol and Ca levels were higher than those with natural menopause. However, these differences were not statistically significant. Serum BAP levels were positively correlated with age, serum cortisol and CTX ($r=0.308$ $p=0.004$; $r=0.301$ $p=0.023$; $r=0.302$ $p=0.005$; respectively). Serum CTX levels were positively correlated with serum PTH levels ($r=0.271$ $p=0.011$). While serum PTH levels were positively correlated with age and years since menopause ($r=0.381$ $p=0.0001$; $r=0.318$ $p=0.015$; respectively), it was negatively correlated with BMI ($r=-2.33$ $p=0.032$). Serum DHEAS levels were negatively correlated with age and years since menopause ($r=-0.220$ $p=0.041$; $r=-0.291$ $p=0.030$; respectively).

Conclusion: We concluded that, except estrogen deficiency, there may be various factors for osteoporosis in cases with natural and surgical menopause.

Key words: Natural menopause, surgical menopause, CTX, BAP, PTH, estradiol

GİRİŞ

Menopoz, over foliküllerinin tükenmesi sonucu kendiliğinden adet görme işlevinin durması olarak veya son adet olarak tanımlanabilir. Doğal menopoz over fonksiyonlarının yitilmesi sonucunda menstrüel siklusların kalıcı olarak sona ermesi olarak tanımlanırken, cerrahi menopoz ise adet görmekte olan bir kadının overlerinin herhangi bir nedenle çıkarılması ile oluşan menopoz durumudur (1). Menopoz sonrasında esasen östrojen eksikliğine bağlı olarak kemik kaybının başladığı bilinmektedir (2). Cerrahi menopozun uzun süreli düşük östrojen düzeyleri nedeniyle, doğal menopoza nazaran daha yüksek osteoporoz riski taşıdığını belirten çalışmalar vardır (3). Ancak postmenopozal osteoporozda östrojen eksikliğinin yanı sıra, sekonder hiperparatiroidizm, vitamin D eksikliği, kalsiyum emilim azlığının da patogeneizde önemli olduğu gösterilmiştir (4,5). Ayrıca cerrahi olarak menopoza giren hastalarda östrojene ek olarak androjen düzeylerinde de ani bir düşüş olmaktadır ve androjenlerin kemik yoğunluğu üzerine olan etkileri yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (6). Çalışmamızda reproduktif dönemdeyken overleri alınarak cerrahi menopoza giren kadınlar ve doğal menopozdaki kadınlarda hormonal parametrelerin [serum folikül stimulan hormon (FSH), östradiol (E2), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), kortizol, paratiroid hormon (PTH)] kemik döngüsü belirteçleri [kemik-spesifik alkalen fosfataz (BAP), kollajen C-telopeptit (CTX), Ca^{++}] üzerine olan etkisini araştırmaya amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Menopoz Polikliniği'ne başvuran 60 doğal menopozlu ve 60 cerrahi menopozlu toplam 120 olgu dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onay alındı. Araştırmaya dahil edilen hastalara çalışmanın nasıl yapılacağı ve olası riskler hakkında detaylı bilgi verildi. Araştırmayı kabul eden hastalardan gönüllü olarak yazılı onay alındı. En az bir yıldır adet görmeyen ve FSH seviyeleri $\geq 3f40$

mIU/ml olan hastalar “doğal menopoz”; bilateral ooferektomi operasyonu sebebiyle menopoza giren hastalar “cerrahi menopoz” olarak kabul edildi. Olguların yaş, gravida, parite, boy, kilo, menopoz yaşı, menopoz şekli, hormon replasman tedavisi alma durumları, mevcut hastalık ve sigara kullanımı açısından anamnezleri alındı. Olguların vücut kitle indeksi (BMI) her olgu için ağırlık ve boy ölçümü sonrasında kg/m^2 formülü kullanılarak hesaplandı. Hastaların transvaginal ultrasonografi eşliğinde jinekolojik sistem muayeneleri yapıldı. Çalışmaya; ciddi kardiyovasküler rahatsızlığı olan hastalar, hormon replasman tedavisi alan hastalar, kemik kırığı anamnezi olan hastalar, böbrek hastaları, glukoz metabolizmasına ait anormallikleri olanlar, kanser hastaları, sigara kullanan hastalar, steroid vb ilaç kullananlar ve osteoporoz için ilaç tedavisi alanlar dahil edilmedi. Kan örnekleri 12 saat açlık sonrası, sabah saat 7:30-9:30 arasında, antekubital bölgedeki venöz damarlardan jelli tüpe 10 ml alındı. Tüm örnekler -20 santigrat derecede santrifüj edildi. FSH, E2, DHEAS, kortizol, BAP, PTH düzeyleri immunokemilüminesans yöntemi ile Access cihazı kullanılarak çalışıldı (Beckman-Coulter-USA). CTX seviyeleri elektrokemilüminesans yöntemi ile Cobas 800 cihazı kullanılarak ölçüldü (Roche-Diagnostics-Germany). Kalsiyum düzeyleri Dimension cihazı ile spektrofotometrik olarak ölçüldü (Dimension RxL, Dade-Behring-USA).

İstatistiksel verilerin analizi SPSS 11.0 programında yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırması Student's t-test ile gerçekleştirildi. Bağımsız grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ölçüm yönünden elde edilen özellikler bakımından anlamlı bir farkın olup olmadığı Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) testi kullanıldı. Varyans analizleri sonucunda anlamlı bir farkın görüldüğü yerlerde farkın kaynağını belirlemek için çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Korelasyon hesaplamasında Pearson korelasyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada doğal menopoza grubuna alınan hastaların yaş ortalaması 54.23 ± 8.48 idi. Cerrahi menopoza grubuna alınan hastaların yaş ortalaması ise 55.47 ± 11.2 idi ($p=0.951$). Doğal menopoza grubunda menopoza süresi (yıl) 5.16 ± 1.58 iken, cerrahi menopoza grubunda menopoza süresi 5.36 ± 1.89 idi ($p=0.725$). Her iki grubun demografik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (**Tablo I**).

Tablo I. Doğal ve cerrahi menopoza olgularının demografik özellikleri

	Doğal menopoza (n=60)	Cerrahi menopoza (n=60)	p
Yaş(yıl)	54.23±8.48	55.47±11.2	0.951
Kilo(kg)	68.38±13.00	72.79±12.12	0.393
Boy(cm)	158.38±5.62	158.64±7.20	0.986
BMI(kg/m ²)	27.31±5.31	28.96±5.01	0.482
Gravida	3.70±2.49	3.93±2.95	0.926
Parite	2.50±1.72	2.63±1.54	0.931

Serum PTH, CTX, E2 ve DHEAS değerleri doğal menopoza grubunda daha yüksek iken, serum BAP, kortizol ve Ca⁺⁺ seviyeleri cerrahi menopoza grubunda daha yüksek tespit edildi. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı seviyede değildi (**Tablo II, III**).

Tablo II. Doğal ve cerrahi menopoza olgularının hormon profilinin karşılaştırılması

	Doğal menopoza (n=60)	Cerrahi menopoza (n=60)	p
Menopoza süresi(yıl)	5.16±1.58	5.36±1.89	0.725
E2	42.6±55.54	32.73±24.59	0.761
FSH	64.32±35.48	79.45±35.11	0.356
Kortizol	13.63±7.91	15.05±8.47	0.736
DHEAS	127.82±85.8	97.57±57.55	0.326

Tablo III. Doğal ve cerrahi menopoza olgularında kemik yapım ve yıkım belirteçlerinin karşılaştırılması.

	Doğal menopoza (n=60)	Cerrahi menopoza (n=60)	p
PTH	44.48±39.4	34.63±22.13	0.376
Ca ⁺⁺	9.62±1.74	10.39±1.98	0.182
BAP	15.75±8.56	18.07±8.22	0.495
CTX	0.37±0.19	0.30±0.16	0.274

Ayrıca çalışma grubumuzda hormonal parametreler ve kemik döngü belirteçleri arasındaki korelasyon incelendi. Serum BAP seviyesinin yaş, serum kortizol ve CTX parametreleri ile pozitif korele olduğu gözlemlendi (sırasıyla $r=0.308$ $p=0.004$; $r=0.301$ $p=0.023$; $r=0.302$ $p=0.005$). Ancak menopoza süresi, BMI, serum E2, DHEAS ve Ca⁺⁺ ile serum BAP seviyeleri arasında ise korelasyon izlenmedi (sırasıyla $r=0.144$ $p=0.290$; $r=0.120$ $p=0.278$; $r=-0.214$ $p=0.111$; $r=0.009$ $p=0.950$; $r=0.178$ $p=0.103$). Serum CTX seviyesi PTH ile pozitif korele bulunurken ($r=0.271$ $p=0.011$), menopoza süresi, BMI, yaş, kortizol, DHEAS, E2, Ca⁺⁺ ile CTX arasında korelasyon saptanmadı. Serum PTH seviyelerinin diğer parametreler ile korelasyonuna bakıldığında ise yaş, menopoza süresi, CTX seviyeleri ile arasında pozitif korelasyon saptanırken (sırasıyla $r=0.381$ $p=0.0001$; $r=0.318$ $p=0.015$; $r=0.271$ $p=0.011$), BMI ile PTH arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-2.33$ $p=0.032$). Serum kortizol, DHEAS, E2 ve Ca⁺⁺ değerleri ile ise korelasyon izlenmedi. Serum DHEAS seviyeleri ise yaş ve menopoza süresi ile negatif korele bulundu (sırasıyla $r=-0.220$ $p=0.041$; $r=-0.291$ $p=0.030$). Serum DHEAS seviyeleri ile PTH, BMI, BAP, CTX ve Ca⁺⁺ seviyeleri arasında ise korelasyon bulunmadı.

TARTIŞMA

Menopozda oluşan kemik kaybına esasen östrojen eksikliği neden olmaktadır (2). Burger ve ark (7), menopozdan sonra serum E2 düzeyinin 2 yıl içerisinde hızlı bir şekilde azaldığını ve daha sonraki 2-3 yıl içerisinde azalarak plato yaptığını bildirmiştir. Yoshimura ve ark (8) ise serum E2 düzeylerinin postmenopozal kemik kaybına etkisinin olmadığını, ancak bunun nedeninin genetik faktörlere bağlı olabileceğini ifade etmiştir. Cerrahi menopozda östrojen düzeylerinde ani bir düşüş olmasına rağmen, yapılan çalışmalarda serum E2 düzeyleri doğal ve cerrahi menopozda benzer bulunmuştur (9,10). Çalışmamızda da doğal ve cerrahi menopoz grubu arasında serum E2 düzeyleri ile anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca serum E2 düzeylerinin kemik döngü parametreleri (CTX,

BAP) ile arasında anlamlı ilişki elde edilmediğinden, serum E2 düzeylerinin hem doğal hem de cerrahi menopozda kemik yapım-dönüşüm döngüsüne etkili olmadığını düşünmekteyiz. Androjenlerin de postmenopozal kemik kaybı ilişkili olduğu düşünülmüştür. Özellikle DHEAS eksikliği kemik kütle azalması ile ilişkilidir (11). Literatürde serum DHEAS seviyelerinin postmenopozal dönemde kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmaların yanı sıra, serum DHEAS seviyelerinin KMY ve kemik kırık riski ile pozitif korele olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (12,13). Çalışmamızda doğal ve cerrahi menopoz grubunda serum DHEAS seviyeleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Ayrıca serum DHEAS düzeyleri ile kemik döngü parametreleri arasında korelasyon saptanmadı. Ancak yaş ve menopoz süresi ile serum DHEAS arasında negatif korelasyon bulundu. Literatürde de DHEAS seviyelerinin yaşla birlikte azaldığı gösterilmiştir (14).

Kemik kaybına sebep olan bir diğer faktör de PTH'dur. PTH sekresyonu yaşla birlikte artış göstermektedir (15). Literatürde serum PTH seviyeleri ile menopoz arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Cantatore ve ark (16) oofektomi sonrası serum PTH düzeyini artmış bulurken, Mazzuoli ve ark (17) ise cerrahi menopoz sonrası serum PTH seviyesini azalmış olarak tespit etmişlerdir. Baca ve ark (18) ise serum PTH düzeyinin menopozdan sonra anlamlı olarak değişmediğini bildirmişlerdir. Serum PTH düzeylerinin kırık riskine etkisini araştıran OFELY çalışmasında ise postmenopozal dönemdeki yüksek serum PTH seviyesi artmış kemik kırık riski ile ilişkili bulunmuştur (12). Bunun tersine sonuç bildiren çalışmalar da mevcuttur. Yaşlı kadınlarda yapılan prospektif çalışmalarda, kalça ve bel kırığı olgularının serum PTH seviyesi ile ilişkisi saptanmamıştır (19). Çalışmamızda serum PTH düzeylerinin doğal ve cerrahi menopoz gruplarında anlamlı olarak farklı olmadığı bulundu. Ayrıca serum PTH düzeyi ile yaş, BMI, menopoz süresi ve serum CTX arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Postmenopozal dönemde hem serum CTX hem de serum BAP düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (20,21).

Her iki parametre cerrahi menopozda da anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (22). Artmış serum BAP ve CTX seviyelerinin, artmış kemik kırık riski ile birlikte olduğu da gösterilmiştir (12). Çalışmamızda doğal ve cerrahi menopoz gruplarında serum BAP ve CTX seviyeleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. Ancak serum BAP ile serum CTX seviyeleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Ayrıca serum PTH ile serum CTX arasında pozitif korelasyon bulunurken, serum BAP seviyeleri de serum kortizol seviyeleri ile pozitif korele bulundu. Bu korelasyonların menopoz sonrası yaşanan kemik kaybına karşı gelişen kompensasyon mekanizmalarına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamızda doğal ve cerrahi menopozda hem hormonal durum hem de kemik döngüsünün farklı olmadığı bulundu. Çalışmamıza dahil edilen olgu sayısının çok fazla olmadığı göz önüne alındığında, kemik yapım ve yıkım parametreleri ile hormonal belirteçler arasında gösterilen korelasyonların klinik açıdan önemli olup olmadığının anlaşılması için daha fazla olguyla yapılmış çalışmaların olması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Richelson LS, Wahner HW, Melton LJ, Riggs BL. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *N Engl J Med* 1984; 311:1273-5.
2. Ertunç D, Tok E, Gülhan S, Yazıcı G, Kaplanoğlu M, Aban M et al. Oofektominin postmenopozal kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi. *Jinekoloji ve Obstetrik Bülteni* 2005; 12:59-64.
3. Berek JS, Adashi EY, Hillard PJA (Çeviri Editörü: Doç.Dr. Ahmet Erk) *Novak Jinekoloji. Nobel Tıp Kitabevleri.* 2004;29:1109-1139.
4. Lambrinoudaki I, Christodoulakos G, Avarantinos L, Antoniou A, Rizos D et al. Endogenous sex steroids and bone mineral density in healthy Greek postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2006; 24:65-71.
5. Kass-Wolff JH. Calcium in women: healthy bones and much more. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2004; 33:21-33.

6. Braunstein GD. *Androgen insufficiency in women: summary of critical issues. Fertil Steril* 2002; 77:94-99.
7. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Groome N, Guthrie JR, Gree A, Dennestien L. *Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4025-4030.
8. Yoshimura N, Kasamatsu T, Sakata K, Hashimoto T, Cooper C. *The relationship between endogenous estrogen, sex hormone-binding globulin, and bone loss in female residents of a rural Japanese community: the Taiji study. J Bone Miner Metab* 2002; 20:303-310.
9. Garcia-Perez MA, Moreno-Mercer J, Tarin JJ, Cano A. *Bone turnover markers and PTH levels in surgical versus natural menopause. Calcif Tissue Int* 2004; 74:143-149.
10. Acar B, Uslu T, Topuz A, Osma E, Ercal T et al. *Relation between bone mineral content and clinical, hormonal and biochemical parameters in postmenopausal women. Arch Gynecol Obstet* 1998;261:121-128.
11. Haffner SM, Katz MS, Dunn JF. *Increased upper body and overall adiposity is associated with decreased sex hormone binding globulin in postmenopausal women. Inter Jour Obs* 1991; 15:471-478.
12. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. *Biomedical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. J Bone Miner Res* 2000; 15:1526-1536.
13. Szathmari M, Szucs J, Feher T, Hollo I. *Dehydroepiandrosterone sulphate and bone mineral density. Osteoporos Int* 1994; 4:84-88.
14. Watson RR, Huls A, Araghinikuam M, Chung S. *Dehydroepiandrosterone and diseases of aging. Drugs Aging* 1996; 9:274-291.
15. Eastell R, Yergey AL, Vieira NE, Cedel SL, Kumar R, Riggs BL. *Interrelationship among vitamin D metabolism, free calcium absorption, parathyroid function, and age in women: evidence of a age-related intestinal resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D action. J Bone Miner Res* 1991; 6:125-132.
16. Cantatore FP, Loverro G, Ingrosso A, Lacanna R, Sassanelli E, Selvaggi L et al. *Effect of estrogen replacement on bone metabolism and cytokins in surgical menopause. Clin Rheumatol* 1995; 14:157-160.
17. Mazzuoli G, Minisola S, Bianchi G, Pacitti MT, Rosso R, Romagnoli E et al. *The effect of oophorectomy on skeletal metabolism. J Steroid Biochem Mol Biol* 1990; 37:457-459.
18. Baca EA, Ulibarri VA, Scariano JK, Ujah I, Bassi A, Rabasa AI et al. *Increased serum levels of N-telopeptides (NTX) of bone collagen in postmenopausal Nigeria women. Calcif Tissue Int* 1999; 65:125-128.
19. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C et al. *Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS prospective study. J Bone Miner Res* 1996; 11:1531-1538.
20. Desai MP, Bhanuprakash KV, Khatkhatay MI, Donde UM. *Age-related changes in bone turnover markers and ovarian hormones in premenopausal and postmenopausal Indian women. J Clin Lab Aral* 2007; 21:55-60.
21. Avbersek-Luznik I, Gmeiner Stopar T, Marc J. *Activity or mass concentration of bone-specific alkaline phosphatase as a marker of bone formation. Clin Chem Lab Med* 2007; 45:1014-1018.
22. Peris P, Alvarez L, Monegal A, Guanabens N, Duran M, Pons F et al. *Biochemical markers of bone turnover after surgical menopause and hormone replacement therapy. Bone* 1999; 25:349-353.

Postmenopozal Semptomatik ve Asemptomatik Olgularda Uterin Arter Doppler İndeks, Endometrial Kalınlık ve Histopatolojik Bulguların Karşılaştırılması

Barış Mülayim¹, Zeki Şahinoğlu², Sema Mülayim³, Habibe Ayvaci², Umur Kuyumcuoğlu⁴

1 Başkent Üniversitesi, Alanya Araştırma Ve Uygulama Merkezi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Bölümü, Alanya, Antalya

2 Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üsküdar, İstanbul

3 Alanya Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Bölümü, Alanya, Antalya

4 Dicle Üniversitesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Bölümü, Diyarbakır

Adres: 1. Başkent Üniversitesi, Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü Alanya / Antalya - Türkiye

Tel: 0 242 511 25 11 Cep: 0 532 345 96 07 e-mail: brsmlym@yahoo.com

ÖZET :

Objektif: Bu çalışmamızda, PMK'lı olgularda Doppler USG bulguları ve endometrium kalınlığının, endometrial patolojileri saptamadaki sensitivite ve spesifitesini belirleyerek, Doppler USG nin bir tarama yöntemi olarak kullanılabilirliğini göstermeyi amaçladık.

Planlama: Prospektif Kohort Hastalar: Hormon replasman tedavisi almayan postmenopozal kanaması olan 57 olgu ve kontrol grubunu oluşturan postmenopozal kanaması olmayan 57 olgu.

Girişim: Doppler Ultrasonografi, Endometrial Örneklem.

Değerlendirme: Endometrial örneklem öncesi, endometrium kalınlıkları ve uterin arter doppler indeksleri belirlendi. Histo-patolojik bulgular ile endometrium kalınlığı ve uterin arter RI ve PI değerleri karşılaştırıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Sonuçlar: Endometrium kalınlığının (cut-off değeri 5.5 mm alınır), endometrial patolojileri tanınmasındaki sensitivitesi %76, spesifitesi %52 olarak saptandı. Uterin arter doppler indekslerinin endometrial patolojileri saptamadaki sensitivite ve spesifiteleri sırasıyla; sağ RI: %100, %30, sol RI: %83, %52, sağ PI: %100, %22 sol PI: %83, %26 olarak bulundu.

Yorum: Uterin arter Doppler indekslerinin, endometrial patolojileri saptamadaki sensitivite ve spesifitesi, endometrium kalınlığının sensitivite ve spesifitesinden önemli ölçüde yüksektir.

Anahtar Kelimeler: Doppler indeksleri, Endometrial kalınlık, Histopatoloji sonuçları, Postmenopozal kanama

SUMARY :

Comparison of Uterin Artery Doppler Indices, Endometrial Thickness and Histopathological Findings of Symptomatic and Asymptomatic Postmenopausal Women

Objective: In this study we aimed to demonstrate the utility of Doppler Ultrasound (USG) as a screening tool by means of defining the sensitivity and specificity of Doppler USG findings and endometrial thickness in determining endometrial pathologies in postmenopausal women.

Plan: Prospective Cohort

Patients: 57 women with postmenopausal bleeding and 57 control women without postmenopausal bleeding. None of them received hormone replacement therapy.

Tests: Doppler USG, Endometrial sampling
Evaluation: Endometrial thickness and uterine artery Doppler indices were defined prior to endometrial sampling. Histopathological findings were compared with endometrial thickness and uterine artery RI and PI values. A p value of less than 0.05 was considered significant with a confidence interval of 95 %.

Results: Sensitivity and specificity of endometrial thickness in (accepted cut-off 5.5 mm) determining endometrial pathologies were found to be % 76 and % 52. Sensitivity and specificity of uterine artery Doppler indices in determining endometrial pathologies were calculated alternately; right RI: 100%- 30%, left RI: 83%- 52%, right PI: 100%- 22%, left PI: 83%- 26%.

Comment: Sensitivity and specificity of uterine artery Doppler indices in determining endometrial pathologies is significantly higher than sensitivity and specificity of endometrial thickness.

Key words: Doppler indices, Endometrial thickness, Histopathological findings, Postmenopausal bleeding

GİRİŞ

Postmenopozal dönemde görülen ve miktarı önemli olmayan her kanama *post menopozal kanama (PMK)* olarak tanımlanır. PMK, postmenopozal dönemde %0,5-1 oranında görülmektedir (1) Bu olguların %56-80'ini benign nedenler oluşturmaktadır(2-4). Postmenopozal dönemdeki kanama, menopozdaki kadınların karşılaştığı en önemli semptomlardan biridir ve polikliniğe başvuran hasta semptomlarının %5'ini oluşturur (5). PMK nedenlerinin araştırılmasında genellikle ilk basamak, invaziv bir işlem olan ofis endometriyal biyopsidir. Biyopsi sonucu negatif olmasına rağmen kanama devam ettiği takdirde dilatasyon ve küretaj (D&C) ve histereskopi yapılır. Bazı otörler aspirasyon metodunun D&C kadar doğruluğu olduğunu söylemişlerdir (2,3,6,7). Uterus ve overe giden kan akımının değişikliklerinin görüntülenmesi over ve endometrium kanserlerinin erken tanınmasına imkan sağlar. Tümör damarları, dokunun kendi damarlarından kaynaklanır. Bu damarların muskuler media tabakası yoktur ve tonusları düşüktür. Yanısıra, zayıf perivasküler desteğe bağlı olarak kan sızdırırlar. Bu mikrovasküler değişiklikler Doppler ultrasonografi (USG) ile ,damarlardaki düşük impedanslı dalgaform patternleri ile bağlantılı, yüksek hızlar şeklinde saptanır.

Biz bu çalışmada; postmenopozal kanama şikayeti ile gelen olguların uterin arter Doppler indekslerini ve aynı anda endometrium kalınlıklarını belirleyerek, bunların endometrial histopatoloji sonuçları ile ilişkisini araştırdık. Amacımız, PMK'lı olgularda Doppler USG bulguları ve transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile bulunan endometrium kalınlığının, endometrial patolojileri saptamadaki sensitivite ve spesifitesini belirleyerek, morbidite ve mortalitesi bulunan D&C uygulamasının sadece seçilmiş vakalarda yapılabileceğini ve Doppler USG nin bir tarama yöntemi olarak kullanılabilceğini göstermektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Zeynep Kamil Kadın Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji ve Menopoz polikliniklerine Mayıs

2001 - Şubat 2002 tarihleri arasında,menopoz tanısı almış ve postmenopozal kanama şikayetiyle başvuran olgular dahil edildi. Çalışma grubuna; hormon replasman tedavisi almayan, postmenopozal kanama şikayeti olan, 45-79 yaşları arasındaki 57 olgu dahil edildi. Kontrol grubu ise; menopoz polikliniğine başvuran hormon replasman tedavisi almayan, TVUSG'de myoma uteri tespit edilmemiş, 43-71 yaşları arasındaki, 57 olgudan oluşmuştur. Çalışmaya dahil edilen bütün hastaların ayrıntılı anamnezleri alınarak, jinekolojik ve obstetrik öyküleri, öz ve soy geçmişleri not edildi. Daha sonra sistemik ve jinekolojik muayeneleri yapılarak, postmenopozal kanaması uterus kaynaklı olduğu saptanan olgular çalışma grubuna alındı. Bütün olgulara, litotomi pozisyonunda, mesaneleri boşaltılarak, ATL 3000 marka Transvajinal renkli Doppler USG uygulandı. Pelvik organlar; overler, uterus boyut ve morfolojisi, endometrium kalınlığı longitudinal düzlemde ölçüldü. Her iki uterin arter görüntülenerek, kan akım hızı dalgaları, rezistans (RI) ve pulsatilite (PI) indeksleri kaydedildi.

Transvajinal renkli Doppler USG'yi takiben, aynı gün içerisinde, çalışma grubuna probe küretaj (PC) veya fraksiyone küretaj (FC), kontrol grubuna da pipelle ile endometrial örnekleme yapıldı ve örnekler patoloji bölümünde incelendi.Histo-patolojik bulgular, sonografik bulgularla (endometrium kalınlığı ve uterin arter RI,PI) karşılaştırıldı. Endometrium kalınlığı ve uterin arter RI, PI değerlerinin malign endometrial değişiklikleri tespit etmekteki, sensitivite ve spesifisite değerleri araştırıldı. Uterin arter cut-off değerleri sağ Rİ:0.84, sol Rİ:0.81, sağ Pİ:2.3, sol Pİ:2.4 ve endometrium cut-off değeri 5.5 mm olarak 'receiver operating characteristics' istatistiksel prosedürü kullanılarak belirlendi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SSPS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 7.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student t testi, Mann Whitney U test kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise χ^2 testi ve Fisher Exact χ^2 testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, $p<0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

SONUÇLAR

İki grup arasında, temel karakteristik özellikler karşılaştırıldığında; yaş ortalaması, çalışma grubunda 57,87($\pm 7,98$) kontrol grubunda 52,47($\pm 6,68$) olarak bulundu. Menopoz süreleri ortalaması, çalışma grubunda 9,26($\pm 7,95$) kontrol grubunda 5,03($\pm 5,04$) yıl idi ve bu iki özellik açısından, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Gravida ve parite açısından gruplar karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. (Tablo I).

Tablo I. Çalışma ve kontrol grubu hastalarının temel klinik karakteristik özellikleri

	Çalışma n=57(ortalama)	Kontrol n=57 (ortalama)	P
Yaş	57,87 \pm 7,98	52,47 \pm 6,68	<0,05
Gravida	5,61 \pm 4,13	7,26 \pm 7,45	>0,05
Parite	3,96 \pm 3,06	4,10 \pm 2,13	>0,05
Menopoz Süresi	9,26 \pm 7,95	5,03 \pm 5,04	<0,05
Endometrium(mm)	8,46 \pm 6,86	4,25 \pm 2,24	>0,05

Endometrium kalınlığına göre, çalışma ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo I) Çalışmamızda postmenopozal kanama şikayeti ile endometrial örnekleme yapılan 57 hastanın histopatoloji sonuçlarının dağılımı sırasıyla; Atrofik endometrium: 37 (%64,9), polip: 7 (%12,3), endometrium ca: 11 (%19,3), hiperplazi : 2 (%3,5) şeklinde idi (Tablo II).

Tablo II . Endometrial biyopsilerin histopatolojik sonuçları ve ortalama endometrial kalınlıkları

	Histopatoloji	Sayı(%)	E.kalınlık>5mm (n)	Endometrial kalınlık(mm)
Çalışma grubu	Atrofik endometrium	37(%64,9)	17	6,54 \pm 3,71 (3,30-7,77)
	Polip	7(%12,3)	4	9,15 \pm 6,24 (3,38-14,95)
	Hiperplazi	2(%3,5)	2	11,55 \pm 7,00
	Endometrium ca	11(%19,3)	8	13,95 \pm 11,69 (6,09-21,80)
	Total	57 (%100)	31	
Kontrol grubu	Atrofik endometrium	50(%87,8)	5	4,33 \pm 2,27 (3,20-5,47)
	Polip	7(%12,2)	-	2,80
	Total	57 (%100)	5	

PMK şikayeti ile çalışma grubuna alınan 57 olgunun, 31'inde (%54,3), endometrium kalınlığı 5,5 mm olan cut-off değerinin üzerinde, 26'sında (%45,6) altında bulunmuştur.

Sonuçlardan şaşırtıcı olan, malign olarak değerlendirilen 11 endometrium kanseri olgusundan 3'ünün (%27,2) cut-off değerinin altında bulunmasıdır(Tablo II). Bu da endometrial kalınlığın, endometriumun malign değişikliklerini saptamaktaki sensitivitesini düşürmektedir. Malign değişikliklik gösteren olguların ortalama Rİ değerleri, benign değişikliklik gösteren olguların ortalama Rİ (sağ ve sol uterin arter) değerleri ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo III).

Tablo III. Endometrial histopatoloji sonuçlarına ilişkin sağ uterin arter ve sol uterin arter Rİ

	Sağ uterin arter			Sol uterin arter			
	Histopatoloji	PI?0,8	PI>0,8	Ortalama	PI?0,8	PI>0,8	Ortalama
Patolojik olmayan değişiklikler	Atrofi	4	4	0,90 \pm 1,0	12	25	0,86 \pm 0,0
	Polip	0	7	0,81 \pm 0,0	0	7	0,82 \pm 0,0
Patolojik değişiklikler	E.hiperplazi	2	0	0,77 \pm 0,0	2	0	0,76 \pm 0,1
	E.kanser	11	0	0,73 \pm 0,0	9	2	0,73 \pm 0,0
				73			93

Sağ uterin arter Rİ değeri için hesaplanan 0,84 ve sol uterin arter için hesaplanan 0,81 cut-off değeri göz önüne alındığında, Endometrium ca olgularının, 11'inde (%100), sağ uterin arter Rİ'leri 0,84 değerinin ve 9'unda (%83,3) sol uterin arter Rİ'leri 0,81'in altında bulunmuştur. Endometriumda malign değişikliklerinin saptanmasında uterin arterlerin Rİ'nin sensitivitesi, endometrial kalınlık sensitivitesinden daha yüksektir. Sağ ve sol uterin arter Pİ değerleri, benign ve malign histopatolojiye sahip olgularda saptanmıştır. Malign değişikliklik gösteren olguların ortalama Pİ, benign değişikliklik gösteren olguların ortalama Pİ ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo IV).

Tablo IV. Endometrial histopatoloji sonuçlarına ilişkin sağ uterin arter ve sol uterin arter Pİ

	Sağ uterin arter			Sol uterin arter			
	Histopatoloji	PI?2,3	PI>2,3	Ortalama	PI?2,4	PI>2,4	Ortalama
Patolojik olmayan değişiklikler	Atrofi	13	24	2,96 \pm 0,38	12	25	2,21 \pm 0,72
	Polip	0	7	2,17 \pm 0,68	0	7	2,60 \pm 0,22
Patolojik değişiklikler	E.hiperplazi	2	0	1,80 \pm 0,51	2	0	1,77 \pm 0,54
	E.kanser	11	0	1,50 \pm 0,32	8	3	1,57 \pm 0,55

Pİ değeri için hesaplanan 2,3 cut-off değeri göz önüne alındığında 11 endometrium ca olgusunun, hepsinde (%100), sağ uterin arter Pİ'si 2,3 değerinin altında ve 8'inde sol uterin arter Pİ'si 2,4 değerinin altında bulunmuştur.

Bu arada histopatoloji sonuçları, atrofik endometrium bulunan toplam 20 olgunun 13'ünde (%65,00) sağ ve 12'sinde sol uterin arter Pİ'lerinin cut-off değerlerinin altında bulunması uterin arter Pİ spesifitesinin düşük olmasına neden olmaktadır. Endometrium malign değişikliklerinin saptanmasında uterin arterleri PI'nin sensitivitesi, endometrial kalınlık sensitivitesinden daha yüksektir. Sağ uterin arterin RI sensitivitesi 100%, spesifitesi 30%, negatif prediktif ve pozitif prediktif değerleri sırasıyla %100 ve %16 olarak bulundu. Sol uterin arter RI sensitivitesini %83, spesifitesini %52, negatif prediktif ve pozitif prediktif değerlerini sırasıyla %96 ve %17 olarak bulduk (Tablo V).

Tablo V. Sağ uterin arter ve sol uterin arter RI ve endometrial kalınlığın, endometriumun malign değişikliklerini saptamaktaki sensitivite ve spesifite değerleri

	Sensitivite	Spesifite	Negatif Prediktif Değer	Pozitif Prediktif Değer
Sağ uterin arter RI	1,0	0,30	1,0	0,16
Sol uterin arter RI	0,83	0,52	0,96	0,17
Endometrial kalınlık	0,76	0,52	0,88	0,32

Sol uterin arter RI sensitivitesinin sağa göre düşük olma nedeni, 1 endometrium ca olgusunun RI değerinin sol tarafta 0,81 olan cut-off değerinin üzerinde olmasıydı. Endometrium kalınlığının sensitivitesi %76, spesifitesi %52, negatif prediktif değerini %88, pozitif prediktif değerini %32 olarak bulundu. RI sensitivitesi, endometrium kalınlığı sensitivitesine göre dikkat çekici şekilde yüksek bulundu. Sağ uterin arter PI sensitivitesi %100 gibi çok önemli bir sonuç ortaya koymakla birlikte, spesifitesi %22 negatif prediktif ve pozitif prediktif değerleri sırasıyla %100 ve %15 olarak bulundu. Sol uterin arter PI sensitivitesini %83, spesifitesini %26 negatif prediktif ve pozitif prediktif değerlerini sırasıyla %93 ve %11 olarak bulduk (Tablo VI). Sol uterin arter PI sensitivitesinin sağa göre düşük olmasının nedeni, 1 endometrium ca olgusunun Pİ değerinin sol tarafta 2,4 olan cut-off değerinin üzerinde olmasıdır. Uterin arter Pİ'nin sensitivitesi, endometrium kalınlığı sensitivitesine göre dikkat çekici şekilde yüksektir

Tablo VI. Sağ uterin arter Pİ ve endometrial kalınlığın, endometriumun malign değişikliklerini saptamaktaki sensitivite ve spesifite değerleri

	Sensitivite	Spesifite	Negatif Prediktif Değer	Pozitif Prediktif Değer
Sağ uterin arter PI	1,0	0,22	1,0	0,15
Sol uterin arter PI	0,83	0,26	0,93	0,11
Endometrial kalınlık	0,76	0,52	0,88	0,32

Burada spesifisite karşılaştırıldığında en iyi değer, endometrial kalınlığın spesifitesinde gözlenmiştir. Doppler ve TV USG nin birlikte endometrial patolojileri tespit etmekteki sensitivitesini sağ, sol RI ve sağ, sol PI için %100, spesifitesini sırasıyla %15,9-%27-%9-%11,3, PPD'ni (pozitif prediktif değer) sırasıyla %26-28,8-24,5-25, NPD'ni (negatif prediktif değer) hepsi için %100 olarak bulduk (Tablo VII) Uterin arter RI spesifisite değerleri ise PI spesifisite değerlerinden daha yüksektir.

Tablo VII. Doppler ve Ultrason'un birlikte endometrial patolojileri tespit etme güvenirliği

	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD	NPD
Sağ UA RI(0,84+TVU/S(5,5mm))	100	15,9	26	100
Sol UA RI(0,81+TVU/S(5,5mm))	100	27	28,8	100
Sağ UA PI(2,3+TVU/S(5,5mm))	100	9	24,5	100
Sol UA PI(2,4+TVU/S(5,5mm))	100	11,3	25	100

TARTIŞMA

PMK, postmenopozal dönemde %0,5-1 oranlarında görülmektedir. Günümüzde sıklıkla tercih edilen tanı yöntemi endometrial örneklemme gibi invazif bir yöntem olup, olguların yaklaşık 3/4'ün de benign değişiklikler saptanmaktadır (1-4). Çalışmamızın amacı her PMK olgusuna invaziv girişim öncesinde uygulanacak transvaginal Doppler Ultrasonografinin alternatif, non-invaziv bir tanı metodu olarak sensitivite, spesifite, NPD ve PPD'ni irdelemektir.

TV USG ile ölçülen endometrial kalınlıklar, çalışma grubumuzda yer alan çeşitli histopatolojik durumlarda literatür ile uyumlu olarak saptanmıştır. Ancak çalışma grubu ve kontrol grubu arasında, endometrial kalınlık

açısından anlamlı fark vardır. Karlsson ve arkadaşları, Dorum ve arkadaşları, Granberg ve arkadaşlarının değişik zamanlarda yaptıkları çalışmalarda endometrial kalınlık, atrofik endometriumda 3,4 mm-4 mm; endometrial polipte 9 mm- 12,9mm; endometrial hiperplazide 9,7 mm-12 mm ve endometrial karsinomda 18mm-21mm olarak belirtilmiştir (8-10). Vuento ve ark.'da çalışmalarında atrofik endometrium ve endometrial karsinom olgularında ortalama endometrial kalınlığı belirgin olarak farklı (5,7/ 8,3 mm) bulmuşlardır(11). Çalışmamızda da kontrol grubuyla atrofik endometrium bulunan olguların ortalama endometrial kalınlığı benzer şekilde 4,3mm olarak bulundu. PMK olgularında endometrial örnekleme sonuçları çeşitli otörler tarafından yayınlanmıştır. En sık PMK nedeni olarak atrofik endometrium gösterilirken, endometrial karsinomun %7-10 oranında bulunduğu belirtilmiştir (12-14). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık PMK nedenini atrofik endometrium (%64,9) iken endometrium kanseri ise vakaların %19,3'ünden sorumlu idi. Endometrial kalınlığın, endometriumun malign değişikliklerini saptamadaki güvenilirliğini araştıran; Gull ve arkadaşları, endometrial kalınlığı $\leq 3,4$ mm altında olan hastalarda endometrium kanseri oranının %0,06 olduğunu belirtmişler, ancak endometrial biyopsi yalancı negatif sonuçları göz önüne alındığında mutlaka servikal sitolojinin de gerekli olduğunu vurgulamışlardır (15).

Literatürde endometrial kalınlık cut-off değeri 5mm olduğu takdirde endometrial kalınlığın malign değişiklikleri saptamadaki sensitivitesine ilişkin %80-%100 ve spesifisitesine ait %39-78 arasında değişik rakamlar bildirilmiştir (8-10,16,20). Weiner ve ark. ise sensitiviteyi %68 olarak belirgin şekilde farklı bulmuştur ve önceki yayınlar gibi (10,17-19) endometrial kalınlığın malign değişiklikleri tespit etmekte güvenilir bir metod olmadığını belirtmişlerdir. Birçok çalışmada, 5mm altında endometrial kalınlığı olan olguların, histopatolojik sonucunun atrofik veya inaktif endometrium

olduğu söylenmiştir (17,21-23). Endometrial kalınlık cut-off değeri 4mm alındığı takdirde endometrial kalınlığın malign değişiklikleri saptamadaki sensitivitesinin %85-%100, spesifisitesinin %39-%80,2 ve PPD'nin %61-%60,8 değerleri arasında bildirilmekle birlikte(8,10,24) bizim çalışmamızda endometrial kalınlık cut-off değerini çalışmamızda 5.5mm olarak saptadık. Buna göre 11 endometrial karsinom olgusundan 3 (%27'si)'ü cut-off değerinin altında, 2 hiperplazi olgusu cut-off üzerinde olarak bulundu. 37 atrofik endometrium olgusunun da 17'si (%45'i) cut-off değerinin üzerinde bulundu. TVUSG de saptanan endometrium kalınlığının, 5.5mm olan cut-off değerinin üzerinde olması atrofik endometriumu, altında olması ise endometrium karsinomunu ekarte ettirmemektedir.

Çalışmamız göstermiştir ki: endometrial kalınlıkla endometrial patolojileri saptama güvenilirliği çok yüksek değildir. Biz endometrial kalınlığın, endometrial patolojileri tanımasındaki sensitivitesini %76, spesifisitesini %52 olarak bulduk. Uterin arter doppler RI'nin ve PI değerlerinin, endometrial patolojileri saptamadaki sensitivitesi, endometrium kalınlığına göre yüksektir. Literatürdeki benzer çalışmalardan Weiner ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, uterin arter RI'nin malign endometrial değişiklikleri belirlemedeki sensitivitesi 1,0 ve spesifisitesi 0,39 olarak, endometrial kalınlık cut-off değeri 5mm olarak alındığında ise endometrial kalınlığın malign endometrial değişiklikleri belirlemedeki sensitivitesi 0,68 ve spesifisitesi 0,52 bulunmuştur. Endometrial kalınlığın malign endometrial değişiklikleri belirlemedeki güvenilirliğinin az olduğu belirtilirken, doppler USG nin sensitivitesinin yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (20,26). Bu çalışmaların aksine, Sladkevicius ve ark. ise 14 mm eşik kabul edilirse endometrial kalınlığın, Doppler USG'ye göre benign ve malign endometriumu ayırmakta daha iyi belirleyici olduğunu söylemişlerdir (27). Uterin arter Doppler indeksleri kullanılarak PMK olgularında endometrial ve subendometrial dokulardaki vasküler yapılar Doppler USG ile değerlendirildiğinde de

benzer sonuçlar sağlanmaktadır. Bu konuya ilişkin Amit ve ark.'nın çalışmasında, Endometrial kalınlık cut-off değeri 5mm olarak kullanıldığında, endometrial patolojileri tespit etme sensitivitesi %78 ve spesifisitesi %45,6 olarak bulunmuş, Doppler ölçümleri ile Pİ cut-off değeri 1 olarak kullanıldığında, endometrial patolojileri tespit etme sensitivitesi %85,7 ve spesifisitesi %89 olarak bulunmuştur. Makalenin sonunda, invaziv metodların uygulanamadığı durumlarda, TVUSG ve power Doppler görüntülemenin en iyi cevabı vereceği ve iki modalite ile sonucun benign bulunduğu durumda, kanser olasılığının %5'in altında olduğu vurgulanmıştır (24). Bu çalışmalar göstermiştir ki, invaziv girişimler, her PMK olgusuna uygulanmayabilir ve böylece D&C'nin hem enfeksiyon, kanama, perforasyon gibi morbiditesinden (komplikasyonları) hem de mortalitesinden kaçınılmış olur. Doppler U/S uygulaması, TVUSG uygulamasından hasta açısından farklı bir yöntem değildir, hastaya ek bir rahatsızlık vermez, invaziv değildir, iyi tolere edilir. Doppler USG'nin tek dezavantajı pahalı olmasıdır. Ancak Doppler USG'nin, D&C nin yarattığı gereksiz anestezi ve müdahalenin masrafları, anestezi ve müdahalenin hastaya vereceği anksiyete ve komplikasyonlar düşünülünce daha elverişli olduğu açıktır. Çalışmamızda sağ ve sol UA cut-off indeksleri ayrı olarak bildirilmiştir. Her iki taraf için tek bir cut-off değeri kullanılmayacağı kararına vardık. Çünkü bu ortak cut-off değerinin sensitivite ve spesifisite değerlerini değiştireceği açıktır, aynı zamanda sol ve sağ damarlardaki indeks değerleri aynı hasta için bile farklıdır. Bu konuya açıklık getirecek literatürde gerekli açıklamalar yer almamaktadır.

Sonuç olarak halen tartışmalar sürse de, bizim çalışmamız göstermiştir ki; Doppler USG, benign ve malign endometrial patolojileri saptamada, TVUSG den daha üstündür. Doppler ve TVUSG PMK'lı olgularda tanı amaçlı kullanılabilir ve D&C nin yerini almasa da, sayısını önemli ölçüde azaltacaktır. Özellikle invaziv metodların uygulanamadığı durumlarda bize büyük ölçüde yardımcı olacaktır. Doppler USG

PMK olgularında, özellikle endometrial karsinom gibi malign endometrial patolojilerin erken tanısı için, tarama testi olarak kullanılabilir mi? Soruların yanıtı kontrollü, çok merkezli, çalışmaların yapılması ile bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Fleischer; Manning; Jeanty; Romero: *Sonography in Obstetrics and Gynecology* 1996 P:852

2. Holst J, Koskela O, von Schoultz B. *Endometrial findings following curettage in 2018 women according to age and indications. Ann Chir Gynecol.* 1983;72; 274-277.

3. Mac Kenzie I, Bibby J. *Critical assessment of dilatation and curettage in 1029 women. Lancet.* 1978;2;566-568

4. Lidor A, İsmajovich B, Confino E, et al. *Histopathological findings in 226 women with postmenopausal bleeding. Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986;65:41-43

5. Nasri M, Coast G. *Correlation of ultrasound findings and endometrial histopathology in postmenopausal women. Br J Obstet Gynecol* 1989;96:1333-1338.

6. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, Norstrom A, Friberg LG. *Endometrial thickness as measured by endovajinal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. Am J Obstet Gynecol* 1991;164:47-52

7. Grimes DA. *Diagnostic dilatation and curettage: A reappraisal. Am J Obstet Gynecol* 1982;142:1-6

8. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylötao P et al. *Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding- A Nordic multicenter study. Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1488-1494

9. Dorum A. G, Kristensen A, Langebrette T, Sornes and Skaar O. *Evaluation of endometrial thickness measured by endovajinal ultrasound in women with postmenopausal bleeding. Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993;72:116-119

10. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, Norstrom A, Friberg LG. *Endometrial thickness as measured*

- by endovajinal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:47-52
11. Vuento M, Pirhonen J.P., Makinen J.I. et al. Screening for endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal women with conventional and color Doppler sonography. *Br J Obstet Gynecol* Jan 1999;106:14-20
 12. Choo Y.C., Mak K.C., Hsu C. et al. Postmenopausal uterine bleeding of non-organic cause. *Obstet Gynecol* 1985;66:225
 13. Gredmark T, Kvint S, Havel G, et al. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *Br J Obstet Gynecol* 1995 Feb;102(2):133-136
 14. Iatrakis G, Diakakis I, Kourounis G, Sakellaropoulos G et al. Postmenopausal bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997;24(3):157
 15. Gull B., Carlsson S.B., Karlsson B, Ylöstalo P. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: Is it always necessary to perform endometrial biopsy? *Am J Obstet Gynecol* 2000 ;182:509-515
 16. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein V.A., Subak L. et al. Endovaginal Ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998;280:1510-1517
 17. Nasri MN, Coast GJ. Correlation of ultrasound findings and endometrial histopathology in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynecol* 1989;96:1333-1338
 18. Chambers CB, Unis JS. Ultrasonic evidence of uterine malignency in postmenopausal uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1194-1199
 19. Osmers R, Volksen M, Shauer A. Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma. *Lancet* 1990 ;1:1569-1571
 20. Weiner Z, Beck D, Rottem S, Branders J.M. et al. Uterine artery flow velocity waveforms and color flow imaging in women with perimenopausal and postmenopausal bleeding. Correlation to endometrial histopathology. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993;72:162-166
 21. Nasri MN, Shepherd JH, Setchell ME, Lowe DG, Chard T. Sonographic depiction of postmenopausal endometrium with transabdominal and transvaginal scanning. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991;1:279-283
 22. Nasri MN, Shepherd JH, Setchell ME, Lowe DG, Chard. The role of vaginal scan in measurement of endometrial thickness in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynecol* 1991;98:470-475
 23. Varner RE, Sparks JM; Cameron CD; Roberts LL; Soong SJ. Transvaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1991;78:195-199
 24. Amit A, Weiner Z, Ganem N, Kerner H, Edwards C.L., Kaplan A, Beck D. The diagnostic value of color Doppler measurements in the endometrium of women with postmenopausal bleeding. *Gynecologic Oncology.* 2000;77:243-247
 25. Kurjak A, Zalud I, Alfirevic D and Jurkovic D. The assessment of abnormal pelvic blood flow by transvaginal color Doppler. *Ultrasound Med Biol.* 1990;16:437-442
 26. Kurjak A, Shalan H, Sosic A, Benic A et al. Endometrial carcinoma in postmenopausal women: Evaluation by transvaginal color Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1597-1603
 27. Sladkavics P, Valantin L., Marsal K. Endometrial thickness and Doppler velocimetry of the uterine arteries as discriminators of endometrial status in women with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:722-728

Normal Gelişimini Tamamlamış İnsan Plasentasında CD31, HCG ve Estrojene Spesifik Reseptörlerin İmmunohistokimyasal Yöntemlerle Gösterilmesi

Ranan Gulhan Aktas¹, Aynure Oztekin², Ulku Bayar³, Coskun Oztekin³

¹Zeynep Kamil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

³Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Zonguldak

Adres: Zeynep Kamil Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezi Üsküdar İstanbul – Türkiye

Tel: 05333992755 E-mail: ranagulhan@yahoo.com

ÖZET:

Çalışmada; CD31, hCG ve Estrojene spesifik reseptörlerin normal gelişimini tamamlamış insan plasentasındaki lokalizasyonunun araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod: 10 adet insan plasentasından hazırlanan kesitler; Hematoksilen-Eozin, PAS ve Masson'un trikrom boyaları ile boyandı. Ardından; HCG(Ab-5)(Lab Vision), CD31(Diagnostic BioSystems), insan estrogen reseptörüne spesifik antikolar(Diagnostic BioSystems) ile indirekt immunoperoksidaz yöntemi kullanılarak işaretlendi.

Bulgular: CD31 ile; fetal kapillerleri döşeyen endotel hücre sitoplazmaları ile; koryon içerisindeki kapillerler ve diğer tüm damarsal yapıları çevreleyen endotel hücreleri işaretlendi. Sinsityotrofoblastlar hCG ile belirgin şekilde boyandı. Villuslar içerisinde; yer yer sitoplazmaları hCG ile işaretlenmiş mezenkimal hücreler gözlemlendi. Koryon içerisinde de sitoplazması boyanmış hücrelere rastlandı. Estrojene spesifik reseptörlerle; sinsityotrofoblast sitoplazmalarında, villuslar içindeki mezenkimal hücrelerin bir kısmında, koryon kesitlerinde bazı bağ dokusu içerisindeki hücrelerin sitoplazmalarında işaretlenme mevcuttu.

Tartışma: CD31 ile villuslar içerisinde lokalize mezenkimal hücrelerde işaretlenme gözlemleyememiz; yeni damar oluşumunun artık son dönem plasentada stimüle edilmediğini düşündürmektedir. hCG ile boyanmış mezenkimal hücrelerin varlığı bu hücrelerin; sinsityotrofoblastlar gibi hCG sentezleyip salgılayan hücreler ya da sinsityotrofoblastlara farklılaşma potansiyeline sahip öncül hücreler olabileceği kanısındayız. Estrojen reseptörüne spesifik antikolarla; koryon kesitlerinde ve villus içi mezenkimal hücrelerde gözlemlenen boyanma; sinsityotrofoblastlara dönüşmek üzere programlanmış hücreler veya bu reseptörleri taşıyan diğer tipteki hücreler olabileceklerini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Plasenta, CD31, HCG, Estrojen, İmmunohistokimya

SUMMARY:

Immunohistochemical Demonstration of CD31, HCG and Receptors for Estrogene on Normal Human Placenta at Term Stage

Introduction: The aim of the study was to investigate the localization of CD31, hCG and the receptors which are specific for estrogene in normal human placenta.

Material and Methods: Sections from 10 normal human placenta were stained with Hematoksilen-Eozin, PAS ve Masson's trichrom stain and immunolabeled with the antibodies specific for HCG(Ab-5)(Lab Vision), CD31(Diagnostic BioSystems) and human estrogen receptors(Diagnostic BioSystems). **RESULTS:** Antibodies specific for CD31 were localised in the fetal capillary endothelial cells's cytoplasm and the endothelial cells around the different types of vessels in Chorion. Syncythyotrophoblasts were immunostained with hCG. There were also immunolabeling in the cytoplasm of mesenchimal cells in villi, and in some cells in chorion. Labeling for the receptors specific for Estrogene were localised in the cytoplasm of syncythyotrophoblasts, in mesenchimal cells in villi and the cytoplasm of the connective tissue cells in chorion.

Conclusions: We conclude that new vessel formation is not common in villi in term placenta since immunolabeling with CD31 in mesenchimal cells at this location were not seen. Mesenchimal cells which were stained with hCG might be the cells which synthesize and secrete HCG, like syncythyotrophoblasts, or they might be primitive cells which have potential for differentiation into the cyncythyotrophoblasts. Cells labeled with the estrogen receptor specific antibodies in mesenchimal cells in chorion and in villi would be the precursor cells of syncythyotrophoblasts or other cell types carrying these type receptors.

Key words: Placenta, CD31, HCG, Estrogene, Immunohistochemistry

GİRİŞ

Plasental damarların gelişim mekanizmalarının açıklanabilmesi için çok sayıda ışık mikroskopik, elektron mikroskopik, immunohistokimyasal ve deneysel araştırma yapılmaktadır. Bu konunun tam açıklanabilmesi; gerek gebelik sırasında, gerek tüm doku ve organların normal fizyolojik gelişim sürecinde; gerekse tümöral dokuların gelişiminde yeni damarların oluşum mekanizmaları konusundaki çok sayıda soruya açıklık getirecektir. Human Koryonik Gonadotropin(-HCG)'in plasentadan salgılanması ve plasental gelişim sırasında hücrel gelişim açısından önemi konusunda çok sayıda araştırma yapılmaktadır. 1997 yılında İto ve ark.; kültür ortamında sitostrofoblastların sinsityotrofoblastlara farklılaşması esnasında biyoaktif -HCG salgılanmasının arttığını; bunun iyi bir gebelik sürecinin göstergesi olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Al-Lamki ve ark.(1999); plasental yataktaki dev hücrelerin -HCG immunoreaktif olduğunu göstermişlerdir. Kovalevskaya ve ark (2002); koryokarsinoma benzeri -HCG'nin primer kaynağının sitotrofoblastlar olduğunu göstermiştir. Barros ve ark. (2002), normal plasentada -HCG saptayamazken preeklampitik plasentada sinsityotrofoblastlarda yoğun boyanma göstermişlerdir. Kayışlı ve ark. (2003); maternal immunotoleransın gelişiminde -HCG'nin önemli rol oynadığını düşünmektedir. Çalışmalarında -HCG'nin hücre proliferasyonunu azalttığını ve endometrial hücrelerde apoptozisi arttırdığını göstermişlerdir. Yoshida(2005), erken gebelik döneminde plasentadan -HCG salgılanmasını morfolojik düzeyde göstermiştir. CD31 ise; hücrel farklılaşmada önemli bir moleküldür. Farklı dokuların yanı sıra plasentada da endotel hücrelerinin işaretlenmesinde CD31'e spesifik antikolar yıllardır kullanılmaktadır (1998, Pijnenborg). Challier ve ark. hücre farklılaşmasının gösterilmesinde önemli olan CD31'in gebeliğin ilk üç aylık döneminde plasentaldaki lokalizasyonunu araştırmışlardır(2001). Sitotrofoblastlarda işaretlenme göstermişlerdir. Çalışmamızda, termdeki plasental dokuları yukarıdaki proteinlere spesifik antikoların yanısıra; insan

estrogenine spesifik antikolarla da işaretlemeyi amaçladık. Plasental fonksiyonların yürütülmesinde ve anjigenezis sürecinde estrogenlerin önemi bilinmektedir. Nagakawa ve ark. (2004), estrojene bağımlı büyüme faktörleri olan VEGF ve bFGF'in plasental gelişimdeki etkisini çalışmalarında göstermişlerdir. Bunun yanısıra, plasentanın estrogeni bağladığı bilinmesine karşılık hücrel düzeydeki lokalizasyonu henüz tam açıklanamamıştır. Bukovsky ve ark. bu konudaki araştırmalarını iki ayrı makalede özetlemişlerdir(2003).

Özet olarak, bu çalışmada normal gelişimini tamamlamış insan plasentasında;

- (i)İnsan endotel hücrelerinde bulunan CD31'in lokalizasyonunun araştırılması,
- (ii) -HCG'nin olgun plasentaldaki yerleşiminin mikroskopik düzeyde görüntülenmesi,
- (iii)İnsanda farklı dokularda bulunan estrojene spesifik reseptörlerin plasentaldaki varlığının incelenmesi,
- (iv)Tüm bu gözlemlerin karşılaştırmalı olarak fonksiyonel açıdan yorumlanması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

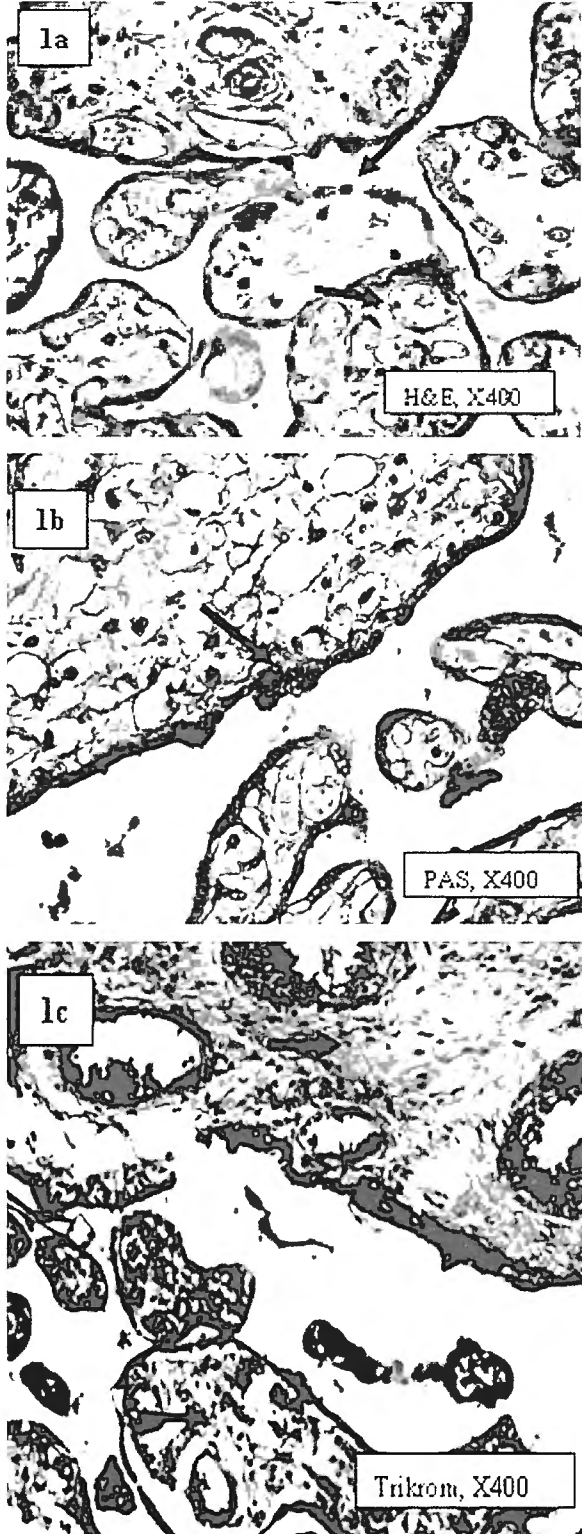
Normal gelişim süresini tamamlamış 10 adet insan plasentasından alınan doku örnekleri %10'luk formolde fikse edildikten sonra rutin doku takibi işlemlerinden geçirilerek parafine gömüldü. 4 mikron kalınlığında hazırlanan kesitler Hematoksilin-Eozin ile boyanarak ön değerlendirme yapıldı. Histokimyasal incelemeler için kesitler; PAS ve Masson'un trikrom boyaları ile boyandı. Aynı doku örnekleri ; -HCG(Ab-5)(Lab Vision), CD31(Diagnostic BioSystems) ve İnsan estrogen reseptörüne spesifik antikolar(Diagnostic BioSystems) ile indirekt immunoperoksidaz yöntemi kullanılarak işaretlendi. Tüm kesitler; Olympus BX51 ışık mikroskopunda incelendi.

BULGULAR

Hematoksilin-Eozin boyaları ile boyanmış preparatlarda; normal görünümdeki tersiyer

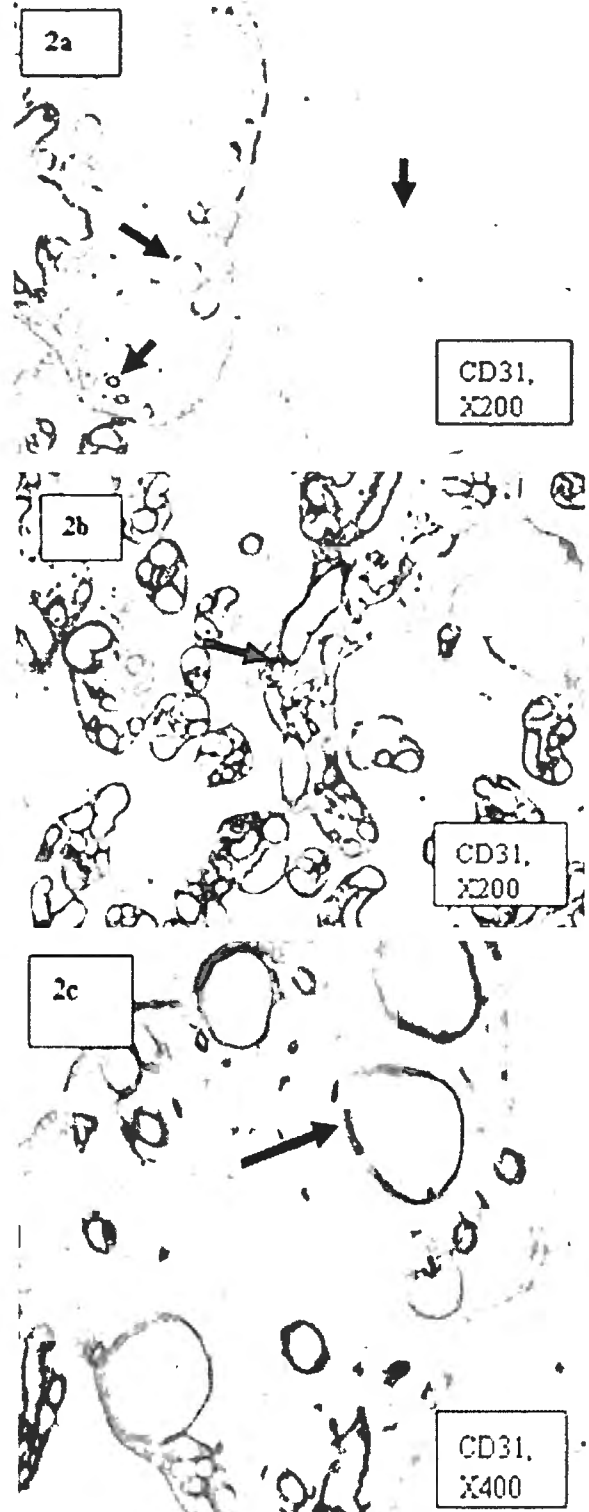
villuslar ve koryon gözlemlendi (**Resim 1a**). PAS boyası ile tüm bazal membranlarda belirgin boyanma mevcuttu (**Resim 1b**). Masson'un üçlü boyası ile; villuslar içerisinde ve gerekse koryonda bağ dokusu görüntülendi (**Resim 1c**).

Resim 1a,b ve c: Hematoksilin- Eozin boyaları ile boyanmış preparatlarda; normal görünümdeki tersiyervilluslar ve koryon gözlemlendi (1a). Pas boyası ile tüm bazal membranlarda belirgin boyanma mevcuttu (1b). Masson'un üçlü boyası ile, villuslar içerisinde ve koryonda bağ dokusu görüntülendi (1c).



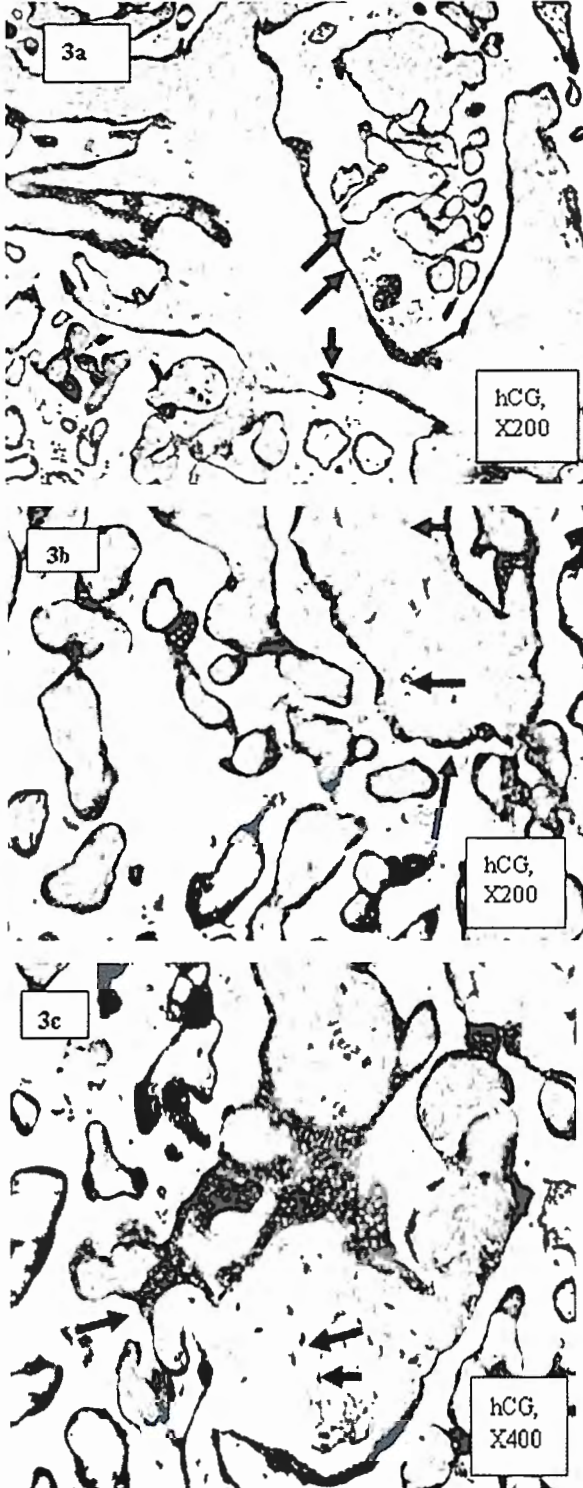
CD31 ile; tüm fetal kapillerlerde endotelial hücre sitoplazmalarında belirgin boyanma gözlemlendi. Koryon içerisinde de kapillerler ve diğer tüm damarsal yapıların lümenini döşeyen endotel hücrelerine lokalize işaretlenme dikkati çekti (**Resim 2a,b,c**).

Resim 2a,b ve c: CD31 ile, tüm fetal kapillerlerde endotelial hücre sitoplazmalarında belirgin boyanma gözlemlendi. Koryon içerisinde de kapillerler ve diğer tüm damarsal yapıların lümeni döşeyen endotel hücrelerine lokalize işaretlenme dikkati çekti..



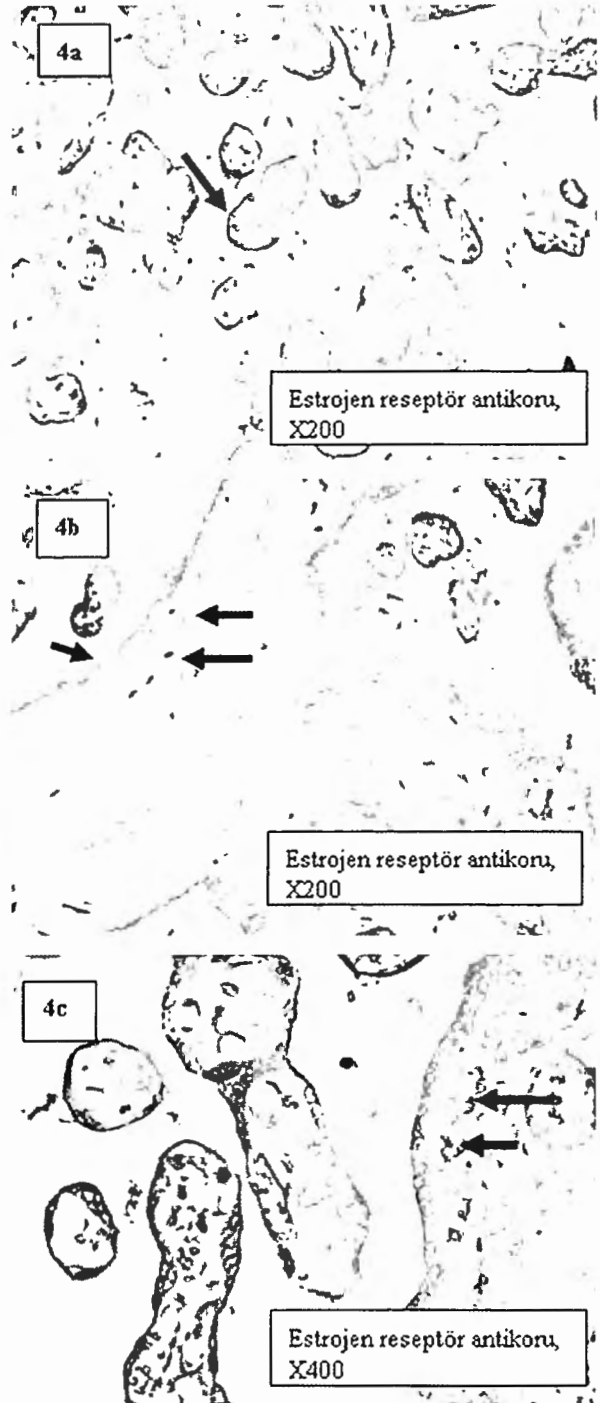
Tüm villöz yapılar da sinsityotrofoblastlar -HCG ile belirgin şekilde boyandı (**Resim 3a**). Villuslar içerisinde; yer yer sitoplazmaları bu proteine spesifik antikör ile işaretlenmiş mezenkimal hücreler dikkati çekiyordu (**Resim3b**). Koryon içerisinde de sitoplazması boyanmış hücrelere rastlandı (**Resim 3c**).

Resim 3a,b ve c: Tüm villöz yapılar da sinsityotrofoblastlar hCG ile belirgin şekilde boyandı. Villuslar içerisinde; yer yer sitoplazmaları hCG ile işaretlenmiş mezenkimal hücreler dikkati çekiyordu. Koryon içerisinde de sitoplazması boyanmış hücrelere rastlandı.



İnsan estrojen reseptörüne spesifik antikörlerle işaretlenen kesitlerde; sinsityotrofoblast sitoplazmalarında ve villuslar içindeki mezenkimal hücrelerin bazılarının sitoplazmalarında boyanma görüldü (**Resim 4a ve b**). Koryon kesitlerinde de bağ dokusu içerisindeki bazı hücrelerin sitoplazmalarında işaretlenme mevcuttu. (**Resim 4c**).

Resim 4a,b ve c: İnsan estrojen reseptörüne spesifik antikörlerle işaretlenen kesitlerde; sinsityotrofoblast sitoplazmalarında (a,b,c) ve villuslar içindeki mezenkimal hücrelerin bazılarının sitoplazmalarında boyanma görüldü (b). Koryon kesitlerinde de bağ dokusu içerisindeki bazı hücrelerin sitoplazmalarında işaretlenme mevcuttu (c).



TARTIŞMA

Hematoksilen-Eozin, PAS ve Masson'un üçlü boyaları ile; hücrelerin ve dokunun yapısal özellikleri karşılaştırmalı olarak incelendi ve morfolojik değerlendirme yapıldı. Çalışmada; termdeki plasental sinsityotrofoblastik yapıların -HCG ile çok yoğun bir şekilde boyanma göstermiş olmaları; fonksiyonel çalışmalarla bu hormonu sentezleyip salgıladıkları gösterilen bu hücrelerin mikroskopik düzeyde de gösterilmelerini sağlayan morfolojik bir kanıttır. Ito ve ark.(1997); sinsityotrofoblasta farklılaşma arttıkça bu hücrelerde -HCG oranının arttığını bildirmişlerdir. Yoshida (2005); erken gebelik döneminde sekizinci ve dokuzuncu haftalarda sinsityotrofoblastlarda yoğun -HCG lokalizasyonunu göstermiştir. Yine Sonoda ve ark. (2005); bir kültür çalışmasında sinsityotrofoblastlar ve makrofajların -HCG reseptörleri içerdiğini rapor etmişlerdir. Kovalevskaya ve ark. (2002); plasentanın farklı gelişim dönemlerinde farklı izoformlardaki -HCG'nin trofoblastlardaki immunolokalizasyonunu göstermişlerdir. Altı ila yedinci haftalarda; sitotrofoblastlar sinsityotrofoblastlara dönüştükçe B152 / B109 oranının azaldığını; sitotrofoblastlarda daha çok bulunan B152 izoformunun koryokarsinom benzeri -HCG için primer kaynak olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı yılda Barros ve ark. (2002); farklı dönemlerdeki plasentalarda sitotrofoblastlarda boyanma gözlemlenmemişler; sinsityotrofoblastlarda immunoreaktivite bildirmişlerdir. Araştırmamızda sinsityotrofoblastların yanı sıra; -HCG'ye spesifik antikor ile boyanmış mezenkimal hücrelerin varlığı şu soruları akla getirmektedir:(i) Bu hücreler; sinsityotrofoblastlar gibi -HCG sentezleyip salgılayan hücreler olabilir, (ii) Ya da bu hücreler sinsityotrofoblastlara farklılaşma potansiyeline sahip öncül hücreler olabilir. Olgunlaşmasını tamamlamış insan plasentasında CD31'in lokalizasyonunu tanımlayan çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Çalışmamızda; bu proteinin insan plasentadaki yerleşimini mikroskopik düzeyde gösterebilmeyi amaçladık. CD31, plazma membranına lokalize bir proteindir. Damar oluşumunun görüntülenebilmesi için farklı dokularda bu proteine spesifik antikorlarla çalışılmaktadır. Tertemiz F (2005) ve ark.; CD31'in plasentadaki lokalizasyonunu farklı

tekniklerle araştırmışlar; ve plasentadaki damar oluşumunda apoptozisin önemli rol oynadığını, bu apoptotik hücrelerde CD31'in lokalize olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda CD31 ile tüm endotelial hücrelerde işaretlenme gözlemlendi. Villuslar içerisinde lokalize mezenkimal hücrelerde işaretlenme yoktu. Bu da; yeni damar oluşumunun artık bu yapılarda stimüle edilmediğini düşündürmektedir. Estrojene bağımlı anjiogenik faktörlerin plasenta büyümesindeki önemi bildirilmiştir (Nagakawa, 2004). Plasentaya estrogenlerin bağlandığının bilinmesine karşılık; estrogen reseptörlerinin hangi hücrelerde bulunduğu ve hücre içerisinde nerede lokalize olduğuna dair kısıtlı sayıda araştırma vardır (Bukovsky ve ark. 2003; Luo ve ark.2006; Al-Bader 2006). Bukovsky ve ark. plasentada alfa ve beta reseptörlerinin varlığını göstermişlerdir(2003). Kültürde yaptıkları çalışmalarla alfa reseptörüne spesifik estrogen reseptörlerini sitotrofoblastlarda, perisitlerde ve amniotik fibroblastlarda göstermişlerdir. Buna karşılık; beta reseptörüne spesifik reseptörleri sadece sinsityotrofoblastlarda gözlemlenmişlerdir. Yine bu çalışmada; beta tipi estrogen reseptörlerinin hücre sitoplazmasında bulunduğu belirtilmiştir. Farklı yöntemlerle benzer bir çalışma da Luo ve ark. (2006) tarafından yapılmıştır. RT-PCR ve SP-assay tekniklerini kullanarak alfa tipi estrogen reseptörlerinin sitotrofoblast nükleuslarında, beta tipi reseptörlerin ise sinsityotrofoblast sitoplazmasında bulunduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda; sinsityotrofoblastik hücrelerin sitoplazmalarında estrogen reseptörüne spesifik antikorla boyanma olması; kullandığımız antikorun beta tipi reseptörlere spesifik olabileceğini düşündürmektedir. Koryon kesitlerinde ve villus içi mezenkimal hücrelerde gözlemlenmediğimiz boyanmış hücrelerin de; sinsityotrofoblastlara dönüşmek üzere programlanmış hücrelerden olabileceği veya bu reseptörleri taşıyan diğer tipteki hücreler olabileceği kanaatindeyiz.

Bu proteinlerin erken dönem plasentadaki yerleşimlerinin benzer çalışmalarla gösterilerek son dönem plasentadaki yerleşimleriyle karşılaştırılabilmesinin; plasental gelişim ve yeni damar oluşumunu etkileyen faktörler konusundaki çok sayıda soruya cevap verebileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. İto HH, Doughas GC, Qiu QF, Thirkill TL, Overstreet JW, Lasley BL. The relationship between trophoblast differentiation and the production of bioactive HCG. *Early Pregnancy*. 1997 ; 3(4): 291-300.
2. Al-Lamki RS, Skepper JN, Burton GJ. Are human placental bed giant cells merely aggregates of small mononuclear trophoblast cells? An ultrastructural and immunocytochemical study. *Hum Reprod*. 1999;14(2):496-504.
3. Kovalevskaya G, Genbacev O, Fisher SJ, Caceres E, O' Connor JF . Trophoblast origin of hCG isoforms: cytotrophoblasts are the primary source of choriocarcinoma-like hCG. 2002;194(1-2):147-55.
4. Barros JS, Baptista MG, Bairos VA. Human chorionic gonadotropin in human placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2002; 266(2): 67-71.
5. Kayisli UA, Selam B, Guzeloglu-Kayisli O, Demir R, Arici A. Human chorionic gonadotropin contributes to maternal immunotolerance and endometrial apoptosis by regulating Fas-Fas ligand system. *J Immunol*. 2003 ;171(5):2305-13.
6. Yoshida Y. Secretion of human chorionic gonadotropin in early pregnancy. *Med Mol Morphol*. 2005; 38(2): 104-11.
7. Pijnenborg R, Vercruyse L, Verbist L, Van Assche FA. Interaction of interstitial trophoblast with placental bed capillaries and venules of normotensive and pre-eclamptic pregnancies. 1998;19(8):569-75.
8. Challier JC, Carbillon L, Kacemi A, Vervelle C, Bintein T, Galtier M, Espie MJ, Uzan S. Characterization of first trimester human fetal placental vessels using immunocytochemical markers. *Cell Mol Biol(Noisy-le-grand)*. 2001; 47
9. Nakagawa Y, Fujimoto J, Tamaya T. Placental growth by the estrogen-dependent angiogenic factors, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor, throughout gestation. 2004;19(5):259-66.
10. Bukovsky A, Caudle MR, Cekanova M, Fernando RI, Wimalasena J, Foster JS, Henley DC, Elder RF. Placental expression of estrogen receptor beta and its hormone binding variant-comparison with estrogen receptor alpha and a role for estrogen receptors in asymmetric division and differentiation of estrogen-dependent cells. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003, 1: 36.
11. Bukovsky A, Cekanova M, Caudle MR, Wimalasena J, Foster JS, Henley DC, Elder RF. Expression and localization of estrogen receptor-alpha protein in normal and abnormal term placentae and stimulation of trophoblast differentiation by estradiol. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003;1:13.
12. Sonoda N, Katabuchi H, Tashiro H, Ohba T, Nishimura R, Minegishi T, Okamura H. Expression of variant luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptors and degradation of chorionic gonadotropin in human chorionic villous macrophages. *Placenta*. 2005; 26(4):298-307.
13. Barros JS, Baptista MG, Bairos VA. Human chorionic gonadotropin in human placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2002; 266(2): 67-71.
14. Tertemiz F, Kayisli UA, Arici A, Demir R. Apoptosis contributes to vascular lumen formation and vascular branching in human placental vasculogenesis. *Biol Reprod* 2005; 72(3): 727-35.
15. M. Castellucci, G.Kosanke, F.Verdenelli, B.Huppertz and P.Kaufmann. Villous sprouting: fundamental mechanisms of human placental development. *Hum Reprod Update*. 2000; 6(5):425-94.
16. Kacemi A, Vervelle C, Uzan S, Challier JC. Immunostaining of vascular, perivascular cells and stromal components in human placental villi. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 1999; 45(1): 101-13.
17. Morrish DW, Marusyk H. Localization of human chorionic gonadotropin and placental lactogen by immunogold labeling for electron microscopy: technique and limitations. *Microsc Res Tech*. 1997; 38(1-2): 176-87.
18. Kumar V, Green S, Stack G, Berry M, Jin JR and Chambon P. Functional domains of the human estrogen receptor. *Cell* 1987; 51:941-951.
19. Luo D, Liu SY, Xing AY. Expression and localization of estrogen receptor ERalpha and the kinds of ERbeta mRNA on placenta. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2006 Sep;37(5):769-72.
20. Al-Bader MD. Estrogen receptors alpha and beta in rat placenta: detection by RT-PCR, real time PCR and Western blotting. *Reprod Biol Endocrinol*. 2006 Mar 28;4:13.

Aynı Hastalarda Altı Aylık Aralarla Tekrarlanan Sperm Analizlerinin Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi

Ranan Gulhan Aktas¹, Naciye Arat¹, Handan Ankaralı², Kenan Sofuoğlu¹, Tansel Çetinkaya¹, Belgin Devranoğlu¹, Arman Özdemir¹, Selçuk Ayas¹

¹Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

²Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bölümü

Yazışma Adresi : Zeynep Kamil Hastanesi tüp Bebek Merkezi Üsküdar İstanbul – Türkiye

Cep: 0 533 399 27 55 e-mail: ranagulhan@yahoo.com

ÖZET:

Amaç: Aynı hastada 6 aylık aralıklarla semen analizi tekrarlandığında, sonuçların değişkenlik gösterip göstermediği ve mevsimsel farklılıkların ortaya çıkıp çıkmadığının istatistiksel olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezi Androloji laboratuvarına altı aylık aralıklarla başvuran 56 hastanın iki semen analizi karşılıklı değerlendirilmiştir. İstatistiksel incelemeler; Kolmogorov-Smirnov testi and paired t-testi kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Mart-Nisan-Mayıs aylarında alınan örnekler; aynı hastaların Eylül-Ekim ya da Kasım aylarında alınan örneklerinin sonuçları ile karşılaştırıldığında; sperm sayı ve motilitesinde artış gözlenmiş; ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tartışma: Aynı kişide altı aylık aralıklarla yapılan semen analizi sonuçları istatistiksel olarak anlamlı olacak derecede bir değişiklik göstermemektedir. Analiz sonuçlarının birbirine çok yakın olması; sperm parametrelerinin çok değişken olabileceğinin bilinmesine karşılık halen an güvenilir yöntemlerden birinin olduğunu da bir kez daha göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Sperm sayısı, sperm motilitesi, mevsimsel değişiklikler

SUMMARY:

Comparison of the Sperm Analysis After Six Months Intervals on the Same Patients

Introduction: The aim of the study were (i) statistical analysis of two different semen analysis results on the same patients after six months intervals and (ii) to examine if there are seasonal variations on semen parameterst.

Material and Methods: Semen parameters of 56 patients who applied to the Andrology Laboratory of Assisted Reproductive Center of Zeynep Kamil Women and Children Diseases' Hospital were analysed by using Kolmogorov-Smirnov test and paired t-test.

Results: There were increase on sperm count and motility on the same patients who gave samples two times with six months intervals (on March-April-May and September-October or November). However; this increase was not statistical meaningful.

Conclusions: Statistical meaningful differences on the parameters of semen analysis of same patients were not observed. The results were pretty consistents; in spite of it is well known that the results could be effected by many factors. We also conclude that semen analysis is still very valuable since it is one of the most trustable, easiest and the cheapest method.

Key words: Sperm count, Sperm motility, Seasonal variations

GİRİŞ

Sperm kalitesini etkileyen faktörlerin neler olabileceği konusunda gerek kliniklerde, gerekse deneysel olarak çok sayıda çalışma yapılmaktadır(1-5). Bu çalışmalar; semen analiz sonuçlarının çok değişken olabileceğini, aynı kişide dahi çok farklı sonuçlarla karşılaşılabileceğini ortaya çıkarmaktadır.

Normal sperm parametrelerine sahip hastalarda dahi; sonraki analizlerden herhangi birinde azospermik sonuçlarla karşılaşılabileceği rapor edilmiştir. Tüm bunlar; üremeye yardımcı tedaviler uygulamalarında en iyi sonuçlara ulaşılabilmesi için ne gibi parametrelerin etkin olduğu konusundaki araştırmaların çok yönlü

devam etmesine neden olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda erkekte fertilitenin giderek azaldığı belirtilmektedir(6-16). Viagra, dioksinler gibi kimyasallar, sigara, alkol ve varikosel; sperm kalitesini etkileyen başlıca faktörler arasında sayılmaktadır (1). Yaşla birlikte sperm kalitesinin azaldığı, sperm DNA'sında hasar ortaya çıkabileceği bildirilmiştir(5). Semen analizinin mevsimsel değişikliklere uğrayabileceği konusunda da çalışmalar mevcuttur. 1982'de Tjoa ve ark.(17), 1988'de Paraskevides ve ark.(18), 1989'da Politoff ve ark.(19); sperm parametrelerinde mevsimsel değişiklik olduğunu ; kış aylarında daha yüksek sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir. Levin ve ark. (20); yaz aylarında klimalı ortamda çalışanlarla dış ortamda çalışanların sperm parametrelerini incelemişler ve bir fark bulamamışlardır. Centola (21); hızlı hareketli sperm oranında, kuyruk defektlerinde ve immatür sperm yüzdesinde mevsimsel değişiklik olduğunu bildirmiştir. Henkel ve ark. (22); sperm sayısı ve kromatin kondansasyonunda mevsimsel değişiklik olduğu; sperm motilitesi ve vitalitesinin değişmediği sonucuna varmıştır. Krause (23); mart ayında akrozin aktivitesinin arttığını göstermiştir. Chen-Z ve ark. (24); sperm konsantrasyonunun ilkbahar aylarında daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Centola ve Eberly ise(21); istatistiksel olarak anlamlı, mevsimlerle ilişkili bir değişiklik saptayamamıştır. Sobreiro (25); 3 yıllık çalışmaları sonucunda yaz aylarında sperm sayısı ve motilitesinde azalma olduğu sonucuna varmışlardır. Minter(28); coyote isimli hayvanlarda semen kalitesinde mevsimsel değişiklik olduğunu göstermiştir.

Görüldüğü gibi tüm bu çalışmaların ortak noktası; sperm analiz sonuçlarının çok değişken olabileceğidir. Daha önceki tüm çalışmalarda; farklı hastaların sonuçları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada ise, aynı hastada sperm parametrelerinin ne gibi değişikliklere uğrayabileceğinin araştırılması amaçlandı. Bu amaçla; 6 aylık aralıklarla kliniğe başvuran hastaların sonuçları değerlendirildi. Aynı hastalarda sonuçların ne gibi değişikliklere uğrayabileceği; mevsimsel değişiklik olup olmadığı, sonuçlardaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlılığı karşılaştırıldı.

MATERYAL VE METOD

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezi Androloji Laboratuvarına başvuran hastalardan 6 aylık aralıklarla 2 kez başvuran hastaların sonuçları retrospektif olarak incelendi. Hastaların ilk başvuruları 2007 yılı Mart-Nisan ya da Mayıs aylarındaydı. İkinci kez yapılan incelemeler de; yine aynı yıl içerisinde, Eylül-Ekim-Kasım aylarında gerçekleştirilmişti. Bu şekilde başvurmuş 56 hasta saptandı. Semen analizleri iki ayrı teknisyen tarafından manuel olarak yapılmıştı. Tüm hastalardan örnekler sabah saatlerinde, 2-5 günlük cinsel perhiz sonrası alınmıştı. Örnekler alınır alınmaz 37°C ısıdaki etüvde likefaksiyon için bekletilmiş, ardından likefaksiyon süresi, semen rengi, viskozitesi, semen miktarı kaydedilmişti. İlk değerlendirmede saptanan sperm sayısı ve motilitesine göre; gradyent ya da swim-up teknikleri kullanılarak yıkama işlemi yapılmış; ardından semen analizi sonuçları kaydedilmişti. 5 mikrolitre semen örneği 37°C a ısıtılmış Makler kamarası kullanılarak, faz kontrast mikroskopunda, X200 büyütme altında sayılarak, sperm konsantrasyonu $X10^6/ml$ olarak kaydedilmişti. Motilite hesaplaması için en az 100 sperm Makler sayacı altında ya da lam-lamel arasında incelenmiş ve sonuçlar yüzde olarak kaydedilmişti. Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği kriterler esas alınarak ; sperm sayısı ve hareketliliği değerlendirilmişti. Sonuçlar; Kolmogorov-Smirnov testi and paired t-testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üremeye Yardımcı Tedaviler Merkezi Androloji Laboratuvarına başvuran hastalardan 6 aylık aralıklarla 2 kez başvuran 56 hastanın semen analizi sonrası total progresif motil sperm sayıları, ve motil sperm yüzdeleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Aynı hastalarda altı aylık aralıklarla yapılmış semen analiz sonuçları

HASTA	İlk Semen Analizi		İkinci Semen Analizi (Aynı Ay Sonra)	
	Sperm Sayısı*	Sperm Motilitesi (%)**	Sperm Sayısı*	Sperm Motilitesi (%)**
1.	91	36	82	60
2.	4.4	36	1	30
3.	2.3	17	3.2	28
4.	38	51	45	51
5.	150bin	38	50bin	37
6.	4	12	6	12
7.	4.6	56	12	64
8.	51	30	81	69
9.	69	60	90	60
10.	1.1	51	2.1	43
11.	6	50	15	41
12.	45.9	55	49	50
13.	49	73	51	72
14.	60bin	0	Nadir immotil sperm	0
15.	5.9	20	11.5	16
16.	3	26	70bin	43
17.	38.2	48	34	68
18.	1.8	50	1.6	37
19.	9.4	21	16.6	34
20.	21	76	9.9	64
21.	1.7	58	4	27
22.	3	17	4	17
23.	87	46	87	75
24.	42	46	49	51
25.	79	42	54	63
26.	2.5	56	1	37
27.	20.6	48	14.8	32
28.	26	25	52	30
29.	1.5	41	1	44
30.	10	13	9	14
31.	1.5	78	1.4	75
32.	2.5	32	90bin	54
33.	35	34	22	52
34.	6	0	7	3
35.	23	69	75	57
36.	75	69	35	77
37.	38	47	45	58
38.	21	33	14.3	34
39.	76	64	60	77
40.	21	10	19	18
41.	60bin	75	28	75
42.	64	63	116	59
43.	64	11	71	12
44.	2.3	52	12	33
45.	2.2	27	2.3	13
46.	61	55	42	61
47.	21	76	46	66
48.	4.8	31	1.6	50
49.	1.4	35	4.4	5
50.	41	71	21	71
51.	52	55	71	87
52.	9	22	11.9	5
53.	750bin	66	50bin	80
54.	7	23	29	44
55.	44	72	84	72
56.	22	53	47	70

*: Sperm sayısı; yıkama sonrası sayılar olup, mililitrede yüzbin ya da milyon olarak belirlenmiştir.

** : Total Progresi Motil Sperm Sayıları (%) olarak belirtilmiştir.

Sperm sayısı ve % değerlerinin dağılımı incelendiğinde sayıların normal dağılım göstermediği ancak logaritmaları alındıktan sonra normal dağılıma sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca motilite değerlerinin normal dağılım gösterdiği görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 2: Sperm sayısı ve motilite değerlerinin dağılımı

	N	Mean±SD
Sperm sayısı (mil/ml)	56	24.98±26.86
Deneme 1		
Sperm sayısı (mil/ml)	56	29.65±30.46
Deneme 2		
Sperm motilitesi (%)	56	44.12±21.37
Deneme 1		
Sperm motilite %	56	46.02±23.29
Deneme 2		

Bu durumda iki deneme sonucunun karşılaştırılmasında sperm sayılarının logaritması ve motilite değerlerin ise direkt ölçüm sonuçları kullanılmıştır. Hesaplamalar sonucunda her ne kadar hem sperm sayısı hem de motilite değerleri bir miktar artış gösterse de bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucu elde edilmiştir (P değerleri sırasıyla 0.144 ve 0.312). Bu durumda iki farklı ölçüm zamanı arasında sperm sayısında ve motilitesinde anlamlı bir değişimin meydana gelmediği sonucuna varılmıştır.

TARTIŞMA

Yukarıda özetlendiği gibi; sperm parametrelerinde mevsimsel değişiklik olduğunu ya da böyle bir değişiklik gözlemleyemediklerini savunan çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada; diğer çalışmalardan farklı olarak, aynı hastaların farklı dönemlerde yapılan analizleri karşılaştırılabilmektedir. Aynı hastalarda ilkbahar (Mart-Nisan-Mayıs) ve sonbahar (Eylül-Ekim-Kasım) aylarında tetkikler tekrarlandığında; sperm sayısı ve motilitesinde bir miktar artış görülmesine karşılık, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Önceki bazı çalışmalarda; kış aylarında sayı ve motilitenin yükseldiğine dair veriler mevcuttur. Bizim

sonuçlarımızda da; havanın soğuması ile birlikte aynı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir miktar artış gözlenmektedir. Isı ve günlük ışık miktarlarının spermatogenesis üzerine etkileri nedeni ile bu mevsimsel değişiklikler ortaya çıkabilir.

Çalışmamızda istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemesi; aynı bireyde semen analiz sonuçlarının 6 ay gibi bir periyodun sonunda çok değişmediğini göstermektedir. Semen analiz sonuçlarının değişken olması nedeni ile ne kadar güvenilir olabileceği konusunda çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmada semen analizleri farklı teknisyenler tarafından, önceki analiz sonuçlarından habersiz olarak, aynı laboratuvar ortamında gerçekleştirilmiştir.

Sonuçların çok değişken olmaması; kişisel faktörlerden etkilenmenin çok fazla olmadığı; aynı laboratuvar ortamında oldukça tutarlı sonuçlar elde edilebileceğini göstermektedir. Bu nedenle üzerinde çalışılan bir çok farklı tetkik yöntemleri ile karşılaştırıldığında; semenin klasik yöntemlerle analizinin kolay, ucuz, hızlı ve çok farklı faktörlerden etkilenmesine karşılık oldukça tutarlı sonuçlar vermesi nedeni ile ; başvuran hastalarda ilk yapılması gereken tetkiklerden biri olduğu kanısındayız .

KAYNAKLAR

1-Kalyani R, Basavaraj PB, Kumar ML. Factors influencing quality of semen: a two year prospective study. *Indian J Pathol Microbiol.* 2007 Oct;50(4):890-5.

2-Goverde HJ, Dekker HS, Janssen HJ, Bastiaans BA, Rolland R, Zielhuis GA. Semen quality and frequency of smoking and alcohol consumption--an explorative study. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1995 May-Jun;40(3):135-8.

3- Deepener F, Makker K, Agarwal A. Cell phones and male infertility: dissecting the relationship. *Reprod Biomed Online.* 2007 Sep;15(3):266-70.

4- Derias EM, Stefanis P, Drakeley A, Gazvani R, Lewis-Jones DI. Growing concern over the safety of using mobile phones and male fertility. *Arch Androl.* 2006 Jan-Feb;52(1):9-14.

5-Auger J, Jouannet P. Age and male fertility: biological factors. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2005 Nov;53 Spec No 2:2S25-35.

6-Joffe M. Decreased fertility in Britain compared with Finland. *Lancet.* 1996 Jun 1;347(9014):1519-22.

7- Jensen TK, Vierula M, Hjollund NH, Saaranen M, Scheike T, Saarikoski S, Suominen J, Keiski A, Toppari J, Skakkebaek NE. Semen quality among Danish and Finnish men attempting to conceive. *The Danish First Pregnancy Planner Study Team.*

8- Sripada S, Fonseca S, Lee A, Harrild K, Giannaris D, Mathers E, Bhattacharya S. Trends in semen parameters in the northeast of Scotland. *Eur J Endocrinol.* 2000 Jan;142(1):47-52.

9- Zorn B, Virant-Klun I, Verdenik I, Meden-Vrtovec H. Semen quality changes among 2343 healthy Slovenian men included in an IVF-ET programme from 1983 to 1996. *Int J Androl.* 1999 Jun;22(3):178-83.

10-Benshushan A, Shoshani O, Paltiel O, Schenker JG, Lewin A. Is there really a decrease in sperm parameters among healthy young men? A survey of sperm donations during 15 years. *J Assist Reprod Genet.* 1997 Jul;14(6):347-53.

11-Paulsen CA, Berman NG, Wang C. Data from men in greater Seattle area reveals no downward trend in semen quality: further evidence that deterioration of semen quality is not geographically uniform. *Fertil Steril.* 1996 May;65(5):1015-20.

12- Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ.* 1992 Sep 12;305(6854):609-13.

13-Carlsen E, Giwercman AJ, Keiding N, Skakkebaek NE. Decline in semen quality from 1930 to 1991. *Ugeskr Laeger.* 1993 Aug 16;155(33):2530-5.

14-Osser S, Liedholm P, Ranstam J. Depressed semen quality: a study over two decades. *Arch Androl.* 1984;12(1):113-6.

15-Bendvold E. Semen quality in Norwegian men over a 20-year period. *Int J Fertil.* 1989 Nov-Dec;34(6):401-4.

16-Bendvold E, Gottlieb C, Bygdeman M, Eneroth P. Depressed semen quality in Swedish men from

barren couples: a study over three decades. Arch Androl. 1991 May-Jun;26(3):189-94.

17- Tjoa WS, Smolensky MH, Hsi BP, Steinberger E, Smith KD. Circannual rhythm in human sperm count revealed by serially independent sampling. *Fertil Steril. 1982 Oct;38(4):454-9.*

18- Paraskevaides EC, Pennington GW, Naik S. Seasonal distribution in conceptions achieved by artificial insemination by donor *BMJ. 1988 Nov 19;297(6659):1309-10.*

19- Politoff L, Birkhauser M, Almendral A, Zorn A. New data confirming a circannual rhythm in spermatogenesis. *Fertil Steril. 1989;52(3):486-9.*

20- Levine RJ, Brown MH, Bell M, Shue F, Greenberg GN, Bordson BL. Air-conditioned environments do not prevent deterioration of human semen quality during the summer. *Fertil Steril. 1992;57(5):1075-83.*

21- Centola GM, Eberly S. Seasonal variations and age-related changes in human sperm count, motility, motion parameters, morphology, and white blood cell concentration. *Fertil Steril. 1999 Nov;72(5):803-8*

22- Henkel R, Menkveld R, Kleinhappl M, Schill WB. Seasonal changes in human sperm chromatin condensation. *J Assist Reprod Genet. 2001 Jul;18(7):371-7*

23- Krause A, Krause W. Seasonal variations in human seminal parameters. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002;101(2):175-8.*

24- Chen Z, Godfrey-Bailey L, Schiff I, Hauser R. Impact of seasonal variation, age and smoking status on human semen parameters: The Massachusetts General Hospital experience *J Exp Clin Assist Reprod. 2004 Sep 30;1(1):2*

25- Sobreiro BP, LuconM, Pasqualotto FF, Hallak J, Athayde KS, Arap S. Semen analysis in fertile patients undergoing vasectomy: reference values and variations according to age, length of sexual abstinence, seasonality, smoking habits and caffeine intake. *Sao Paulo Med. J.2005 123 (4)*

26- Minter LJ, DeLiberto TJ. Seasonal variation in serum testosterone, testicular volume, and semen characteristics in the coyote (*Canis latrans*). *Theriogenology. 2008 May;69(8):946-52.*

Makroglossi ve Ağız Boşluğu Kütlesi Olan Fetusde Prenatal Tanı ve Perinatal Yönetim

Sibel Sürmen Usta¹, Cemalettin Özarpacı², Habibe Ayvaci³, Bülent Tandoğan³, Kadriye Zehir⁴

1 Antalya Devlet Hastanesi, Antalya

2 Sağlık Bakanlığı İstanbul Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

3 Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

4 Trabzon Devlet Hastanesi, Trabzon

Yazışma Adresi : Zeynep Kamil Hastanesi Üsküdar İstanbul – Türkiye

Tel: 0 216 391 06 80 (1314) Cep: 0 542 531 00 18 e-mail: habibayvaci@hotmail.com

ÖZET :

Antenatal dönemde makroglossi saptanmış bir fetusu bildirmekteyiz. Doğumda bu anomali ile ilişkili hava yolu obstruksiyonu riski dikkatli bir yönetim planlamamızı gerektirdi. Orofaringeal tümör ve makroglossi gösterilmiş olgularda başarılı perinatal sonuçlar için multidisipliner bir ekip eşliğinde elektif doğum planlanmasının doğru olacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Makroglossi, oral hemanjiyom, perinatal yönetim

SUMMARY :

Prenatal Diagnosis and Perinatal Management of a Fetus with Macroglossia and Oral Cavity Mass

We report a fetus with an oral cavity mass with macroglossia detected antenatally. The risk of airway obstruction, which is related with this abnormality, prompted us to plan careful management. We believe that, in cases of demonstrated oropharyngeal tumors and macroglossia, elective delivery must be planned with a multidisciplinary team involvement to improve perinatal outcome.

Key words: Macroglossia, oral hemangiomas, perinatal management

GİRİŞ

Makroglossi ya da dilin büyümesi Beckwith- Wiedemann Sendromu, trizomi21 ve konjenital hipotiroidizm gibi çok sayıda sendrom ile ilişkilidir ve tanımlandığında ileri değerlendirme gerektirir (1).Hemanjiomlar yeni doğan döneminde yaklaşık %3 sıklıkta görülmektedir (2). Hemanjiomların %75'i doğumda mevcuttur ve bunların %85'i bir yıl sonrada devam etmektedir. Her ne kadar baş ve boyun bölgesi vücut yüzey alanının % 14ünü oluştursa da hemanjiomların %65i bu alanda ortaya çıkar ve histolojik olarak endotelial hücre proliferasyonu ile karakterizedir (3). Kavernöz hemanjiomlar prenatal dönemde tanımlanabilir. Göreceli olarak daha yavaş büyüme oranlarına sahip olduklarından gerilemeleri de daha nadirdir ve sıklıkla tam olmaz (4). Hemanjiomların yaklaşık % 3-5i hayati organları tutar ve kanama, hava yolu tıkanıklığı, trombosit düşüklüğü ve konjestif kalp yetmezliği gibi hayatı tehdit eder

komplikasyonlara neden olurlar (2).Sonografik görüntüleme ile prenatal tanısını koymuş olduğumuz makroglossi ve üst servikal alanda yer alan kistik kütle olgusunu sunmaktayız. Bu olgunun perinatal yönetimini de tartışmaktayız.

OLGU SUNUMU

24 yaşında gravida 4, para 3, 38 gestasyon haftasında olan hasta gebe polikliniğimize başvurdu. Ultrason değerlendirmesinde baş prezentasyonu, tekiz ve ölçümleri gestasyon haftası ile uyumlu fetus tespit edildi. Fetal başın ve boyunun ultrasonografik incelemesinde (**Figür- 1,2**) fetal dilin ağız boşluğundan dışarı taşıdığı makroglossi saptandı. Dudaklar normal görünmekteydi, ek yüz anomalisi saptanmadı. Boyunun üst, sağ, yan tarafında derin yerleşimli hipoekojenik 243122 mm hipoekojenik kütle saptandı. Kütleinin vertebra ve kranyum ile ilişkisi görülmedi ve tipik kistik higroma

görünümü kaydedilmedi. Plazenta uterus arka yerleşimli, amniotik sıvı yeterli olarak kaydedildi. Ek morfolojik anomali saptanmadı. Kistik kütleye sekonder bir özofagus tıkanıklığı saptanmadı ama trakeaya ait tıkanıklık konusunda netlik elde edilemedi. Aile fetal anomali hakkında dikkatle bilgilendirildi ve doğumda hava yolu tıkanıklığı riski hakkında bilgilendirildi. 40ıncı gestasyon haftasına kadar antenatal takip planlandı.

Figure 1: 38 gestasyon haftasında makroglossinin aksial görüntüsü

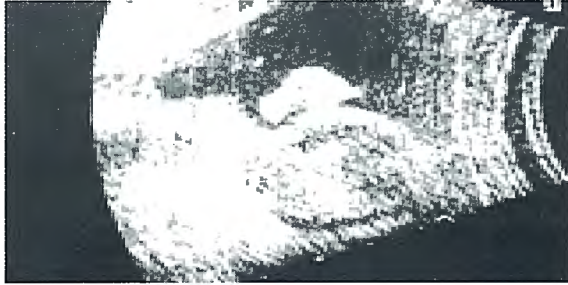
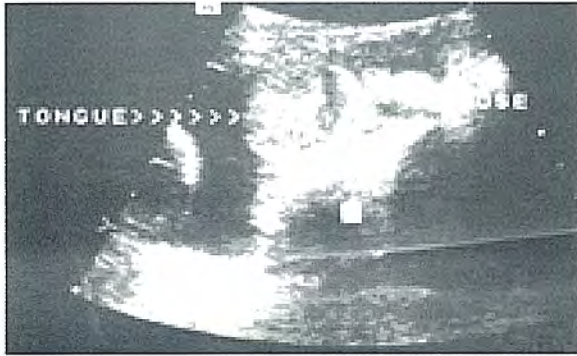


Figure 2:



Tanıdan dört gün sonra hastada membrane rupture saptandı. Eylem ilerledi ve 2810 gram, erkek bebek vajinal yoldan doğurtuldu. Doğumda neonatolog, anestezi uzmanı ve pediatrik cerrahi ekibi hazır bulundu. Apgar 1inci ve 5inci dakikada 8 ve 10 olarak saptandı. Neonatal muayenede belirgin makroglossi ve ağız boşluğunda, dil kökünde sağ submandibuler alana uzanan 23 cm kistik kütle saptandı (Figür-3).

Figure 3: Ağız boşluğunda kistik kütle ve makroglossi



Yeni doğana ait laboratuvar sonuçlar normal sınırlar içerisindeydi. Neonatal tiroid tarandı ve hem anne hem bebek için değerler normal bulundu. Postnatal dönemde karyotip analizi yapıldı ve 46, XY normal karyotip rapor edildi. Doğumdan hemen sonra acil entübasyon ihtiyacı olmadı ama sekonder hava yolu tıkanıklığı riski ve beslenme problemleri nedeni ile bebeğin neonatal yoğun bakım ünitesinde takibine karar verildi. Postpartum dördüncü günde kistik kütle cerrahi olarak çıkartıldı. Patolojik değerlendirme kapiller proliferasyon gösteren kavernoöz hemanjiom ile uyumlu idi. Dil hipertrofinde gerileme olmaması üzerine pediatrik cerrahi linguloplasti planladı. Operasyon sonrası dönemde ortaya çıkabilecek deformite ve konuşma bozuklukları için aile bilgilendirildi ve oral beslenmenin sağlanmasının ardından hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA

Antenatal dönemde tanımlanmış makroglossi ile birlikte olan bir ağız boşluğu kütlesi tanımladık. Ultrasonografi ile saptanan baş ve boyun kütlelerinin ayırıcı tanısında kistik higroma hemanjiomlar, konjenital guatr, epignathus, branşial kistler, heterotopik gastrointestinal kistler ve laryngesel yer almaktadır (5). Boyun bölgesi ve ağız boşluğunda yerleşmiş olan hemanjiomlara ait kütleler derin veya yüzeysel yerleşmiş olabilirler. Yüzeysel yerleşmiş olanlar tipik mavi vasküler kütleler olarak kolaylıkla tanınabilir ama derin yerleşimli olanların tanısı oldukça zordur. Boyun ya da orofaringeal kütlesi olan bir fetüste perinatal tedavinin planlanması için manyetik rezonans görüntüleme (MRI) önerilmektedir. Böyle bir durumda boyun tümörü havayoluna baskı yapabileceği gibi trakeotomiye güçleştirerek havayolu yardımına da engel olabilir. Doppler değerlendirme kan akım paterninin gösterilmesiyle hemanjiom tanısına yardımcı olabilir. Subglottik hemanjioma ile birlikte makroglossi ciddi hava yolu tıkanıklığı riski taşımaktadır. Ağızdan dışarı taşan büyük kütlelerin öldürücü hava yolu tıkanıklığına neden olabileceği daha önce bildirilmiştir (5). Bu tür bir kütlelerin prenatal tanısı havayolu ve özofagus tıkanıklığı riskleri nedeni ile dikkatli perinatal yönetim ve doğum planı

gerektirmektedir. Doğumda acil hava yolu yardımı (ör.:trakeotomi), çok branşlı ekibin hazır bulundurulması bebeğin yaşatılması için anahtar noktadır (6). Özellikle fetal anomali saptanan olgularda ailenin bilgilendirilmesi ve olası komplikasyonların anlatılması ailenin kaygılarını gidermek için oldukça önemlidir. Olguda öntanımlar hakkında hasta ve eşine bilgi verilmiş yine antenatal dönemde pediatrik cerrahi konsültasyonu sağlanarak hem müdahale hazırlığı yapılmış hem de bebeği bekleyen olası girişimsel işlemler için aile bilgilendirilmiştir.

Sonuç olarak, boyun veya ağız boşluğu kütlesi olan bir yenidoğanda başarılı yönetimde antenatal tanının yeri büyüktür. İlgili branşların koordinasyonu yenidoğanın genel durumunda iyilik halinin sağlanması ve alışılageldik ya da cerrahi yöntemlerle güvenli hava yolu sağlanması için çok önemlidir ve perinatal sonuçlar üzerine olumlu etki etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Babcock CJ. 2000. *The fetal face and neck. In: Callen PW(ed) Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. Philadelphia: W.B. Saunders; 307-330*
2. Stringel G. 2000. *Hemangiomas and lymphangiomas. In: Ashcraft KW(ed) Pediatric Surgery. Philadelphia:W.B. Saunders;965-986*
3. Shpitzer T, Noyek AM, Witterick I. 1997. *Noncutaneous cavernous hemangiomas of the neck and head. Am J Otolaryngol. 18: 367-374*
4. Viora E, Pirrone PG, Comoglio F. 2000. *Ultrasonographic detection of fetal cranio-facial hemangioma:case report and review of the literature. Ultrasound Obstet Gynecol. 15: 431-434*
5. Paladini D, Morra T, Guida F. 1998. *Prenatal diagnosis and perinatal management of a lingual lymphangioma. Ultrasound Obstet Gynecol 11: 141-143.*
6. Raveh E, Papsin BC, Farine D. 1998. *The outcome after perinatal management of infants with potential airway obstruction. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 46: 207-214*

Ovaryan İntermediate Grade Sertoli-leydig Hücreli Tümör, Germ Hücreli Komponent ; Olgu Sunumu

Murat Hakan Karabulut¹, Müberra Seğmen Yılmaz¹, Gözde Kır¹, Ahmet Göçmen², Billur Coşan¹, Filiz Alptekin²

¹Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği/İstanbul

²Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği/İstanbul

Yazışma Adresi : Adem Yavuz Cad No: 1 Kazım Karabekir Mah Ümraniye 34760 İstanbul – Türkiye

Tel: 0 216 632 18 18 **Cep:** 0 532 267 41 97 **e-mail:** murhak@hotmail.com

ÖZET:

Giriş; Sertoli-leydig hücreli tümörler (SLHT) overlerin nadir görülen tümörleridir. Seks kord stromal tümörler grubunda yer alan bu tümörler tüm over tümörlerinin % 0.5' inden azını oluştururlar. Çoğunluğu ünilateral, overde sınırlı olup daha çok 2. ve 3. dekadlarda görülürler. Histopatolojik olarak bu tümörler androjen üreten testiküler yapılar ile karakterizedir. Bu nedenle, çoğu hastada androjen miktarına bağlı olarak virilizasyon semptomları görülebilir.

Olgu sunumu; Olgumuz, 4 aylık adet gecikmesi ve sol inguinal bölgede şişlik şikayetleri ile başvuran 17 yaşında bayan hasta olup ultrasonografik incelemede sol over lojunu dolduran 60x50x45 mm ölçülerinde solid kitle saptanması üzerine frozen eşliğinde sol salpingooferektomi ve pelvik+paraaortik lenf nodu disseksiyonu uygulanmıştır. Patolojik incelemede intermediate grade sertoli-leydig hücreli tümör ve fokal germ hücre benzeri komponent izlenmiştir.

Tartışma; SLHT'ler sertoli hücre komponentindeki tübüler diferansiyasyon ve içerdikleri primitif gonadal stroma miktarına göre iyi, orta ve az diferansiye olarak grade'lenirler. Bu tümörlerin diğer bir özelliği de bunlarda bulunabilecek heterolog komponentler ve bunların diferansiyasyon dereceleridir. SLHT'in % 20'sinde kistler ve glandüler yapılar şeklinde endodermal elemanlar ve kemik, kartilaj veya iskelet kası şeklinde mezenkimal elemanlar saptanabilir. Ayrıca germ hücreleri ve seks kord stromal hücrelerinin birbirleriyle karışık olarak izlendiği mikst germ hücre-seks kord stromal tümörler de görülebilir. Olgumuzda yaygın olarak SLHT bulunmakla birlikte fokal alanlarda germ hücre benzeri hücreler görülmüştür ancak immünohistokimyasal çalışmalarla bu hücrelerin natürü belirlenememiştir. Nadir görülen bu tümör içerebileceği komponentler açısından literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Over; seks kord stromal tümörler

SUMMARY:

Ovarian intermediate grade sertoli-leydig cell tumor, with germ cell component ?; case report

Introduction; Sertoli-Leydig Cell Tumors (SLCTs) are rare tumors of the ovaries. They are constituting less than 0.5 % of primary ovarian tumors and belong to the sex cord stromal tumor group. SLCTs usually seen in the 2nd and 3rd decades. Great majority of the cases are unilateral and confined to the ovary. Histopathology of these tumors characterized by androgen producing testicular structures hence symptoms of virilization can be seen in most patients.

Case report; 17 years old female patient with secondary amenorrhea for 4 months and mass in the left inguinal region, was accepted to our hospital. Ultrasonographic examination reveals 60x50x45 mm solid mass in the left adnexial area. Left salpingooferectomy+pelvic and paraaortic lymph node dissection was performed and intermediate grade SLCT with focal germ cell-like component is diagnosed.

Discussion; SLCTs are graded as well, intermediate and poorly according to their tubular differentiation in the sertoli cell part and the amount of primitive gonadal stroma. Heterologous elements with various differentiation are another feature of these tumors. Endodermal elements as cysts and glandular structures or mesenchymal tissues as skeletal muscle, cartilage and bone can be seen in the 20 % of SLCTs. Also, mixt germ cell-sex cord stromal tumors composed of mixture of germ cells and sex cord stromal cells have been reported. In this report, we present a case of SLCT with germ cell-like component. This rare tumor has been discussed with the review of literature especially for its variants of heterologous components.

Key words: Ovary, sex cord stromal tumors

GİRİŞ

SLHT' ler seks kord stromal tümörler grubuna ait oldukça nadir görülen over tümörlerindedir ve primer over tümörlerinin % 0.5' inden azını oluştururlar.^{1,2,3,4,5} Çoğunlukla ünilateral olurlar ve sıklıkla 2. ve 3. dekadlarda görülürler.^{1,2} Olguların 1/3'ünde virilizasyon bulguları görülebilir, ayrıca oligo/amenore ve progresif maskülinizasyon gelişebilir.^{2,3,5,6} Ortalama görülme yaşı 25 olan bu tümörler, iyi diferansiye, intermediate grade, az diferansiye, heterolog eleman içeren, retiform ve mikst olmak üzere histolojik olarak 6 tipte incelenirler.^{3,4,5,6} Bunlar içinde en sık intermediate ve az diferansiye formlar görülür.⁵

SLHT'ler sertoli hücre komponentindeki tübüler diferansiyasyon (arttıkça grade azalır), leydig hücre miktarı (arttıkça grade azalır) ve içerdikleri primitif gonadal stroma miktarına (arttıkça grade artar) göre iyi, orta ve az diferansiye olarak grade'lenirler.^{2,5,6} Bu tümörlerin % 20 kadarında bulunabilen bir özellik te, iyi diferansiye varyant dışında tüm tiplerde görülebilen kistler, glandüler yapılar şeklinde endodermal elemanlar ve kemik, kartilaj veya iskelet kası şeklinde mezenkimal heterolog elemanlardır.^{1,2,4,5,6} Ayrıca germ hücreleri ve seks kord stromal hücrelerinin değişik oranlarda birbirleriyle karışık olarak izlendiği mikst germ hücre+seks kord stromal tümörler de görülebilir. Bu tümörler çoğunlukla SLHT' ye değişik oranlarda eşlik eden germ hücre komponenti ile karakterizedir.

Genellikle infantlar ve çocuklarda görülmekle beraber menarş sonrası olgular da bildirilmiş olup 4 belirgin patern bildirilmiştir; kordon benzeri veya trabeküler patern, tübüler patern, dağınık-rastgele patern ve mikst paternde olabilen bu germ hücreleri mitotik olarak aktivite gösterirler ve disgerminomlardaki eşdeğerleri ile benzer özelliktedirler. Mixt germ hücre-seks kord stromal tümörler genellikle ünilateral ve benign olup organ koruyucu cerrahi önerilmektedir. Ancak nadir görülen metastatik hastalarda cerrahi sitoreduksiyon ve kemoterapi uygun tedavi yöntemleridir. Diğer neoplastik germ hücre elemanları ile birliktelik daha çok postmenarşial olgularda bildirilmiştir.⁵

OLGU

Karında şişlik, sol kasık ağrısı ve son 4 ay içinde adet gecikmesi şikayetleri ile hastanemiz kadın-doğum polikliniği'ne başvuran 17 yaşındaki bayan hastanın fizik muayenesinde; batın sol alt kadranda mobil, hafif ağrılı, kitle saptanmış olup, alt batın ultrasonografik incelemesinde sol over lojunu dolduran 6x5 cm ölçülerinde düzgün sınırlı, solid kitle belirlenmiştir. Tümör markerları normal olan hastaya uygulanan laparotomi ve intraoperatif patoloji konsültasyonu sonucunda seks kord stromal tümör+şüpheli germ hücre ya da heterolog komponent varlığı saptanması, hasta yaşının 17 olması sebebiyle organ koruyucu cerrahi planlanmış ve hastaya sol salpingooferektomi, pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu, omentektomi uygulanmıştır. Salpingooferektomi piyesinin makroskopik incelemesinde 6x5.5x3.5 cm ölçülerinde kapsülü intakt, dış yüzü düzgün, orta sertlikte, kesiti yer yer kistik, solid, sarı-beyaz renkli nodüler alanlar içeren tümöral lezyon izlendi (**Resim 1**).

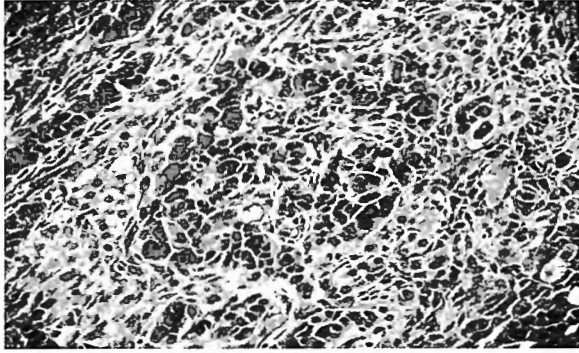
Resim 1: Olgumuza ait sol salpingooferektomi piyesinin makroskopik görünümü.



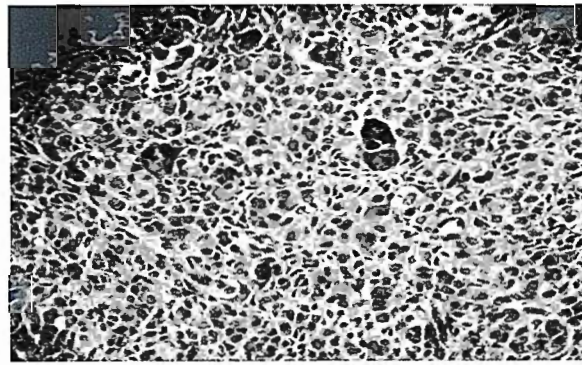
Olgunun histopatolojik incelemesinde yaygın olarak (yaklaşık % 80), kordonlar, yuvalar ve yer yer tübüler yapılar halinde hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalı hücrelerin (sertoli hücreleri) ve bunların arasında dağılmış kümeler şeklinde yuvarlak nükleuslu, geniş granüler sitoplazmalı poligonal hücrelerin (leydig hücreleri) oluşturduğu tümöral yapı saptanmış ve olgu bu haliyle intermediate grade sertoli leydig hücreli tümör olarak kabul edilmiştir (**Resim 2**). Ayrıca fokal alanlarda atipik iri nükleuslu, geniş sitoplazmalı neoplastik germ hücre benzeri hücreler görülmüş ve mixt tipte seks kord stromal+germ hücreli tümör ayırıcı tanıya alınmıştır

(Resim 3). Pelvik, paraaortik lenf nodları ve omentumda metastaz görülmeyen olguda immünohistokimyasal inceleme sonucunda tümörün sertoli-leydig komponentine ait hücrelerinde östrojen ve progesteron reseptörleri, inhibin, kalretinin ve vimentin ile pozitif boyanma saptanmış olup, EMA, PLAP, beta-HCG, NSE ile boyanma olmamıştır.

Resim 2: İntermediate grade Sertoli-Leydig hücreli tümör. H+E, x100.



Resim 3: SLHT komponent içinde germ hücre-benzeri atipik hücreler. H+E, x200



Germ hücre benzeri hücrelerde ise PAS, sitokeratin, desmin, NSE, vimentin, PLAP ve c-kit ile boyanma olmaması ve özellikle progesteron reseptörleri ile kuvvetli immünoekspresyon saptanması üzerine bu hücrelerin germ hücre natürü veya heterolog komponent varlığı kanıtlanamamıştır. Olgu “seks kord stromal tümör” olarak rapor edilmiş ancak tümörün yaklaşık % 80' ini oluşturan, histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak kesin kanıtlanan “intermediate grade sertoli-leydig hücreli tümör” dışında mikst germ hücre / indiferansiye heterolog komponent varlığı ve tipi net olarak belirlenememiştir.

TARTIŞMA

SLHT'ler genellikle genç kadınlarda görülürler. Çoğunlukla ünilateral olan bu tümörlerin % 95' i overe sınırlıdır.^{2,5} Young ve

Scully' nin serilerinde sadece % 1.5 olguda bilateral tümör varlığı saptanmış ve tanı sırasında olguların % 80' inin evre Ia olduğu bildirilmiştir.⁶ İyi diferansiye tümörler benign olmakla birlikte intermediate grade tümörlerin % 10' u, az diferansiye tümörlerin % 60' ı ve heterolog eleman bulunanların ise % 20' si klinik olarak malign davranırlar.² Heterolog elemanlar bu tümörlerin % 20' sinde bulunabilir ve endodermal, mezenkimal elemanlar olarak 2 temel tipte görülürler.^{1,4,6} Endodermal komponent en sık gastrik veya intestinal tipte müsinöz epitel, bazen hepatosit veya retinal doku olarak görülürken mezenkimal komponent immatür iskelet kası, düz kas, yağ dokusu veya kartilaj olabilmektedir.^{2,4,5,6} Her iki komponentten de tümör gelişebilir. Endodermal kökenden karsinoid tümörler, mezenkimal kökenden embryonal rabdomyosarkom gibi tümörler oluşabilir.^{2,4,6}

SLHT' ler çeşitli patern içerdikleri için seks kord stromal kategori dışı birçok tümörden ayırdedilmelidir.^{4,5,6} Bunlar arasında endometrioid karsinoma, ileri hasta yaşı, hemen her zaman EMA pozitif olması SLHT' lere ise nadir fokal pozitivite görülmesi ile ayrılır. Tübüler paterndeki Krukenberg tümörler genellikle bilateral olmaları, müsin içeren taşlı yüzük hücreleri ile tanınabilir.^{4,6} Özellikle trabeküler tip karsinoid tümörler ise intermediate grade SLHT ile karışabilir. Karsinoid tümörlerde stroma daha az selüler ve fibromatöz olup Leydig hücreleri içermezler ayrıca tümör hücreleri argirofil granüller içerir ve nöroendokrin markerlarla pozitif boyanır. Retiform patern gösteren SLHT' ler ise Yolk sak tümörlerinden alfa-fetoprotein pozitifliği ile ayırt edilir.^{4,6}

Olgumuzun histopatolojik incelenmesinde trabeküller, nestler ve tübüler yapılar halinde yer yer solid alanlar oluşturan sertoli hücreleri ve bunlar arasında kümeler halinde poligonal leydig hücrelerinden oluşan intermediate grade sertoli-leydig hücreli tümör saptanmıştır. İmmünohistokimyasal olarak bu tanıyı destekler şekilde sertoli-leydig komponent hücrelerinde östrojen ve progesteron reseptörleri, inhibin, kalretinin ve vimentin ile pozitif boyanma saptanmış olup, EMA, PLAP, beta-HCG, NSE ile boyanma olmamıştır. Fokal olarak izlenen

atipik germ hücre benzeri hücrelerde ise PAS, sitokeratin, desmin, NSE, vimentin ve PLAP ile boyanma olmamış ayrıca bu konudaki literatürün aksine progesteron reseptörleri ile kuvvetli pozitif boyanma saptanmıştır.⁴ Paquis-Flucklinger ve arkadaşları, transgenik farelerde yaptıkları deneysel çalışmada seks kord stromal tümörlerde germ hücre proliferasyonları gelişebildiğini ve bunların mikst seks kord-germ hücre tümörleri haline gelebildiklerini saptamışlardır.⁷ Ayrıca seks kord stromal hücrelerin arasına dağılmış iri-hiperkromatik nükleuslu, belirgin nükleoluslu yuvarlak, büyük hücreler olarak tarif edilen hücrelerin germinal natürünün pozitif c-kit immünoekspresyonu ile teyit edildiğini bildirmişlerdir.⁷ Bizim olgumuzda ise tariflenen germ hücre benzeri hücrelerde c-kit ile immünoekspresyon saptanmamıştır. Literatürde SLHT'lerde görülebilen heterolog mezenkimal komponentin çeşitli doku ve matürite seviyeleri gösterebildikleri bilinmektedir, örneğin Grove ve Vestergaard tarafından heterolog komponent olarak embryonal rabdomyosarkom görülen bir SLHT olgusu bildirilmiştir.² İndiferansiye yüksek grade' li mezenkimal malign komponent olasılığı, olgumuzdaki atipik germ hücre-benzeri hücrelerin kökeni hakkında irdelenmiş ancak bu hücrelerin başta vimentin olmak üzere mezenkimal markerlar ile boyanmaması bunu desteklememiştir. SLHT' lerde en önemli prognostik faktörler; diferansiyasyon, ve klinik evre' dir.^{1,3,5,6} Ayrıca heterolog elemanlar, bunların tipleri ve retiform patern varlığı da prognoz üzerinde belirleyici rol oynar.^{1,2,4,5,6} Bu elemanlardan en sık görüleni immatür iskelet kas ve kartilaj dokusudur. Bunlar genellikle kötü diferansiye tümörlerde görülmekte olup prognozu negatif yönde etkiledikleri bildirilmektedir. Bu sebeple heterolog eleman izlenen tümörlerde bu dokuların tipleri, matüriteleri ve oranları mutlaka incelenmelidir.² İntermediate ve az diferansiye tümörlerde 5-10 yıllık sağkalım % 92 olarak bildirilmektedir.¹ Tümörün sadece sol overde sınırlı ve intakt kapsüllü olması, heterolog eleman, retiform patern, pelvik, batin içi ya da bölgesel lenf nodu metastazı olmaması olgumuz için iyi prognostik faktörler olmakla beraber intermediate grade olması ve şüpheli mikst germ hücre veya malign heterolog komponent varlığı kötü prognostik parametreler olarak öne

çıkılmaktadır. SLHT' lerin çoğunluğu ünilateral ve evre I olarak görüldükleri için tedavileri genellikle konservasyon cerrahisidir.^{2,4} İyi diferansiye tümörlerde tek taraflı salpingooferektomi ve peritoneal yıkama ve peritoneal biyopsiden oluşan sınırlı bir evrelemenin yeterli olduğu bildirilmektedir.² Adjuvan kemoterapi veya radyoterapi ileri evreli, kötü diferansiye, immatür/malign heterolog komponent içeren ve retiform patern gösteren tümörlerde önerilmektedir.^{2,4,6} Bu amaçla, alkilleyici ajanlar, adriamisin, CAP (cisplatin, adriamisin ve siklofosfamid), PVB (cisplatin, vinblastin ve bleomisin) gibi çeşitli kemoterapi protokolleri kullanılmaktadır. Ancak olguların çoğunda belirgin bir etki görülmemekte olup kısa süreli ve parsiyel tedavi cevaplarının sağkalım sürelerini çok az ya da hiç etkilemediği bildirilmektedir. Benzer şekilde SLHT' lerde radyoterapinin de etkinliğinin oldukça sınırlı, toksisitesinin yüksek olduğu yönünde görüşler mevcuttur.⁸ Ünilateral salpingooferektomi, bölgesel lenf nodu diseksiyonu ve omental biyopsiden oluşan evreleme yapılan olgumuz halen postoperatif 1. yılında hastalıksız olarak takip edilmektedir.

Sonuç olarak, özellikle intermediate grade ve az diferansiye SLHT' lerde görülebilen değişik tip ve matürasyondaki heterolog komponentler, mikst germ hücre patern varlığı bu hastaların yönetimleri ve prognozları üzerinde önemli ölçüde etkilidir. Ancak bunların her zaman detaylı ve kesin bir şekilde kanıtlanamaması nedeniyle bu konuda daha fazla olguya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Tandon R, Saha K, Takkar N, Punia RPS. A rare ovarian tumor-Sertoli-Leydig cell tumor with heterologous element. *Med Gen Med* 2007; 9 (4): 44-49.
- 2- Grove A, Vestergaard V. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor of intermediate grade with heterologous elements of rhabdomyosarcoma. A case report and review of the literature. *Annals of diagnostic pathology* 2006; 10: 288-293.
- 3- Chan JK, Zhang M, Kaleb V, et.al.: Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary-A multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 2005; (96): 204-209.

4- Scully RE, Young RH, Clement PB. *Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1996: 205-219.*

5- Tavassoli FA, Mooney E, Gersell DJ, McCluggage et.al. *Sex cord stromal tumors. In Tavassoli FA, Devilee P (eds). WHO classification of tumours. Pathology and genetics- Tumours of the breast and female genital organs. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC); 2003. p.146-163.*

6- Young RH, Scully RE: *Sex cord stromal, steroid cell and other ovarian tumors. In Kurman RJ (ed). Blaustein's pathology of the female genital tract. 5th ed. New York, Springer; 2002. p.906-939.*

7- Paquis-Flucklinger V, Rassoulzadegan M, Michiels JF. *Short communication, Experimental sertoli cell tumors in the mouse and their progression into a mixed germ cell-sex cord proliferation. Am J Pathol 1994; (144) 3: 454-459.*

8- Ray-Coquard I. *Ovarian tumors of sex cord-stromal origin. Orphanet Encyclopedia. March 2004. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-STROMA.pdf>*

Endometrium ve Overin Eş Zamanlı Endometrioid Tipte Adenokarsinomu / İki Olgu Sunumu:

Müberra Seğmen Yılmaz¹, Murat Hakan Karabulut¹, Gözde Kır¹, Ahmet Göçmen²,
Ayşe Nur İhvan¹, Filiz Alptekin²

¹Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği/İstanbul

²Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği/İstanbul

Yazışma Adresi : Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi -patoloji Kliniği 34760 İstanbul – Türkiye

Tel: 632 18 18-1311 Cep: 0 533 241 74 93 e-mail: muberraseg@gmail.com

ÖZET:

Giriş: Endometrium ve overlerde eş zamanlı benzer morfolojik özellikte tümör varlığında endometriümden overe metastaz, overden endometriüme metastaz veya bağımsız iki primer tümör varlığının ayırımı yapmak oldukça zordur. Ancak bu ayırımın yapılması prognoz ve tedavileri farklı olduğu için önemlidir. Bu tümörlere sahip hastalarda klinik olarak en sık görülen semptom anormal vajinal kanamadır. Bazı olgular asemptomatik olup tesadüfen tanı alabilirler.

Olgular: Postmenapoz kanama şikayetiyle hastanemize başvuran 54 ve 48 yaşındaki olgularımıza kavum uteri küretaj uygulanmış ve materyallerin patolojik incelemesinde her iki olgu endometrioid tipte adenokarsinom tanısı almıştır. Sonrasında total abdominal histerektomi+ bilateral salpingo-ooferektomi ve bölgesel lenf nodu diseksiyonu uygulanmış olan olgularımızın patolojik değerlendirmelerinde 54 yaşındaki olgunun endometrium ve sol overinde 48 yaşındaki olgunun ise endometrium ve her iki overinde eş zamanlı endometrioid tipte adenokarsinom saptanmıştır.

Tartışma: Endometrium karsinomlu hastaların %8'inde eş zamanlı over tümörü izlenmektedir. Benzer morfolojik özellikteki bu tümörlerde ayırım için overdeki tümörün 5 cm'in altında olması, bilateral ovaryan tutulum, myometrial invazyon derinliği, vasküler invazyon veya tuba tutulumu gibi belli kriterler, immünohistokimya ve DNA flow sitometrik çalışmalar kullanılmakla birlikte sınırlı bir değerlendirme yapılabilmektedir. Moleküler çalışmalar bu konuda umut vaat etmektedir. Ancak halen bu tümörlerin etyopatogenezinin tartışmalı olması ve tanıda büyük zorluklar içermesi nedeniyle endometrium ve overde benzer morfolojik özellikte eş zamanlı tümör saptanan olgularımız literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Endometrium, Over, Endometrioid Adenokarsinom

SUMMARY:

Synchronous endometrioid adenocarcinoma of the ovary and endometrium / report of the two cases

Introduction: When confronting synchronous tumors of the ovaries and endometrium, it is very difficult to establish a differential diagnosis between the presence of two independent tumors and metastasis from ovary to endometrium or vice versa and yet very important because of the different prognosis and management of these two entities. The most frequent symptom of these patients is abnormal vaginal bleeding but occasionally they can be asymptomatic and occur incidentally.

Cases: Two female patient, at the ages of 54 and 48 years, accepted to our hospital with postmenopausal bleeding. Histopathologic examination of the endometrial curettings revealed endometrioid adenocarcinoma for both of our cases and total abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-ooferectomy and regional lymph node dissection was performed. Subsequently, synchronous endometrioid adenocarcinomas were found at the endometrium and left ovary in the 54 years old patient and endometrium and bilateral ovaries in the 48 years old one.

Discussion: Synchronous tumor at the ovary can be seen 8 % of patients with the endometrium adenocarcinoma. Less than 5 cm diameter for ovarian tumor, bilateral ovarian invasion, depth of the myometrial invasion, vascular invasion, involvement of the tuba uterina, immunohistochemistry and DNA flow cytometry, are criteria and methods for differential diagnosis but their values are limited, although molecular studies seem promising. In this report we present two cases of synchronous endometrioid adenocarcinomas of the endometrium and ovaries due to their controversial nature and diagnostic difficulties.

Key words: Endometrium, Ovary, Endometrioid Adenocarcinomas

GİRİŞ

Jinekolojik maligniteler içinde en sık endometrium ikinci sıklıkla over karsinomları görülür. Mortalitesi over karsinomlarından daha düşük olan endometrium karsinomlarının yaklaşık % 8'inde eş zamanlı over karsinomu, over karsinomlu hastaların yaklaşık %10'nunda eş zamanlı endometrium karsinomu görülmektedir. Overde endometrioid tipte karsinoma sahip hastaların ise yaklaşık %14'üne endometrial karsinom eşlik etmektedir (1,2,3,4). Endometrium ve overin eş zamanlı tümörlerinde genellikle histolojik tip, grade benzerlik gösterir ve endometrioid tip daha baskındır. Primer over karsinomları ile kıyaslandığında hasta yaşı daha gençtir (1,4,5,6,7). Hem endometrium hem de overde eş zamanlı kansere sahip hastalar üç gruba ayrılmıştır. Birinci grupta endometrial kanserin overe metastazı, ikinci grupta over kanserinin endometriuma metastazı, üçüncü grupta ise eş zamanlı endometrium ve overin primer kanseri yer alır (1,2,6). Primer ya da metastatik ayrımı yapmaya yönelik klinikopatolojik kriterler yararlı olmasına rağmen yeterli değildir. Yapılan DNA flow sitometrik çalışmalar ve immünohistokimyasal çalışmalar özellikle östrojen, progesteron, bcl-2 gibi markerlar ayırmada faydalı bulunmuştur (1,8). Ancak başarısı sınırlıdır. Moleküler analiz özellikle B -catenin gen mutasyonları ile yapılan çalışmaların klinikopatolojik kriterler ve immünohistokimyasal çalışmaların yetmediği vakalarda önemli bir tanısal ve prognostik bilgi sağladığı ileri sürülmektedir (9). Endometrium ve overin eş zamanlı benzer morfolojideki tümörlerinde primer ya da metastatik ayrımı yapmak zorluklar içerse de prognozları ve tedavi protokolleri farklı olduğu için önem arz etmektedir.

OLGULAR

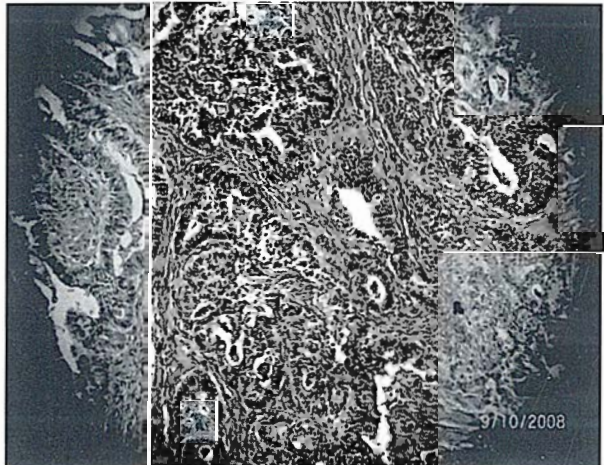
Postmenapoz kanama şikayeti ile hastanemiz kadın doğum polikliniğine başvuran 54 yaşındaki (1. Olgu) ve 48 yaşındaki (2. Olgu) olguların yapılan klinik muayene ve USG incelemelerinde endometrial kalınlaşma tesbit edilmiştir. Kavum uteri küretaj uygulanmış ve küretaj materyalleri patoloji kliniğimize gönderilmiştir. 1. Olgunun küretaj

materyali topluca 4x2x1 cm ölçülerinde, 2. olgunun küretaj materyali ise topluca 1,5x1x1 cm ölçülerinde olup yapılan histopatolojik incelemede her ikisi de endometrioid tipte adenokarsinom, 1. Olgu nükleer grade I, histolojik grade I, FIGO grade I, 2. Olgu histolojik grade I, nükleer Grade II, FIGO grade II tanısı almıştır. Sonrasında total abdominal histerektomi + bilateral salpingo-ooferektomi ve bölgesel lenf nodu diseksiyonu uygulanmış olan olgularımızın spesimenleri patoloji kliniğimize gönderilmiştir.

1. Olgunun piyesi makroskopik olarak ; 9x7x6 cm ölçülerinde her iki adneksi ve kollumuyla gönderilmiş uterus piyesi olup kavite açıldığında kaviteyi dolduran ve lümene doğru yer yer papiller uzanımlar gösteren 4 cm çapında tümöral gelişim izlendi. Tümörün myometriumu invaze ettiği en derin alanda tümör tabanının serozaya uzaklığı 1,5 cm olup komşu salim myometriumu kalınlığı 3 cm ölçüldü. Tümör endoserviksi invaze etmiş görünümde izlendi. Sağ, sol tuba ve sağ overde özellik görülmedi. Sol over 5x5x3 cm ölçülerinde kapsülü intakt olup kesitinde yer yer kanama, kistik erime alanları ve kirli beyaz renkli solid alanların izlendiği tümöral gelişme görüldü. Appendiks, omentum ve ayıklanan lenf nodlarının kesitlerinde özellik izlenmedi.

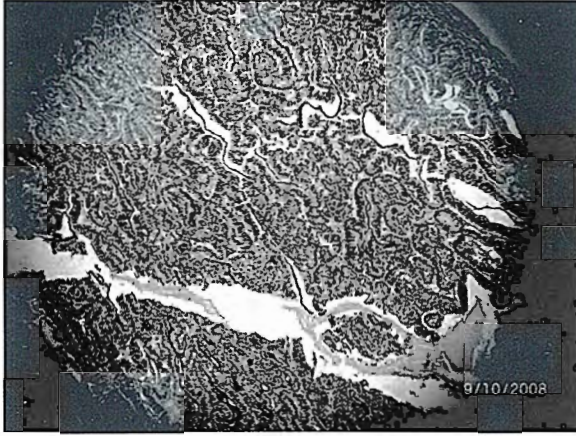
Mikroskopik değerlendirme; Endometriuma endometrioid tipte adenokarsinom izlendi (**Resim 1**).

Resim 1: Endometriuma endometrioid tipte adenokarsinom H&Ex100 (Olgu 1)



Histolojik grade'i I, nükleer grade'i II, FIGO grade'i II, çapı 4 cm olan tümörün mukozal ve stromal endoservikal invazyonu mevcuttu. Myometrial invazyon derinliği 1,5/3 cm olup lenfovasküler alan invazyonu görülmedi ve nonneoplastik endometriumda atipili kompleks hiperplazi izlendi. Tamamı takibe alınan sol tuba düzenli yapıda olup sol overde 5 cm çapında iyi diferansiye endometrioid tipte adenokarsinom görüldü (**Resim 2**).

Resim 2: Sol overde endometrioid tipte adenokarsinom H&Ex100 (Olgu 1)



Over kapsülü intakt olup lenfovasküler alan invazyonu ve tümöre eşlik eden endometriozis odağı izlenmedi. Sağ tuba ve sağ overde özellik izlenmedi. Sağ eksternal iliak , sol eksternal iliak, sağ obturator, sol obturator ve paraaortik lenf nodlarında reaktif hiperplazi izlendi. Appendiks ve omentumda hiperemi izlendi. Batın yıkama sıvısında atipik hücre saptanmadı. İmmünohistokimyasal incelemede; vimentin ile endometriumdaki tümör hücrelerinde pozitif boyanma, overdeki tümör hücrelerinde negatif boyanma, östrojen ile endometriumdaki tümör hücrelerinin %60'ında kuvvetli pozitif nükleer boyanma , overdeki tümör hücrelerinin %10'unda zayıf pozitif nükleer boyanma ve progesteron ile endometriumdaki tümör hücrelerinin %80'ninde kuvvetli pozitif nükleer boyanma, overdeki tümör hücrelerinin %30'unda orta kuvvette pozitif nükleer boyanma saptandı.

Olgumuzun patoloji raporuna ;

“Endometrium ve sol overde eş zamanlı benzer morfolojik özellikte tümör mevcuttur. Endometriumdaki tümöre eşlik eden yaygın kompleks hiperplazi odaklarının varlığı, derin

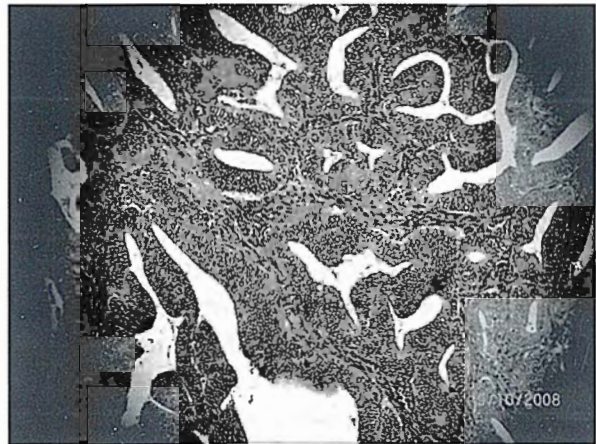
myometrial invazyon, serviks tutulumu, büyük tümör çapı endometrial tümörün primer olduğunu düşündürmektedir. Sol overdeki tümörün çapının 5 cm'yi aşmaması, eşlik eden endometriozis odaklarının görülmemesi, ipsilateral tubada tümör bulunmaması, tümörün endometriumdan metastaz olduğunu desteklemektedir. Ancak immünohistokimyasal boyanma paternlerindeki farklılık, over tümörünün unilateral olması nedeniyle endometrium ve overde eş zamanlı iki ayrı primer tümör ikinci olasılıktır” notu ilave edildi.

2. olgunun piyesi makroskopik olarak; 11x7,5x4,5 cm ölçülerinde her iki adneksi ve kollumuyla gönderilmiş uterus piyesi olup kavite açıldığında kaviteyi dolduran ve lümeneye doğru yer yer papiller uzanımlar gösteren 6 cm çapında tümöral gelişim izlendi. Tümörün myometriumu invaze ettiği en derin alanda tümör tabanının serozaya uzaklığı 0,6 cm olup komşu salim myometriumu kalınlığı 1,8 cm ölçüldü. Tümör endoserviksi invaze etmişti. Sağ ve sol tubada özellik izlenmedi. Sağ over 2x1,5x1,5 cm ölçülerinde olup kesitinde 0,8 cm çapında nodüler alan izlendi. Sol over 2x1,5x1,5 cm ölçülerinde olup kesitinde 0,4 cm çapında nodüler alan görüldü. Diseke edilen lenf nodlarının kesitlerinde özellik izlenmedi.

Mikroskopik değerlendirme;

Endometriumda skuamöz diferansiasyon gösteren endometrioid tipte adenokarsinom izlendi (**Resim 3**).

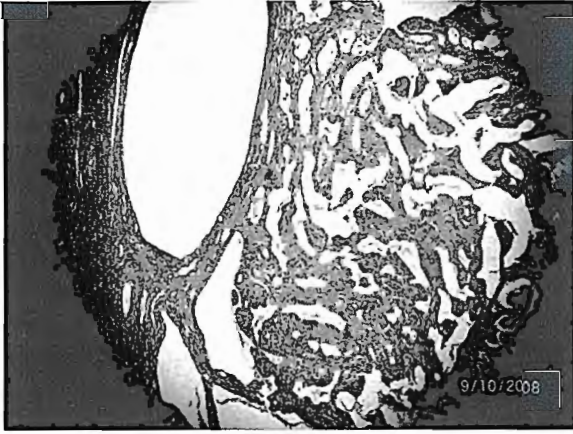
Resim 3: Endometriumda, endometrioid tipte adenokarsinom H&Ex100 (Olgu 2)



Histolojik grade'i II, nükleer grade'i II, FIGO grade'i II ve çapı 6 cm olan tümörün mukozal endoservikal invazyonu mevcuttu.

Myometrial invazyon derinliği 1,2/1,8 cm olup lenfovasküler alan invazyonu görülmedi. Nonneoplastik myometriyumda adenomyozis ve nonneoplastik endometriyumda atrofi izlendi. Sağ ve sol tubada hiperemi bulguları, sağ ve sol overde iyi diferansiye endometrioid tipte adenokarsinom odağı görüldü (**Resim 4**). Her iki overde de tümöre eşlik eden endometriozis odağı izlenmedi. Sağ eksternal iliak, sol eksternal ilak, sağ obturator, sol obturator lenf nodlarında reaktif hiperplazi mevcuttu. Batın yıkama sıvısında atipik hücre izlenmedi.

Resim 4: Sağ overde endometrioid tipte adenokarsinom



İmmünohistokimyasal incelemede; vimentin ile endometriumdaki tümör hücrelerinin %90'ında pozitif boyanma, overlerdeki tümör hücrelerinin %70'inde pozitif boyanma, östrojen ile endometriumdaki tümör hücrelerinin yaklaşık %20'sinde orta kuvvette pozitif nükleer boyanma, overlerdeki tümör hücrelerinin %20-30'unda orta kuvvette pozitif nükleer boyanma ve progesteron ile endometriumdaki tümör hücrelerinin %80-90'ında kuvvetli pozitif boyanma, overlerdeki tümör hücrelerinin %60-70'inde kuvvetli pozitif nükleer boyanma saptandı.

Olgumuzun patoloji raporuna ;

“Uterustaki tümörün büyük çapta ve invaziv oluşu, adenomyozis odaklarının eşlik etmesi, tümörün primer olduğunu düşündürmektedir. Bilateral küçük overlerde nodüler paternde tümör varlığı, endometriozis yokluğu ve immünohistokimyasal boyanma paterninin benzerliği ise endometrium tümörünün overlere metastazını destekler bulgulardır” notu ilave edildi.

TARTIŞMA

Farklı neoplazmların aynı kişide farklı doku ve organlarda ortaya çıkması bilinen bir durumdur. Eş zamanlı primer neoplazmlar over ve endometrium, over ve meme, meme ve serviks, over ve kolorektal alanlarda gözlemlenmiştir (6,10). Genital sistemdeki multiple eş zamanlı primer neoplazmlarda; metaplastik alanlardaki benzer hücrelerin aynı onkojenik stimülasyonla etkilenmesi veya farklı dokuların payına düşen hormonal reseptörlerin rolü ile ilgili tezler ileri sürülmüştür. Tüm genital sistem epitelinin embriyogeneziste çöломik mezotelyumdan kaynaklandığı ve bu nedenle benzer tümör subtiplerinin görülebildiği belirtilmiştir (3,10). Eş zamanlı endometrium ve over tümörleri az görülen ancak nadir de olmayan tümörlerdir. Benzer morfolojide olduklarında endometriyumdan overe metastaz, overden endometriuma metastaz ya da iki ayrı primer tümör varlığının saptanması prognoz ve tedavi protokolleri farklı olduğu için önemlidir. Bu tümörler iki ayrı primer kabul edilmediği takdirde endometrium karsinomları evre III (FIGO), over karsinomları ise evre IIA (FIGO) olur (3,5,8). Bu evrelerdeki endometrium ve over karsinomlarında cerrahi tedavi sonrası kemoterapi ve/veya radyoterapi ilave edilir. Ancak iki ayrı primer evre I endometrium ve evre I over karsinomlarında adjuvan tedavi gerekmez ve prognoz metastatik endometrium veya over tümörlerine göre daha iyidir (3). Eş zamanlı benzer morfolojideki endometrium ve over tümörlerinin ayrımında çeşitli klinikopatolojik kriterler yıllardır kullanılmaktadır. Primer endometrium tümöründen overe metastazı; büyük endometrial tümör - küçük ovaryan tümör, multinodüler ovaryan patern, over ya da overlerin 5 cm 'in altında olması, bilateral ovaryan tutulum, over tümörünün hiler lokalizasyonda olması, derin myometrial invazyon ve lenfo-vasküler alan invazyonu destekler. Primer over tümöründen endometriuma metastazı; büyük ovaryan tümör - küçük endometrial tümör, ovaryan endometriozis varlığı, tümör lokalizasyonun over parankiminde olması, unilateral ovaryan tümör, tuba lümeninde tümör varlığı ve

İki bağımsız primer tümörü ise ; myometrial invazyonun olmaması veya yüzeysel invazyon, endometrial tümörde lenfo-vasküler alan invazyonu izlenmemesi, atipik endometrial hiperplazi varlığı, unilateral ovaryan tümör, ovaryan tümörün parankimal lokalizasyonda olması ve ovaryan endometriozis varlığı destekler (11). Ancak ayırımıda kullanılan bu kriterler bir çok olguda yararlı olmasına rağmen bazı olgularda yeterli değildir. Bu konuda östrojen, progesteron, bcl-2, ki-67, p 53, Her-2/neu gibi markerlarla yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda östrojen, progesteron ve bcl-2' nin ayırımıda faydalı olduğu belirtilmiştir (8).

Heterozigosite kaybı, genomik değişkenlik, PTEN mutasyonları, mikrosatellit değişkenliği gibi moleküler analizler, özellikle B-catenin gen mutasyonlarının değerlendirilmesinin klasik patolojik kriterlerin ve immünohistokimyasal çalışmaların yetmediği olgularda önemli bir tanısal ve prognostik bilgi sağladığı ileri sürülmüştür (9,12). Endometrium ve overde eş zamanlı benzer morfolojide tümöre sahip 54 yaşındaki 1. olgumuzun değerlendirilmesinde klinikopatolojik kriterler ve immünohistokimyasal çalışmalar, metastaz ve iki farklı primer ayırımıda yeterli olmamıştır. Ancak 48 yaşındaki 2. olgumuzun değerlendirilmesinde patolojik kriterler ve immünohistokimyasal inceleme sonuçları , primer endometrium tümörü ve bu tümörün bilateral over metastazı olduğunu desteklemiştir. Cerrahi sonrası her iki olguya adjuvan radyoterapi uygulanmıştır. İki olgu da postoperatif 1. yılında, hastaliksız olarak takip edilmektedir. Endometrium ve overin benzer morfolojideki eş zamanlı tümörlerinde doğru prognostik bilgi sağlanması ve doğru tedavi protokollerinin oluşturulabilmesi için gerekli olan iki farklı primer ya da metastatik tümör ayırımı, son yıllarda moleküler çalışmalar hız kazansa da halen pratikte ciddi zorluklar içermektedir. Bu nedenle bu konuda gerek immünohistokimyasal gerekse moleküler daha fazla çalışmaya ihtiyaç sürmektedir.

KAYNAKLAR

1-Rosai J:Female Reproductive System, Chapter 19. In: Ackerman's Surgical Pathology ed. Rosai J, St Louis Mosby,2004 ninth ed: 1483-1763

2-Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman RJ: Endometrial Carcinoma, Chapter 12. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, ed. Kurman RJ, Springer, 2002 5 th ed.:501-61

3- Guirguis A, Elishaev E, Sung -Hee Oh, at al: Use of gene expression profiles to stage concurrent endometrioid tumors of the endometrium and ovary. Gynecol Oncol 2008; 108: 370-76

4-Zaino R, Whitney C, Brady MF, at al: Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas-A Prospective clinicopathologic study of 74 cases: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 2001; 83: 355-62

5-Kır G, Karateke A, Aker F: Eş zamanlı over ve endometrium tümörlerinin klinik ve histopatolojik özellikleri. Kad Doğ Der 2003; 1(4):296-99

6-Soliman PT, Slomovitz BM, Broaddus RR, at al: Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. Gynecol Oncol 2004; 94:456-62

7- Pearl ML, Johnston CM, Frank TS, at al: Synchronous dual primary ovarian and endometrial carcinomas. Int J Gynecol Obstet 1993; 43:305-12

8-Halperin R, Zehavi S, Hadas E, at al: Simultaneous carcinoma of the endometrium and ovary vs. endometrial carcinoma with ovarian metastases: A clinical and immunohistochemical determination. Int J Gynecol Cancer 2003; 13::32-7

9-Irving JA, FRCPC, Catusus L, Gallardo A, at al: Synchronous endometrioid carcinomas of the uterine corpus and ovary: alterations in the B-catenin (CTNNB1) pathway are associated with independent primary tumors and favorable prognosis. Hum Path 2005; 36: 605-19

10-Doğan Ekici AI, Küçükali T, Salman MC, Ayhan A: Triple simultaneous Primary gynecological malignancies in a 56-year-old patient. Int J Gynecol Cancer 2006; 16: 1936-50

11- Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. Atlas of tumor pathology. Bethesda, MD: Armed Forces Institute of Pathology; 1998.

12-Fujii H, Matsumoto T, Yoshida M, at al: Genetics of synchronous uterine and ovarian endometrioid carcinoma: Combined analyses of loss of heterozygosity, PTEN, mutation and microsatellite instability. Hum path 2002; 33:421-28

PEDİATRİ KLİNİKLERİ

Konvülziyon ve Karpopedal Spazm ile Acil Servise Başvuran Tip 1 Otoimmün Poliglandüler Sendrom ve heliotropik Raş Birlikteliği

Müferret Ergüven¹, Ümit Akyüz², Şirin Güven³, Fuat Laloğlu¹, Olcay Bilgiç¹

1 Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

2 Zeynep Kamil Kadın Ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

3 Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi : Ağaoglu My City A1/11 İstanbul – Türkiye

Tel: 0 216 632 18 18 Cep: 0 532 297 54 61 e-mail: sirin_guven@yahoo.com

ÖZET :

Adolesan dönemde hipokalsemik konvülziyon ile başvuran hastalarda nadir olmakla beraber Otoimmün poliglandüler sendrom (OPS) görülebilir. Otoimmün poliglandüler sendrom, birden fazla endokrin organın disfonksiyonu ile seyreden bir sendromdur. Üç tip OPS tanımlanmıştır.

Olgu: konvülziyon ve karpopedal spazm ile başvuran 15 yaşındaki kız çocuğunda hipokalsemi nedeni ile yapılan ileri tetkikler sonucunda Tip 1 OPS tanısı konuldu. Hastada bir-iki yıldır tekrarlayan mukokütanöz kandidiazis enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesi heliotropik raş dışında normal idi. Hastanın kan kalsiyum: 5.8 mg/dl, fosfor: 11.9 mg/dl, ALP: 350 UI/L, PTH: 5.57 pg/ml (N: 15-65 pg/ml), 25(OH)D3: 10,3 ng/ml (Normal: 19-57,6 ng/ml, antitiroglobulin antikoru: 75 IU/ml (N: <70 IU/ml) değerlerde bulundu. İlk 3 gün parenteral kalsiyum tedavisi ile hastanın konvülziyonları kontrol altına alındı. Tedaviye oral kalsiyum ve kalsitriol (aktif D3) ile devam edildi. Sonuç. Adolesan çocuklarda gelişen hipokalsemik konvülziyonlarda OPS nadir de olsa düşünülmelidir. Septom vermeyen otoantikör birlikteliyle seyreden endokrin tutulumlar araştırılmalıdır. Zaman içinde otoimmün hastalıkların gelişmesi nedeni ile düzenli ve dikkatli bir izlem gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: konvülziyon, otoimmün poliglandüler sendrom, heliotropik raş, hipokalsemi

SUMMARY :

A Case of Type 1 Autoimmune Polyglandular Syndrom admitted to emergency service with convulsion and carpedal spasm

Autoimmune polyglandular syndrome is a group of disorders in which multiple endocrine glands secrete insufficient or excess amounts of hormones. Signs and symptoms depend on which glands are affected. Three types: type I, type II, also known as Schmidt syndrome and type III have been described. The 3 major components of PGA-I are chronic mucocutaneous candidiasis, hypoparathyroidism, and autoimmune adrenal insufficiency. We present the case of a 15 year-old girl admitted to our emergency service with convulsion and carpedal spasm. Physical examination except heliotropic rash was normal. Laboratory findings were: hypocalcemia-5.8 mg/dl, hyperphosphatemia-11.9 mg/dl, low serum PTH level-5.57 pg/ml (N: 15-65 pg/ml), low 25(OH)D3-10,3 ng/ml (Normal: 19-57,6 ng/ml), antithyroglobulin antibodies 75 IU/ml (N: <70 IU/ml). The diagnosis was sustained with motor focal epilepsy and idiopathic hypoparathyroidism and the child was treated with calcitriol and calcium salts. We applied parenteral calcium and then continued with oral calcium supplementation and vitamin D3.

Conclusions: In autoimmune polyglandular syndrome, the immune system mistakenly attacks the endocrine system and endocrinological disturbances might increase and the patient should be carefully and regularly followed.

Key words: convulsion, Autoimmune Polyglandular Syndrom, heliotropic rash, hypocalcemia, adenocarcinoma was the most common histologic type in our series in accordance with the literature. We observed that as Ca 125 increased, the peritoneal involvement had also increased.

GİRİŞ

Metabolik nedenler, çocukluk çağı konvülziyonlarının sık görülebilen

nedenlerindedir. Metabolik nedenler içerisinde hipokalsemik konvülziyonlar önemli bir yer

tutar. Hipokalsemik konvülziyon tanısı alan adolesanlarda Otoimmün Poliglandüler Sendrom (OPS), nadir görülmesine rağmen düşünülmelidir. OPS'da, birden fazla endokrin organın disfonksiyonu görülmektedir. Neufeld ve arkadaşlarının sınıflamasında 3 tip OPS tanımlanmaktadır (1,2,3). Adrenal yetmezlik, hipoparatiroidizm ve 3 aydan uzun süren mukokütanöz kandidiazis Tip 1 OPS'un ana bileşenlerini oluşturur. Bugüne kadar 140'ın üzerinde olgu bildirilmiştir (4,5,6,7). Günümüzde Tip1 OPS APECED (otoimmün poliendokrinopati, kandidiazis, ektodermal displazi) olarak adlandırılmaktadır (10,12). Tip 2 OPS' da (Schmidt sendromu) adrenal yetmezlik, otoimmün tiroid hastalığı veya insüline bağımlı diabetes mellitus görülmektedir, Tip 3'te ise tiroid disfonksiyonuna diğer endokrinopatiler eşlik etmektedir (3,4,12). OPS'un etiyojisi kesin olarak bilinmemektedir. Tip 1 genellikle süt çocuğu döneminde mukokütanöz kandidiazis ve hipoparatiroidi ile bulgu verir, daha büyük çocuklarda adrenal yetmezlik bu tabloya eklenir. Tip 1 her iki cinsten eşit bulunurken, Tip 2 ve Tip 3 kızlarda daha sık görülmektedir. En sık Tip 3 görülür ve genellikle insüline bağımlı diabetes mellitus veya pernisiyöz anemi ile ortaya çıkar(11). OPS ile gelen olgularda endokrin (over disfonksiyonu, diabetes insipidus) ve diğer sistem bozuklukları (alopesi, kronik aktif hepatit, çöliak hastalığı, malabsorpsiyon) eşlik edebilir. Bu yazıda, nadir görülmesi nedeniyle Tip 1 otoimmün poliglandüler sendromlu bir olguyu sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Acil servisine konvülziyon ve karpopedal spazm ile başvuran 15 yaşındaki kız çocuğunda hipokalsemik konvülziyon tanısı konuldu. Bir kaç ay önce iki farklı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil servisine konvülziyon ile başvurduğu ve hipokalsemi tanısı ile kalsiyum tedavisi uygulandığı öğrenildi. Bir-iki yıldır tekrarlayan mantar enfeksiyonu nedeni ile cildiye polikliniğinde takip edilen hastanın ellerinde uyuşma şikayeti de olduğu öğrenildi. Fizik muayenede: ağırlık 43 kg (25 persentil), boy 152 cm (50 persentil), kan basıncı 120/75 mm/Hg, genel durumu iyi, sistem bulguları

normal idi. Göz kapaklarının her ikisinde heliotropik raş mevcuttu. Üst ve alt ekstremitelerde kas gücü 4/4. Cinsel gelişim Tanner evre 4 ile uyumlu bulundu. Laboratuvar bulguları: Hemogram ve akut faz reaktanları normal sınırlarda olan hastanın kan kalsiyum:5.8 mg/dl, fosfor:11.9 mg/dl, ALP:350 UI/L, PTH:5.57 pg/ml(N:15-65 pg/ml), 25(OH)D3:10,3 ng/ml (Normal:19-57,6 ng/ml), antitiroglobulin antikorları: 75 IU/ml (N:<70 IU/ml) değerlerde bulundu. Kan üre, kreatin, ALT, AST, Na, K, Cl, kortizol, TSH, free T3, freeT4, ACTH, insulin, HbA1C, folik asid, B12 vitamin, immunglobulinler, C3, C4, endomisyum antikorları, anti mitokondrial antikorlar, anti-nükleer antikorlar, LKM-1 antikorları, anti sentromer, anti Jo-1, anti Scl-70 antikorları normal sınırlardaydı. EMG, EKG bulguları normaldi. Ayırıcı tanı fokal epilepsi ve idiopatik hipoparatiroidizm ile yapıldı. İlk 3 gün parenteral kalsiyum tedavisi ile hastanın konvülziyonları kontrol altına alındı. Tedavisine oral kalsiyum ve kalsitriol (aktif D3) ile devam edildi. Takibinde oral kalsiyum kesilerek, kalsiyumdan zengin diyet ve kalsitriol ile yaklaşık 2 yıldır izlemde olan hastanın kan kalsiyum değerleri normal sınırlarda seyretti.

TARTIŞMA

OPS Tip 1 nadir rastlanan otozomal resesif kalıtım gösteren bir sendromdur. İlk defa 1929 yılında hipoparatiroidizm ve kandidiazis arasındaki birliktelik tanımlanmıştır (1). 1946 yılında idiopatik adrenal yetersizlik ile birlikte bu iki hastalık arasındaki ilişki rapor edilmiştir (2). 1980 yılında Neufeld ve ark. tarafından otoimmün poliglandüler sendromun (OPS) klinik sınıflaması yapılmış ve 3 tip tanımlanmıştır (3, 4). Tip 1 OPS 25.000'de 1 görülmekte olup, hastalık prevalansı Finlilerde ve İran Yahudi'lerinde daha fazla olduğu bilinmektedir. İtalyada sadece birkaç vaka rapor edilmiştir (3, 4,8,10,11). 1997 yılında, 21q22.3 lokalizasyonunda bulunan otoimmün regülatör (AIRE) gendeki mutasyonun sorumlu olduğu gösterilmiştir(10,13). Tip 1 poliglandüler sendromda hipoparatiroidizm ana bileşenlerden biridir. Olgumuzda OPS, hipoparatiroidiye bağlı olarak hipokalsemik konvülziyon ile ortaya çıkmaktadır. Öyküde, mukokütanöz kandidiazisin varlığı Tip 1 OPS

tanısını desteklemektedir. Mukokütanöz kandidiazis, OPS'un ana komponentlerinden biridir ve hastaların % 60'ında başlangıç semptomudur. Otoimmün tiroid hastalığı Tip 1 OPS'de % 8 oranında görülmektedir, olgumuzda antitiroglobulin antikorlarının tespit edilmesine rağmen, tiroid disfonksiyonu bulguları bulunmamaktadır. Antikor pozitifliği olsa bile, olguların sadece bir kısmı klinik bulgu vermektedir. Tüm OPS gruplarında diğer otoimmün hastalıklara da rastlanabilir (10,11). Hastamızda heliotropik raşın varlığı bir otoimmün hastalık olan dermatomiyozit birlikteliğini düşündürdü. Ancak yapılan tetkikler ile desteklenmedi. Literatürde heliotropik raş ile OPS birlikteliği olgularına rastlamadık. Olgumuz bu özelliği ile de farklıdır. Adrenal yetmezlik hastalığının daha geç dönemlerinde görülmektedir. Ancak Yüksel ve arkadaşları erken yaşta ortaya çıkan bir olguyu bildirmektedir (6). Olgumuzda adrenal yetmezlik araştırıldı, ACTH ve kortizol düzeyleri normal değerlerde saptandı. Yine de adrenal yetmezliğin daha erken yaşlarda ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Hastaların bu yönden dikkatle incelenmesi ve takip edilmesi gerekmektedir. Tip1 OPS'da malabsorbsiyon, pernisiyöz anemi, kronik aktif hepatit, alopesi gibi endokrin olmayan hastalıklar olabilmektedir. Olgumuzda bu yönde yapılan araştırmada, bu tanılardan herhangi birine rastlanmadı. Tip1 olgularda gonadal otoantikörlerin gelişmesi sonucunda gonadal yetmezlik eşlik etmektedir. Olgumuzda Tanner skorlaması yaş ile uyumlu olarak bulundu.

SONUÇ

Hipokalsemik konvülziyonla başvuran olgularda OPS tip 1 düşünülmelidir. Klinik bulgu vermeyen otoantikör birlikteliyle seyreden endokrin tutulumlar araştırılmalıdır. Daha geç yaşlarda otoimmün hastalıklar gelişebilir, bu nedenle OPS'lu olgular düzenli ve dikkatli izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Thorpe ES, Handley HE. Chronic tetany and chronic mycelial stomatitis in a child aged 4 and half years. *Am J Dis Child.* 1929;38:328-338.

2. Leonard MF. Chronic idiopathic hypoparathyroidism with superimposed Addison's disease in a child. *J Clin Endocrinol Metab.* 1946; 6:493-495.

3. Neufeld M, Blizzard RM. Polyglandular autoimmune disease. In: Pinchera A, Doniach D, Fenzi GF, Baschieri L, eds. *Symposium on autoimmune aspects of endocrine disorders.* New York: Academic Press.1980; 357-365.

4. Neufeld M, MacLaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine.* 1981;60:355-362.

5. Ersoy CO. Otoimmün poliglandüler sendromun bir komponenti olarak diabetes mellitus. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007,3(3):44-48.

6. Yüksel B, Gökay N. Tip1 poliglandüler sendrom olgu sunumu. *T Klin Pediatri* 2000, 9:106-108.

7. Gökalp D, Arıkan Ş, Bahçeci M, Tuzcu AK, Kaplan M. Hipokalsemi ile başvuran otoimmün poliglandüler sendrom Tip 1 olgusu. *Türkiye Klinikleri J Endocri* 2008, 3:26-28.

8. Bereket A, Lowenheim M, Blethen SL, Kane P, Wilson TA. Intestinal linfoangectasia in a patient with autoimmune polyglandular disease type I and steatorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80:933-935.

9. Betterle C, Caretto A, Zeviani M, Pedini B, Salviati G. Demonstration and characterization of anti-human mitochondria autoantibodies in idiopathic hypoparathyroidism and in other conditions. *Clin Exp Immunol.*1985; 62:353-360.

10. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. autoimmune polyglandular syndrome TYPE I. *J.Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1049-1055.

11. Brun JM. Juvenile autoimmune polyendocrinopathy. *Horm Res.* 1982; 16:308-316.

12. Ahonen P, Myllarniemi S, Sipila I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med.* 1990; 322:1829-1836.

13. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, Kudoh J, Minoshima S, Heino M, et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat. Genet* 1997; 17(4):393-8

Kızamıkçık ve Hepatit B Aşısı Sonrası Görülen Bir Guillain-Barré Sendromu Olgusu

Levent Midyat, Aşan Önder, Gabil Mursalov, Yasemin Özdemir, Sevgi Mir
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Yazışma Adresi : Ege ÜTF, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bornova 35100 İzmir – Türkiye

Tel: 0232 390 12 17 **Cep:** 0532 4059763 **e-mail:** levent.midyat@ege.edu.tr

ÖZET:

Guillain-Barré Sendromu (GBS), çoğunlukla hızlı ilerleyen, simetrik güçsüzlük ve arefleksi ile karakterize, akut enflamatuar bir polinöropatidir. Enfeksiyöz ajanların, aşıların, cerrahi girişimlerin ve doğum sürecinin bu hastalığın oluşumunu tetikleyebildiği iddia edilmektedir. Bu çalışmada, hepatit B ve kızamıkçık aşıları uygulamasından bir hafta sonra yürümede bozukluk şikayetiyle başvuran ve tedavi sonrası minimal sekelle düzelen on bir yaşında bir olgu sunulmuş ve literatür bilgileri incelenerek, aşı-GBS ilişkisi araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: aşı, yan etki, Guillain-Barré Sendromu, çocuk

SUMMARY:

Guillain-Barré Syndrome Due to Rubella and Hepatitis B Vaccination: A Case Report

Guillain-Barré Syndrome (GBS) is an acute inflammatory polyneuropathy which is most commonly characterized by rapidly progressive, essentially symmetric weakness and areflexia. Infectious agents, immunizations, surgery or parturition may trigger formation of the disease. In this study, an eleven years old child is reported, who had symptoms of walking disabilities one week after the hepatitis B and rubella vaccination and who almost fully recovered except for small weakness in the ankle dorsiflexors. Also, relation of GBS and vaccines is investigated with the aid of literature.

Key words: vaccine, adverse effect, Guillain-Barré Syndrome, child

GİRİŞ

Guillain-Barré Sendromu (GBS), çocukluk çağındaki insidansı 0.6/100.000 olarak ön görülen, akut, immun-aracılıklı bir poliradikülönöropatidir (1, 2). Sendromun ortaya çıkmasından önceki 4-6 haftalık süreçte görülen akut enfeksiyonların veya yapılan aşıların, periferik miyelin kılıflarına ve aksonlara yönelik anormal bir immun yanıtı uyandırdıkları ve böylece GBS gelişiminde başlıca etken faktör oldukları düşünülmektedir (3). Aşılar, tüm dünyada milyonlarca çocuk ve erişkinin yaşamını kurtarmış ve kurtarmakta, sağlığı iyileştirmekte, geliştirmekte ve yaşam kalitesini yükseltmektedir. Aşıların dünyada yaygın kullanımı ile birçok enfeksiyon hastalığının kontrolü, eliminasyonu ve eradikasyonu güvenle sağlanmıştır. Aşıların yaygın olarak kullanımı ile hastalıkların azalması sonucu, göreceli olarak istenmeyen etkileri ön plana çıkmış ve kabul edilemez olmuştur. Özellikle sağlıklı bireylerde yapılan aşılamalar sonrasında bildirilen ve aşıya bağlı

olduğu düşünülen bazı ciddi yan etkiler, son yıllarda kamuoyunun dikkatini bu konuya çekmiş ve aşı yan etkilerine yönelik birçok çalışma yapılmasına neden olmuştur (4). Guillain-Barré Sendromu'nun bazı aşıların uygulanmasından sonra görülmesiyle aşılama-GBS ilişkisi üzerine birçok değerlendirilme yapılmış, ancak bu ilişkiyi göstermeye yönelik sadece birkaç çalışma yayınlanmıştır (5, 6). Bu çalışmaların çoğu da influenza aşısı üzerine yoğunlaşmıştır (1, 5, 6). Bu yazıda, yapılan çalışmalara katkıda bulunmak ve aşılamaya bağlı görülebilecek komplikasyonlara dikkat çekmek amacıyla, hepatit B ve kızamıkçık aşılması sonrası Guillain Barré Sendromu gelişen bir olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

On bir yaşında erkek olgu; yürümede bozukluk şikayetiyle başvurdu. Başvurudan on gün önce okuldaki aşılama programı

kapsamında hepatit B ve kızamıkçık aşıları yapıldığı belirtilen olgunun, bundan bir gün sonra hafif ateş yüksekliği ve bulantı-kusmasının olduğu öğrenildi. Aşılamadan sekiz gün sonra yürümede ve konuşmada bozukluk şikayetleri başlayan ve başvurdukları ortopedi doktoru tarafınca B vitamini ve kortikosteroid tedavisi başlanan hasta, şikayetlerinin geçmemesi üzerine kliniğimize ileri tetkik ve tedavi amacı ile yatırıldı. Öz ve soy geçmişinde herhangi bir özellik saptanmayan olgunun motor-mental gelişiminin yaşına uygun olduğu, Sağlık Bakanlığı aşılama programına uygun olarak tüm aşılarının yapıldığı öğrenildi. Yapılan fizik bakışında; genel durum iyi, bilinç açık, koopere, ağırlık 75 persentilde, boy 90 persentilde, kardiyak nabız: 80/dk, TA: 115/75 mmHg, diğer vital fonksiyonları olağan olarak saptandı. Akciğer ve kardiovasküler sistem bakıları olağan olan, organomegali ve lenfadenomegalisi saptanmayan olgunun yapılan nörolojik bakışında, kas gücü alt ve üst ekstremitelerde bilateral 4/5 olarak bulundu ve yer çekimine karşı koyabildiği saptandı. Jeneralize kas güçsüzlüğüne bağlı olduğu düşünülen geniş adımlı yürümesinin var olduğu ve parmak ucu-topuk yürüyüşü yapamadığı görüldü. Romberg testi gözü kapalı iken daha belirgin olmak üzere pozitif olarak değerlendirildi. Disdiadokinezi ve dismetri görüldü. Göz dibi bakışı sağda normal iken, solda nazal siliklik saptandı. Kranial sinirler sağlam olarak değerlendirildi. Derin tendon refleksleri ise alınamadı. Laboratuvar incelemesinde, hemogramı normal olarak değerlendirilen olgunun, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kas enzimleri olağan sınırlarda idi. İdrar analizinde özellik saptanmadı. Eritrosit sedimentasyon hızı 40 mm/h, CRP değeri 4.89 mg/dl olarak bulundu. Motor tutulumun ön planda olduğu, ateş yüksekliği-bilinç kaybı bulgularının ve meninks irritasyon kanıtlarının bulunmadığı hastaya akut dönemde lomber ponksiyon uygulanmadı. Toksik madde-ilaç kullanımı ve travma öyküsü olmayan, ailesinde nörolojik hastalık bulunmayan olguda, postenfeksiyöz serebellit ve kafa içi yer kaplayan oluşumlar açısından çekilen pre-postkontrast bilgisayarlı beyin tomografisi normal olarak değerlendirildi. Çekilen elektromiyelografisinde, sinir iletim çalışmalarında motor birleşik kas aksiyon

potansiyel amplitüdüleri hafif ufalmış, iletim hızları normal sınırlarda, soleus H refleksi, üst ve alt ekstremitelerde F yanıtları kaybolmuş olarak saptandı. İğne EMG'de denervasyon ve belirgin MÜP (motor ünit potansiyel) değişiklikleri olmaksızın MÜP ateşlemesi azalmış olarak bulundu ve bu bulgular erken dönem bir nöropati lehine yorumlandı. Çekilen kontrastlı MR'ında lomber bölgede fokal kontrastlanma odakları saptandı ve bu bulguların da Guillain-Barré Sendromu lehine olduğu ifade edildi. Olguya 2 gün süreyle 1 gr/kg/gün dozunda intravenöz immunglobulin uygulandı. İzlemede ataksi ve dismetri bulguları gerileyen olguda, kas gücündeki azalmanın devam etmekle beraber nispeten düzeldiği ve üst ekstremitelerde 5/5 kas gücüne ulaştığı gözlemlendi. Fizyoterapi programına alınan hasta, poliklinik kontrollerine gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Guillain-Barré Sendromu, çoğunlukla hızlı ilerleyen, simetrik güçsüzlük ve arefleksi ile karakterize, akut enflamatuvar bir polinöropatidir (7, 8). Kas güçsüzlüğü, özellikle ilk dönemlerde ekstremitelerin distalinde daha belirgin olsa da, çocukların % 15-20'sinde erken proksimal tutuluş görülebilmekte ve özellikle çocuklarda kranial tutulumu daha sık rastlanılmaktadır. Distal pareteziler ve nöropatik ağrı, GBS'lu birçok çocukta görülebilmektedir. Nörolojik defisit, birkaç günden bir aya kadar olan bir süreçte ilerleme gösterir. Tanıda albüminositolojik dissosiasyon (beyin omurilik sıvısında pleositoz olmaksızın protein artışı) ve akut nöropatiyi (genellikle demiyelizan) gösteren nörofizyolojik bulgular önemlidir. Bu bulguların hepsi, hastalığın erken döneminde görülmeyebilmektedir ve bu nedenle tanı koyarken, laboratuvar verilerinden ziyade klinik bulgular ve öykü daha çok önem kazanmaktadır. Her ne kadar GBS ile ilgili bir takım tanı kriterleri konulmuş olsa da, genellikle tanı, diğer nedenler dışlandıktan sonra, klinik, laboratuvar ve nörofizyolojik bulguların yardımıyla konulmaktadır (8). Bu yazıda sunulan olguda da, klinik bulgular, elektromiyelografik ve radyolojik incelemeler GBS tanısının konulmasına yardımcı olmuştur ve lomber ponksiyon yapılmasına gerek

duyulmamıştır. Guillain Barré Sendromu'nun, T-hücre aktivasyonuna bağlı olarak, periferik sinirlerin antijenik proteinlerine karşı antikor üretimiyle oluşan bir otoimmün bozukluk olduğu düşünülmektedir. Epstein-Barr virüs, Sitomegalovirüs, Mycoplasma pneumoniae ve Campylobacter jejuni gibi enfeksiyöz ajanların, aşıların, cerrahi girişimlerin ve doğum sürecinin bu tip antikorların oluşumunu tetikleyebildiği iddia edilmektedir (7). Aşılama sonrası Guillain-Barré Sendromu'nun gelişmesi, ilk olarak Schonberger ve arkadaşları tarafından 1976-1977 Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Ulusal İnfluenza Aşılama Programı sonrası rapor edilmiş (9, 10) ve o dönemden beri de bu konuda birçok makale yayınlanmış ve aşı-GBS ilişkisi sorgulanmaya çalışılmıştır. Birçok farklı aşı tipleri sonrası GBS geliştiği ifade edilse de, bu konuda en çok suçlanan aşı influenza olmuştur. 2007 yılında CDC/FDA Aşı Yen Etki Rapor Sistemi (Vaccine Adverse Event Reporting System-VAERS) verilerine dayanarak Amerika Birleşik Devletleri'nde yayınlanan bir raporda, 2004 yılı boyunca aşılamadan sonra toplam 54 vakada GBS geliştiği, 31 vakada yapılan aşının influenza olduğu ifade edilmiştir. Üç olguda da başka aşılarla beraber influenza aşısı uygulanmıştır. Yedi GBS vakasında, öncesinde uygulanan aşının hepatit B olduğu, ayrıca 4 olguda da hepatit B aşısının başka aşılarla beraber uygulandığı saptanmıştır. Kızamıkçık aşısının ise tek başına yalnızca bir olguda GBS'e neden olan aşı olduğu, 6 olguda ise başka aşılarla beraber kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) aşısı uygulaması sonrası GBS geliştiği belirtilmiştir (5). Aşıdan sonraki 6 hafta içinde GBS geliştiği durumda, sebep-sonuç ilişkisinin daha gerçekçi olduğu, ancak 6 haftadan sonra GBS gelişenlerde de aşının etkisinin göz önünde bulundurulmasının gerektiği savunulmuştur (5). Hepatit B ve kızamıkçık aşılarının yapılmasından on gün sonra semptomları gözlenen olgumuzda da, sözü edilen aşı-GBS sebep-sonuç ilişkisi göze çarpmaktadır. Mayıs-Temmuz 2000 arası Van ilinde yapılan oral polio (OPV) aşılama programı sonrası bölge üniversite hastanesine 2 aylık süreçte toplam 5 GBS vakasının başvurduğu, bunlardan dördünün OPV aşı programı kapsamınca aşılandığı bildirilmiştir (11). Patja ve arkadaşlarının rapor ettiği Finlandiya verileri ışığında KKK aşısı sonrası çocuklarda GBS gelişme sıklığında herhangi bir artışın görülmediği belirtilmektedir

(12). Guillain-Barré sendromlu olguların çoğu, izlemde tamamen iyileşmektedirler. Ancak, GBS geliştikten sonraki bir yıl içinde bu vakaların % 4-15'inin ölümle sonuçlandığı, % 20'sinin ise özürlü olarak hayatlarına devam ettikleri belirtilmektedir (13). Olguların % 40'ı hastalık sürecinde yatağa bağımlı olmakta (14), % 15-20'si ise mekanik ventilasyon ihtiyacı göstermektedir (15, 16). GBS'lu çocuklar, genellikle 2 hafta içinde klinik olarak en kötü seviyeye ulaşmakta, bu dönemden sonra da iyileşme periyodu başlamaktadır. Olguların çoğunda, başlangıçtan sonraki 1-4. aylarda minimal düzeyde bozukluk devam etmektedir (7). Hastaların % 90'ından fazlası tamamen düzelmekte, küçük bir grupta hafif güçsüzlük bulguları (çoğunlukla ayak bileklerinin dorsifleksörlerinde) görülmekte ve bu olgular da yardımsız yürüyebilmektedir (16). Bizim olgumuzun da, hastalığının üçüncü ayında yapılan kontrolünde, yalnızca ayak bileği dorsifleksörlerinde semptomların devam ettiği görüldü ve bu nedenle fizyoterapisinin devamı ve gereğinde atel takılması kararlaştırıldı. Guillain Barré Sendromu'nda başlıca kabul edilmiş tedavi modelleri plazmaferez ve intravenöz immünglobulin uygulamasıdır. Spesifik tedaviye başlarken asıl cevaplanması gereken sorular, hastanın yoğun bakım ihtiyacının olup olmadığı ve mekanik ventilasyona bağlanmasına gerek olup olmadığıdır. Plazmaferez ve intravenöz immünglobulin tedavisi uygulanmış hastalarda ventilatörde kalma süresinin ve bağımsız yürüme için gereken zamanın kısalacağı bildirilmiştir. Ayrıca plazmaferezin altı aylık fonksiyonel gelişimi hızlandırdığı, ancak immünglobulin tedavisi sonrasında rekürrenslerin daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Guillain Barré Sendromu tedavisinde steroid kullanımı ise çelişkilidir (17). Interferon- β bazı vakalarda yararlı olarak gösterilmiştir, ancak yayınlanan çalışmalar genelde olgu bazındadır ve bu konuda daha kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, GBS'li olguların solunumsal ve muskuler rehabilitasyonuna ve yakın beslenme desteğine hastalığın erken döneminde başlanması gerekmektedir (18). Aşılarla karşı toplumda güven sağlanması, aşı programlarının sürdürülebilmesi için çok önemlidir. Aşılarla ortaya çıkan yan etkilerin patofizyolojisinin yetersiz veriler nedeniyle tam olarak anlaşılabilmesi ve aşı yan etkileri konusunda bilimsel görüş ayrılıklarının