



kadın doğum

JOURNAL OF OBSTETRICS and GYNECOLOGY dergisi

CİLT : 7
VOLUME:7

SAYI : 1
NUMBER:1

YIL: 2008
YEAR:2008

EDİTÖR

Doç.Dr.Ferit SARAÇOĞLU
editor@kadindogumdergisi.com

EDİTÖRLER KURULU

Prof.Dr.Kutay BİBEROĞLU, Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite
Doç.Dr.İsmail DÖLEN, Genel Jinekoloji
Prof.Dr.Gülay KURTAY, Menapoz
Prof.Dr.Esat ORHON, Androloji
Prof.Dr.Fırat ORTAÇ, Jinekolojik Onkoloji
Prof.Dr.Lütfü ÖNDEROĞLU, Maternal Fetal Tıp
Prof.Dr.Sinan ÖZALP, Jinekolojik Onkoloji
Prof.Dr.Önay YALÇIN, Ürojenekoloji

ISSN: 1304-1002

PERİNATOLOJİ VE ENDOKRİNOLOJİ DERNEĞİNİN YAYIN ORGANIDIR

Sahibi : Terminal Medikal Sistemler AŞ adına Sıtkı Saraçoğlu
Sorumlu Yazı İşleri Müdürü: Yasemin Saraçoğlu
Yayın Sekreteri : Dr. Uzey Yıldırım
Yönetim Yeri: Mithatpaşa Caddesi No 49/8 Yenışehir Ankara
Tel: (312) 435 4594 Fax: (312) 435 0357
Yayın Türü : Yerel Süreli
e-mail : info@kadindogumdergisi.com

Yayın Peryodu : Yılda 4 sayı olarak Mart, Haziran, Eylül, Aralık aylarında yayınlanır.
Bir yıllık abone ücreti (Posta dahil) 75 TL (yurtiçi), 150 Euro (Avrupa)
Tek Sayı (Posta dahil) 25 TL (yurtiçi), 40 Euro (Avrupa)
Abonman Şartları : Abone olmak için abone ücreti
Garanti Bankası Kızılay Şubesi (082) ,TL. Hesap No: 6296325
EURO Hesap No: 9088625
hesabına yatırıp havale makbuzu yada fotokopisini fakslayınız
yada posta ile gönderiniz.

Baskı : Karaca Tanıtım Hizmetleri, Matbaacılık Kağ. Paz. ve Tic. Ltd. Şti.
Sümer 2 Sokak No:37/B Kızılay/Ankara Tel: 230 19 97
Tic. Sic. No: 233908

Basım Tarihi: Mart 2009

Reklam Tarifesi : Arka kapak (back cover) 2.000 TL , Ön kapak içi (inside cover) 1.750 TL,
Arka kapak içi (Inside of the back cover) 1.500 TL ,1. sayfa (first page) 1.000 TL ,
iç sayfalar (other pages) 750 TL

Kadın Doğum Dergisinde yayımlanan yazılar, şekil, resim ve tablolar yayımcının izni olmadan kısmen yada tamamen basılamaz ,
fotokopi veya elektronik olarak çoğaltılamaz, yayınlanamaz, çoğaltılamaz ve satılamaz. Bilimsel amaçlarla kaynak olarak gösterilebilir.

İÇİNDEKİLER

Deri Yaşlanması ve Antiaging Tedavi: Derleme.....	1554
Dr. Selda Pelin Kartal Durmazlar, Dr. Damla Atacan, Dr. Fatma Eskiöğlu	
Yaygın Anjiomatosis İle Seyreden Overin Primer Anjiosarkomu.....	1560
Dr. Funda Atalay, Dr. Işın Pak, Dr. Cemal Atalay, Dr. Ferit Saraçoğlu	
Endometrium Kanseriinde Myometrial İnvazyon Değerlendirilmesinde MRI Güvenilirliği?.....	1563
Dr. Davut Güven, Dr. Cazip Üstün, Dr. İdris Koçak, Dr. Murat Danacı	
Kalp Hastalığı Olan Gebelerde Maternal ve Perinatal Sonuçların Değerlendirilmesi.....	1568
Dr. Suna Özdemir, Dr. Çetin Çelik, Dr. Kazım Gezginç	
Elektif Sezeryanlarda Doğarlarda Anestezi Şeklinin Anne ve Yenidoğan Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması.....	1572
Dr. Önder Koç, Dr. Şafak Özdemirci, Dr. Özlem Sancaklı	
Erkek İnfertilitesindeki Son Gelişmeler: Derleme.....	1578
Dr. Kubilay İnci, Dr. Ali Ergen	
Sekonder Abdominal Gebelik.....	1585
Dr. Meltem Antalyalı, Dr. Evrim Erdemoğlu, Dr. Mehmet Güney	
Tuba Ovarian Apselerin Antibiyotik Tedavisine Yanıtı.....	1589
Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. Zeliha Ekmekçi, Dr. Cemal Atalay	
Magnezyum.....	1594
Dr. Ferit Saraçoğlu	
Jinekolojik Malignitelerde İmmünohistokimyanın Rolü.....	1599
Dr. H. Korkut Dağlar, Dr. Emel Dağlar, Dr. Ferit Saraçoğlu	
Varikozel.....	1604
Dr. Kubilay İnci, Dr. Ali Ergen	

HAKEM HEYETİ LİSTESİ

Prof. Dr. Cemalettin Akgüres	Doç. Dr. Remzi Gökdeniz	Prof. Dr. Erdiñç Özkınay
Doç. Dr. Tarık Aksu	Klk. Şefi Nimet Göker	Prof. Dr. Zafer Öner
Prof. Dr. Aytekin Altıntaş	Doç. Dr. Nermin Göğüş	Doç. Dr. Aydın Özşaran
Prof. Dr. Tansu Araslı	Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Görkemli	Doç. Dr. Semih Özeren
Prof. Dr. Macit Arvas	Prof. Dr. Bülent Gülekli	Prof. Dr. Kemal Öztekin
Doç. Dr. Yılmaz Atay	Prof. Dr. Talip Gül	Uz. Dr. Cihan Öztöçü
Uz. Dr. Cemal Atalay	Prof. Dr. Haldun Güner	Prof. Dr. Recai Pabuccu
Doç. Dr. Ercan M. Aygen	Yrd. Doç. Dr. Sadettin Güngör	Prof. Dr. Cemal Posacı
Prof. Dr. Ali Ayhan	Doç. Dr. Berkan Gürakan	Prof. Dr. Feride Söylemez
Doç. Dr. Ruşen Aytaç	Prof. Dr. Timur Gürkan	Doç. Dr. Feride Şahin
Prof. Dr. Sevim Balcı	Prof. Dr. Rıfat Gürsoy	Prof. Dr. Yılmaz Şahin
Doç. Dr. Özcan Balat	Doç. Dr. Osman Haldundevelioğlu	Doç. Dr. Dursun Ali Şenses
Prof. Dr. İskender Başer	Prof. Dr. Hikmet Hassa	Prof. Dr. Turgay Şener
Doç. Dr. Merih Bayram	Doç. Dr. İsmail Mete İtil	Prof. Dr. Halis Şimşek
Prof. Dr. Yusuf Bayraktar	Prof. Dr. Sedat Kadanalı	Doç. Dr. M. Zeki Taner
Prof. Dr. Tugan Beşe	Doç. Dr. Ayşe Kafkaslı	Prof. Dr. Ömür Taşkın
Prof. Dr. Tufan Bilgin	Doç. Dr. Semih Kaleli	Prof. Dr. Erol Tavmergen
Prof. Dr. Lügen Cengiz	Uz. Dr. Murat Kalemli	Prof. Dr. A. Başar Tekin
Prof. Dr. Candan Cengiz	Prof. Dr. Mansur Kamacı	Prof. Dr. Zafer Selçuk Tuncer
Doç. Dr. Metin Çapar	Prof. Dr. Onur Karabacak	Doç. Dr. Cem Turan
Doç. Dr. Ali Çetin	Prof. Dr. Zehra Neşe Kavak	Prof. Dr. Mehpare Tüfekçi
Prof. Dr. M. Turhan Çetin	Prof. Dr. İ. Safa Kaya	Doç. Dr. Mustafa Uğur
Prof. Dr. M. Nedim Çiçek	Doç. Dr. Necip Kepkep	Prof. Dr. Mustafa Ulukuş
Prof. Dr. Mehmet Çolakoglu	Doç. Dr. Melahat Dönmez Kesim	Doç. Dr. Gürkan Uncu
Klk. Şefi İnci Davas	Prof. Dr. Yalçın Kimya	Doç. Dr. Bülent Urman
Doç. Dr. Fuat Demirci	Doç. Dr. İdris Koçak	Prof. Dr. Turhan Uşlu
Doç. Dr. Süleyman Cansun Demir	Prof. Dr. Arif Kökçü	Doç. Dr. Orhan Ünal
Prof. Dr. Fuat Demirkan	Uz. Dr. Rifat Köse	Prof. Dr. Mine Üner
Prof. Dr. Namık Demir	Doç. Dr. Esra Kuşçu	Prof. Dr. Cihat Ünlü
Klk. Şefi Bayazıt Dikmen	Prof. Dr. M. Tezer Kutluk	Prof. Dr. Mehmet Ali Vardar
Doç. Dr. Serdar Dilbaz	Doç. Dr. Tansu Küçük	Doç. Dr. Ömer Tanık Yalçın
Prof. Dr. Saffet Dilek	Prof. Dr. Mustafa Küçük	Prof. Dr. Atilla Yıldırım
Prof. Dr. Uğur Dilmen	Prof. Dr. Rıza Madazlı	Uz. Dr. Uzun Yıldırım
Prof. Dr. Tekin Durukan	Doç. Dr. Tamer Mungan	Prof. Dr. Hüseyin Yılmaz
Uz. Dr. Tamer Ecer	Doç. Dr. İptisam İpek Müderris	Uz. Dr. Nafiye Yılmaz
Prof. Dr. Mithar Erenus	Prof. Dr. Ergün Onur	Uz. Dr. Ayçağ Yorgancı
Doç. Dr. Ali Ergün	Doç. Dr. Özyaz Oral	Prof. Dr. Murat Yurdakök
Prof. Dr. İlhan Erkan	Doç. Dr. Engin Oral	Doç. Dr. Mehmet Ali Yüce
Prof. Dr. Oktay Erten	Doç. Dr. Havva Oral	Doç. Dr. Hulusi Bülent Zeyneloğlu
Doç. Dr. Elif Gül Yapar Eyi	Prof. Dr. Esat Orhon	
Doç. Dr. Orhan Gelişen	Prof. Dr. Fatma Tuncay Özgünen	

Türkiye'de Üreme Sağlığı alanında önemli atılımlar yapılmış, anne ve bebek mortalite ve morbiditesi önemli oranda azaltılmıştır. Kısa süre önce TC Sağlık Bakanlığı AÇS-AP Genel Müdürlüğünün AB ve sivil toplum örgütleri ile birlikte yürüttüğü Türkiye Üreme Sağlığı Programıyla fiziksel, zihinsel, ve sosyal bakımdan tam bir iyilik haline ulaşmak için bireylerin ve toplumun bütün olarak en yüksek üreme sağlığı / cinsel sağlık düzeyine ulaşmaları hedeflenmiştir. Bu amaçla ; Savunmasız grupların ihtiyaçlarına öncelik verilmiş, tüm düzeylerde (politika belirleyicilerin, yöneticilerin, sağlık hizmeti sunucularının ve toplumun) davranış değişimi teşvik edilmiş, mezuniyet öncesi ve hizmet içi eğitimleri kurumsallaştırılmış, başvuranların ihtiyacına yönelik üreme sağlığının tüm komponentlerinde hizmet sunulması hedeflenmiş ve uygun ekipmanlar sağlanmıştır. Uygulanan hibe programıyla STK'ların toplumsal katılım dahil olmak üzere CS/ÜS ile ilgili tüm alanlarda etkinleşmesi ve SB ile sürdürülebilir iş birliği teşvik edilmiş, tüm paydaşların katılımı ile toplumsal cinsiyet eşitsizliğini azaltmak ve kadının statüsünü yükseltmek hedeflenmiştir. CS/ÜS sistemi bakış açısından araştırma, izleme ve değerlendirme yoluyla politika yapıcılar ile yöneticilere doğru ve ilgili bilgiler sunulmuş, eşit, ulaşılabilir ve kabul edilebilir standartlarda kaliteli, CS/ÜS hizmetlerinin sunulması ve paydaşların da katılımı ile hastalık ve ölümlerin azaltılması hedeflenmiştir.

Başkanlığını yapmakta olduğum Yükseliş İktisadi ve Stratejik Araştırmalar Vakfının (YİSAV) da önemli tecrübeler kazandığı çalışma alanlarının başında üreme sağlığı gelmektedir. YİSAV'ın ve Türk hekimlerinin üreme sağlığı, Jinekoloji/Obstetrik alanındaki bilgi birikimi ve tecrübelerinin Adriyatik'ten Çin'e kadarki bölgede yer alan kardeş ve dost ülkelere aktarılması, bilim adamlarının kaynaşması ve tecrübelerini paylaşması amacıyla AÇÜST (= Adriyatik'ten Çin'e Üreme Sağlığı Toplantıları) Projesi geliştirilmiştir. Bu proje kapsamında Makedonya, Kosova, Bosna Hersek, Azerbaycan, Kazakistan, Kırgızistan, Türkmenistan ve Özbekistan'da üreme sağlığı toplantıları yapılması planlanmaktadır.

AÇÜST Projesi İbrahim Etem Ulagay İlaç Sanayi Türk AŞ nin destekleriyle gerçekleştirilecektir. Her toplantıya Türkiye'den 15-20 si öğretim üyesi (prof/doç/klinik şefi) geri kalanı 30 uzman olmak üzere 50 kadın hastalıkları ve doğum uzmanı katılacaktır. Toplantılara ziyaret edilen karşı ülke Sağlık Bakanlığınca organize edilen, bakanlık bürokratları ve kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarından ve öğretim üyelerinden oluşan 50-75 kişi katılacaktır.

Bu toplantılarla ilgili bilgiler gelecek sayılarda sizlere detaylarıyla verilecektir. AÇÜST Projesiyle ilgili gelişmeleri www.acust.org adresinden de izleyebilirsiniz.

AÇÜST Projesi sivil toplum örgütlerinin toplumlar arası bağları güçlendirmede ne derece önemli rolleri olabileceğinin bir örneğidir. Sivil toplum örgütleri ülke içerisinde de demokrasileri güçlendirmede ve toplumun isteklerini yönetimlere, karar verici gruplara ve topluma aktarmada önemli rolleri olmaktadır. Toplumda en iyi eğitilmiş grup olan doktorların STK larda daha fazla rol alarak topluma önderlik etmeleri, yeni STK ların kurulmasına katılmaları ülke geleceğine büyük katkı olacaktır.

Doç.Dr.Ferit Saraçoğlu
Editör

DERİ YAŞLANMASI VE ANTIAGING TEDAVİ: DERLEME

Skin Aging and Antiaging Treatment: Review

Dr. Selda Pelin Kartal Durmazlar, Dr. Damla Atacan, Dr. Fatma Eskioğlu
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği

ÖZET

Deri yaşlanması kişinin genetik mirası ve çevresel faktörler tarafından belirlenen karmaşık bir süreçtir. Deri biyolojisindeki gelişmeler deri yaşlanmasının engellenmesi ve tedavisine olanak sağlayan birçok seçeneği beraberinde getirmiştir. Günümüzde gelişmiş toplumlar başta olmak üzere “antiaging” tedavilere olan ilgi giderek artmaktadır. Bu derlemede deri yaşlanması ve tedavi seçenekleri gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Deri yaşlanması, antiaging tedavi

ABSTRACT

Skin aging is a complex process determined by the genetic endowment of the individual and environmental factors. Recent advances in skin biology have led to the development of many interventions at preventing and treatment of skin aging. Today, especially in developed countries, interest in “antiaging” therapies dramatically is rising over. The focus of this review is the general mechanisms and treatment of skin aging.

Key Words: Skin aging, antiaging treatment

Giriş

Yaşlanma organizmanın fonksiyonlarında ve metabolik strese verdiği cevapta azalma ile seyreden karmaşık bir süreçtir (1). Özellikle gelişmiş toplumlarda doğum oranının azalması ve yaşam süresinin uzamasıyla yaşlı nüfus giderek artmaktadır. Deri yaşlanmasının fizyolojik olduğu kadar psikososyal etkileri de yaşlanma süreci ve tedavisi üzerindeki talepleri arttırmaktadır (2). İnsan vücudunun dışı açılan organı olan deri yaşlanma sürecinin en belirgin göstergesidir ve antiaging yaklaşımların temel hedefini oluşturur. Bu makalede deri yaşlanmasının temel mekanizmaları ve tedavisi gözden geçirilecektir.

Deri yaşlanması

Yaşlanma sürecinde kabul gören 2 genel teori vardır (3). Bunlardan birincisi kromozomların terminal parçaları olan telomerlerin boyları ile desteklenen genetik süreç teoridir. Telomerler her hücre döngüsünde bir miktar kısalır ve kritik boya ulaştığında hücre döngüsü sonlanır veya apoptoz gelişir (4). Diğer teoride ise yaşlanmanın kümülatif çevresel hasara bağlı olarak geliştiği öne sürülmektedir (3,5). Normal metabolizma sırasında oksijen kullanımıyla gelişen reaktif oksijen molekülleri (ROM) yaşlanma sürecini tetiklemektedir. Organizmada bu moleküllere karşı gelişmiş koruyucu antioksidan savunma mekanizmaları zaman içerisinde azalır ve oksidatif hasarlanma meydana gelir (5,6). Ultraviyole (UV) ışınları gibi çevre faktörleri hem doğrudan telomer hasarı yapar hem de ROM oluşturarak yaşlanma sürecini hızlandırır. Bu nedenle genetik ve çevresel faktörlerin deri yaşlanmasında ortak mekanizmalar kullandığı düşünülmektedir (7).

İntrensek diğer bir ifadeyle kronolojik yaşlanma, kişinin genetik mirası tarafından belirlenen ve önlenemez bir süreçtir. İntrensek deri yaşlanması klinik değişikliklerden ziyade

fonksiyon kayıpları ile seyreder (8). Yaşla birlikte derinin bariyer fonksiyonu, hücre yenilenmesi, hasara yanıt kapasitesi, sebum ve D vitamini üretimi azalır. Ayrıca derinin immun yanıt kapasitesi bozulur, saç ve tırnak büyümesi ise yavaşlar (9). Klinik olarak deride kuruluk, solukluk, hafif atrofi, elastikiyet kaybı ve ince çizgilenmeler görülür. Bunun yanı sıra seboreik keratoz gibi benign neoplazilerde de artış görülür. Yaşlanmış deride histopatolojik olarak epidermisde atrofi ve dermoepidermal bileşkede düzleşme, dermiste hücre ve damarlanmada azalma, kollajen demetlerinde kalınlaşma ve düzensizleşme gözlemlenir (10–12).

Ekstrensek yani dışsal yaşlanma güneş ışınları, sigara, yetersiz beslenme, emosyonel stres, olumsuz çevre koşulları gibi çevresel faktörlere bağlı olarak gelişen, önlenemez veya geciktirilebilir bir süreçtir. Bu çevresel faktörlerden en önemlisi güneş ışınlarıdır (13,14). UV ışınlarının deri üzerinde doğrudan ve dolaylı olmak üzere çeşitli etkileri vardır. UV ile oluşan hasarın yaklaşık %50 oranında serbest radikal oluşumuna bağlı olduğu düşünülmektedir. UV'nin deri üzerindeki bir diğer etki mekanizması da doğrudan hücre hasarı yapabilmesidir (15). Erken yaşlanma terimi ekstrensek yaşlanma için kullanılmakta olup büyük oranda güneş ışınlarına maruziyet ile geliştiği bildirilmektedir.

Fotoyaşlanma intrensek olarak yaşlanan deri üzerindeki kümülatif güneş hasarı sonucu gelişir. Açık tenli bireylerin güneş hasarından daha çok etkilendiği bilinmektedir (16). Derinin kronolojik yaşlanma ile azalan fonksiyon kayıpları fotoyaşlanmanın eklenmesiyle hızlanmaktadır (3). Fotoyaşlanma deride dikkat çekici klinik değişikliklere sebep olur. Fotoyaşlanan deride kabalaşma, kaba kırışıklıklar, kuruluk, elastoz, düzensiz pigmentasyon, lentigo, telenjiyektaz ve benign, premalign ve malign deri lezyonları görülür (10,11).

Histopatolojik olarak ise dermoepidermal bileşkenin düzleşmesi belirgindir, ayrıca keratinositlerde atipi, melanosit dağılımında düzensizlik, kollajende azalma ve düzensizleşme görülür. Kronik aktinik hasarın en belirleyici özelliği ise dermiste anormal elastik doku birikimiyle seyreden solar elastozdur (3,17).

Ekstresek yaşlanma sebeplerinden bir diğeri ise sigara kullanımıdır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda sigara içenlerin içmeyenlere oranla daha fazla yaşlanma belirtileri gösterdikleri ve özellikle yüzlerinde daha fazla kırışıklık olduğu bildirilmiştir (18). Karakteristik olarak sigara içici yüzünde kırışıklıklar artmıştır, cilt kurudur ve kırmızı-mor veya kavuniçi renk dikkati çeker (19). En etkili yaklaşım sigaranın bırakılmasıdır. Sigara içen hastaların sigaraya devam etmeleri veya yeniden başlamaları durumunda uygulanan tedavinin etkinliğinin ciddi oranda azalacağı anlatılmalıdır.

Östrojen üreme organları dışında en büyük etkilerini deri üzerinde gösterir (20). Postmenapozal dönemdeki östrojen azalması ile deride atrofi, kuruluk, elastikiyet kaybı, yara iyileşmesinde gecikme, kırışıklık, sıcak basması ve vulvar atrofi meydana gelir. Östrojen replasman tedavisi ile bu etkilerin bazılarının düzeltilebileceği gösterilmiştir (20,21).

Deri yaşlanmasının tedavisi

Deri yaşlanmasının tedavisi; korunma, topikal uygulamalar, sistemik uygulamalar ve ofis uygulamaları olarak sınıflandırılabilir. Monheit işlemleri 4 R şeklinde sınıflamış; her bir sınıfı da invazyon derecelerine göre bölmüştür. Bunlar;: Relax (Botulinum toksini), Refill (yumuşak doku artırımı), Resurface (ofis topikal uygulamaları, elektromanyetik dalgalar) ve Resuspend (radyofrekans ve cerrahi işlemler)'dir (22). Uygulanacak tedaviye karar vermeden önce hastanın deri tipi, mevcut lezyonların tipi ve derecesi, bu lezyonların hastaya ne oranda rahatsızlık verdiği ve tedavi riskleri değerlendirilmelidir. Bu noktada hastanın tedavi beklentisi çok iyi öğrenilmeli, alternatif tedaviler ve bunların potansiyel fayda ve riskleri anlatılmalıdır.

Güneşten korunma.

UV ışınları deri yaşlanmasının en önemli nedenidir. Yeryüzüne ulaşan ışınların %5-10'u UVB (290-320nm), %90-95'i ise UVA (320-400nm) ışınlarıdır. UVB ışınları başlıca epidermisde özellikle keratinositler tarafından absorbe olurken, UVA ışınları dermise penetre olarak fibroblastları da etkiler (23). Günümüzde karşılaştırmalı etkileri tartışmalı olsa da hem UVA hem de UVB'nin deri yaşlanmasında etkili oldukları kabul edilmektedir (12). Fotoyaşlanma temelde kişinin UV'ye maruz kalma süresi, sıklığı ve deri tipine bağlıdır. Deri yaşlanmasının önlenmesinde güneşten korunma en etkili ve belki de en ucuz yöntemdir. UV ışınlarının en yoğun olduğu 10:00-16:00 saatleri arasında güneşten sakınılması mutlaka önerilmelidir (1). Pencere camı UVA'yı geçirdiği için önlemede pencere koruyucularından yararlanılabilir. Ayrıca koruyucu giysiler, siperli şapkalar ve

güneş gözlükleri kullanmak güneşten korunmanın bir parçası haline getirilmelidir. Güneşten koruyan giysilerin koruma derecesi ultraviyole protection factor (UPF) ile ölçülür (1). UPF ölçümünde dokumanın tipi, gözenek sayısı, rengi, ağırlığı ve kalınlığı gibi parametreler önemlidir (24). UPF 40-50 %2.6'dan daha az UV geçişine izin vererek mükemmele yakın bir güneş koruması sağlar (1).

Güneş koruyucu ürünler klasik olarak kimyasal ve fiziksel koruyucular olarak ikiye ayrılabilir. Kimyasal ajanlar güneş ışınlarını emerek etki gösterirken fiziksel olanlar ışığı yansıtır veya dağıtırlar. Kimyasal koruyucular arasında para-aminobenzoik asit (PABA) ve deriveleri, sinnamatlar, salisilatlar ve benzofenonlar sayılabilir. En önemli yan etkileri allerji oluşturabilmeleridir. Fiziksel ajanlar ise titanyum dioksit ve çinko oksittir (1,25). Fiziksel koruyucular UVA koruması da sağlayan geniş spektruma sahiptirler. En önemli dezavantajları ise partikülleri büyük olduğu için beyaz bir katman oluşturmaları ve giysileri boyamalarıdır. Son yıllarda yeni mikro partiküller geliştirilerek daha az görünür ve kozmetik açıdan kabul edilebilir hale getirilmektedirler. Yeni formüllerin bir miktar absorpsiyon da yapabildiği bildirilmektedir (25).

Güneşten koruyucu ürünlerin koruma dereceleri güneşten koruma faktörü sun protection factor: (SPF) ile ifade edilir. SPF minimal eritem oluşturacak UVB dozu ile ilgilidir, dolayısıyla UVB aracılıklı eriteme karşı koruyuculuğu anlatır. Fotoyaşlanmada UVA'nın da etkili olduğu bilindiğinden korunmada sadece SPF'li ürünler yeterli değildir (1). SPF 2-12 arası minimal, 12-30 arası orta, ≥30 ise yüksek koruma sağlar. En düşük önerilen SPF 15'dir. Güneş koruyucuların etkinliklerini değerlendirmede bir başka kavram "suya dayanıklılık" dereceleridir. FDA tarafından suya girdikten sonra 40 dakika dayananlar "water resistant", 80 dakika sonrasına kadar dayananlar 'very water resistant' olarak sınıflandırılmıştır.

Güneş koruyucu ürünlerin koruma dereceleri kadar nasıl kullanıldıkları da çok önemlidir. Uygulama güneşe çıkmadan en az 20 dakika önce yapılmalı, deri tipine bakılmaksızın baştan ayak parmağına kadar yeterli miktarda (2mg/cm²) sürülmeli ve iyice yayılmalıdır. Aynı uygulama her iki saatte bir ve ayrıca yüzme ve aşırı terleme sonrası tekrarlanmalıdır. Dudakların da koruyucu içeren ürünler ile korunması önerilmektedir (26-28).

Yapay bronzlaştırıcılar ise dihidroksiaseton içerirler; derinin üst tabakasındaki aminoasitleri bağlayarak bronz bir renk sağlarlar. Sprey veya losyon şeklindedirler ve UV korumaları yoktur.

Nemlendiriciler

Günlük cilt bakımında deri kuruluğuna neden olmamak için sıcak, uzun süreli ve sık aralıklı banyodan kaçınmak gerekir. Ayrıca banyo esnasında deterjan katkılı temizleyicilerin kullanılmaması önerilmelidir. Uzun dönem etkileri konusunda

görüş birliğine varılmamış olmasına rağmen, genel olarak düzenli nemlendirici kullanılmasının yaşlanma etkilerini geciktirmede önemli olduğuna inanılmaktadır (29).

Nemlendiriciler klasik olarak okluzivler ve humektanlar olarak sınıflandırılabilir. Okluzivler, korneal tabakayı örtterek transepidermal su kaybının azaltırlar. En bilineni ve etkilişi vazelindir. Diğer sık kullanılanlar arasında parafin, lanolin, skualen, dimetikon, soya ve üzüm çekirdeği yağı sayılabilir. Emoliyentler (yumuşatıcılar) deriyi yumuşatıp düzgün hale getirmek için kullanılırlar. Ayrıca bunlar pasif olarak derinin yumuşaklık ve kayganlığını arttırlar. Humektanlar ise nem çekicilerdir. Yüksek su tutma kapasiteleri nedeniyle epidermise su çekip korneal tabakayı hafifçe şişirerek deriye daha düz ve kırışksız bir görünüm verirler ancak bu geçici bir etkidir. Anında etki gösteren ürünlerin içinde bulunurlar. En sık kullanılanları gliserin, sorbitol, sodyum hiyalüronat, üre, propilen glikol ile alfa ve beta hidroksi asitlerdir. Nemlendirici cilt bakım ürünlerinde bu iki grup genellikle kombine olarak kullanılır (30). Ayrıca günümüzde bu ürünlere deri yapısında iyileşme yaptığına inanılan kollajen, aminoasitler, keratin, hidrolize proteinler, elastik mukopolisakkaritler, pantotenik asit ve hiyaluronik asit gibi maddeler de eklenmektedir. Ancak bu içeriklerin etkinliğini kanıtlayan yeterli sayıda bilimsel araştırma yoktur.

Retinoidler

Normal epitel büyümesi ve farklılaşması ile deri homeostazının sürdürülmesi için gereklidirler (31). Retinoidlerin kullanılmasıyla hücrel atipi azalır, stratum korneum sıkılaşır, bazal tabakada melanin birikimi azalır, kollajen yıkımı azalıp sentezi artar. Bu özellikleri ile fotoyaşlanmanın önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadırlar. Özellikle ince kırışıklıklar, düzensiz pigmentasyon ve derideki kabalaşmayı anlamlı oranda iyileştirdikleri bildirilmektedir (32,33).

Tretinoin (all-trans retinoik asit) en etkili retinoidlerdendir. Günümüzde birçok A vitamini türevi veya retinollü ürünler kırışıklık giderici veya antiaging olarak kullanılmakta olup bunların tretinoin kadar etkili olmadıklarından bahsedilmektedir. En sık görülen yan etkileri deride iritasyon oluşturmalarıdır. Yeni kuşak retinoidler reseptörlere daha seçici bağlandıkları için yan etki insidansları düşüktür. Tazaroten ve adapalen deri yaşlanmasında etkinlikleri araştırılan yeni kuşak retinoidlerdendir. Retinoidlerle birlikte alfa hidroksi asit gibi soyucu özellikte ürünlerin kullanılması iritasyonu artırır ancak etkinlik de artar. Aslında uygulama konusunda henüz ortak bir görüş olmasa da düşük dozda başlanıp, ihtiyaç ve toleransa göre uygulama sıklığı ve miktarı ayarlanabilir. Tedavi amaçlı kullanımda önerilen süre 3-6 aydır. Retinoidler teratojen olduğundan gebelikte topikal kullanımı sistemik emilim riski nedeniyle önerilmemektedir (2,10,34).

Antioksidanlar

Yaşlanmada serbest radikal teorisi ilk kez 1956 yılında Harman

tarafından önerilmiştir (35). Bu teori, insan vücudunda normal metabolizma sırasında oluşan serbest radikallerin makromoleküllerde hasar oluşturarak ilerleyen yaşla beraber hücrel disfonksiyon ve ölüme sebep olması esasına dayanır (36). Diğer organlarda olduğu gibi deride de oluşan bu radikallere karşı antioksidan savunma mekanizmaları vardır. Kronolojik yaşlanma ile birlikte bu savunma mekanizmaları zayıflar (5,6). Ayrıca başta güneş ışınları olmak üzere çevresel faktörler de serbest radikal oluşumunu arttırlar. Vücuttaki denge serbest radikaller lehine bozulduğu zaman hücre hasarlanması, yaşlanma süreci, bağışıklığın bozulması ve kanser gelişimi hızlanır. Özellikle son zamanlarda serbest radikal etkilerini azaltmak için dışarıdan antioksidan kullanımı gündem teşkil etmektedir (37). Henüz antiaging endikasyona sahip sistemik etkili bir ilaç bulunmamakla birlikte, deri yaşlanmasına karşı antioksidanların etkili olduğunu gösteren klinik çalışmalar mevcuttur (38).

Deri yaşlanması tedavisinde antioksidanlar sistemik veya topikal olarak kullanılabilirler. Sistemik uygulamanın deride ne kadar etkin olduğu veya ürünlerin topikal uygulanması sonucu ne oranda penetre olduğu ise tartışmalıdır (37).

C vitamini: Potent bir antioksidandır. UV maruziyetinden sonra deride oluşan eritemi ve güneş yanığı gelişimini azalttığı gösterilmiştir (39). Ayrıca kollajen üretimini düzenler ve artırır. Bunlara ek olarak melanogenezi inhibe eder ve etkili bir renk açıcıdır (40). Topikal C vitamini gebelerde melasma tedavisi ve önlenmesinde kullanılabilir (34).

E vitamini: Lipofilik bir antioksidan olan vitamin E en önemli antioksidan etkisini lipid peroksidasyonunu önleyerek gerçekleştirir. Kozmetik alanında oldukça popülerdir. En sık alfa-tokoferol ve tokoferol asetat olmak üzere değişik formülasyonlarda kullanılır. İyi bir nemlendirici olsa da yaşlanma etkilerini gidermedeki etkisi tartışmalıdır (37).

Koenzim Q₁₀ (CoQ₁₀/ubikinon): CoQ₁₀ mitokondriyal elektron transport sisteminin bir parçasıdır; ayrıca deride epidermiste dermise oranla 10 kat daha fazla olmak üzere antioksidan olarak işlev görür (41). Topikal uygulanmasındaki etkinliği için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olsa da yapılan 6 aylık bir pilot çalışmada kırışıklıklarda kayda değer oranda azalma sağladığı gösterilmiştir (6). Sistemik kullanımda kafeine benzer uyarıcı etkisi vardır.

İdebenon: CoQ₁₀'un düşük molekül ağırlıklı analogudur. Bilinen antioksidanlardan daha güçlü ve etkin olduğu öne sürülmektedir (42). Yapılan bir çalışmada %0.5-1 idebenon losyonunun 6 hafta boyunca günde iki kez kullanımı sonucunda derinin hidrasyonunun arttığı ve ince çizgilenmelerin azaldığı bildirilmiştir (43).

Alfa lipoik asit (ALA): Hem suda hem de yağda çözünen tek antioksidandır. Antioksidan özelliğinin yanı sıra

antienflamatuvar özelliği de vardır. Topikal olarak uygulandığında güneş hasarına karşı koruyucu olduğu kabul edilmektedir (37). Yapılan bir çalışmada ALA uygulanmasının kırışıklıkları klinik ve objektif ölçümlerle anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (44).

Kinetin (N⁶ furfuril adenin): Bir bitki büyüme hormonudur. Güçlü bir antioksidan olup yaşlanma sürecini geciktirdiği öne sürülmüştür. Transepidermal su kaybını azaltarak epidermal bariyer fonksiyonlarını güçlendirir. İrritasyon etkisi düşük olduğundan diğer antiaging ürünleri tolere edemeyenlerde uygun bir tedavi seçeneği olabileceğinden bahsedilmektedir (45).

Likopen (alfa-karoten): En fazla domates ve domates ürünlerinde bulunan doğal bir karotenoiddir. Potent bir antioksidan ve kanser önleyici olduğu uzun süredir bilinmektedir. C ve E vitamini ile kombine uygulandığında deriyi oksidatif hasardan koruduğu ve güçlü fotokoruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir (46).

Niasinamid: Vitamin B₃'ün biyolojik aktif formudur. UVB fotokarsinogenezini baskıladı ve dermal kollajen kaybını azalttığı bildirilmiştir. Bu özellikleri ile fotoyaşlanma tedavisinde kullanılabileceğinden bahsedilmektedir (47). Ayrıca transepidermal su kaybını azaltarak derinin bariyer fonksiyonlarını iyileştirir (48).

Ferulik asit: Potent bir bitkisel antioksidandır. C ve E vitaminin stabilitesini ve fotokoruyuculuğunu artırır. UV ışınlarını absorbe ettiği belirtilmektedir (49).

Glukonolakton: Alfa hidroksi asitlerle ilişkili bir polihidroksi asittir. Antioksidan özelliğinin yanında alfa hidroksi asitler ile bazı benzer etkiler gösterir. Yapılan

çalışmalarda UV ile indüklenen elastik doku hasarını azalttığı gösterilmiştir ve bu potansiyel antioksidan özelliğine bağlanmıştır. Glukonolakton günümüzde birçok kozmetik üründe solar elastoza engellemek amaçlı kullanılmaktadır (1).

Polifenoller/Flavonoidler: Polifenoller meyve ve sebzelerde doğal olarak bulunan antioksidan bileşiklerdir. Flavonoidler bitkisel fenollerin özel bir sınıfı olup en zengin kaynağı yeşil çaydır. Ayrıca siyah çay, üzüm çekirdeği ve deve diken i sütünde bulunur. Flavonoidlerin antioksidan, antienflamatuvar, UV koruyucu ve antikarsinogenik etkileri vardır. Yeşil çay özellikle son zamanlarda büyük heyecan yaratmış olup birçok cilt bakım ürününde yeşil çay ekstraktları kullanılır olmuştur. Bilinen herhangi bir yan etkisinin olmaması topikal formülasyonlarda kullanımını arttırmaktadır (50,51).

Peptidler ve büyüme faktörleri: Deri yaşlanmasında 5 farklı büyüme faktörünün de rol oynadığı ve bunlardan en önemlisinin transforming growth factor- β olduğu bildirilmiştir. Peptidler ve büyüme faktörlerinin temel etkileri hücre büyüme ve farklılaşmasını kontrol ederek kollajen sentezini uyarmaktır (52). Bakır peptidler son dönemlerde deri yaşlanmasının önlenmesi ve tedavisi için birçok cilt bakım ürününde kullanılır olmuştur. Prokollajen üretimini artırır ve diğer antioksidanlara oranla elde edilmesi kolaydır (14).

Diğer antioksidanlar: Organizmada enzimatik antioksidan sisteminin verimli çalışabilmesi için bazı kofaktörlere (eser elementlere) ihtiyaç vardır. Bunlar bakır, selenyum, çinko ve manganezdır. Yine bunların dışında ginkgo biloba, ginseng, aleo vera, çam ağacı ekstresi, soya proteinleri, N-asetil sistein ve genistein, diyetel lutein, glutatyon, melatonin ve dihidroksiepiandrostenon (DHEA) antioksidan özellikleri nedeniyle deri yaşlanmasının önlenmesi ve tedavisinde etkili oldukları düşünülen maddelerdir (50,51).

KAYNAKLAR

- 1- Rabe JH, Mamelak AJ, McElquinn PJ, Morison WL, Sauder DN. Photoaging: mechanisms and repair. J Am Acad Dermatol 2006;55:1-19.
- 2- Gilchrist BA. Skin Aging 2003: Recent advances and current concepts. Cutis 2003;72:5-10.
- 3- Yaar M, Gilchrist BA. Aging of skin. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz S (Editors). Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill;2003,1386-98.
- 4- Vaziri H, Benchimol S. From telomere loss to p53 induction and activation of a DNA damage pathway at senescence: the telomere loss/DNA damage model of cell aging. Exp Gerontol 1996;31:295-301.
- 5- Yasui H, Sakurai H. Age-dependent generation of reactive oxygen species in the skin of hairless rats exposed to UVA light. Exp Dermatol 2003;12:655-61.
- 6- Hoppe U, Bergemann J, Diembeck W, Ennen J, Gohla S, Harris I, et al. Coenzyme Q10, a cutaneous antioxidant and energizer. BioFactors 1999;9:371-8.
- 7- Kosmadaki MG, Gilchrist BA. The role of telomeres in skin aging/photoaging. Micron 2004;35:155-9.
- 8- Yaar M, Eller MS, Gilchrist BA. Fifty years of skin aging. J Invest Dermatol Symp Proc 2002;7:51-8.
- 9- Ramos-e-Silva M, da Silva Carneiro SC. Elderly skin and its rejuvenation: products and procedures for the aging skin. J Cosmet Dermatol 2007;6:40-50.
- 10- Gilchrist BA. Skin aging and photoaging: An overview. J Am Acad Dermatol 1989;1:610-13.
- 11- Gilchrist BA. A review of skin ageing and its medical therapy. Br J Dermatol 1996;35:867-75.
- 12- Hadshiew IM, Eller MS, Gilchrist BA. Skin aging and photoaging: the role of DNA damage and repair. Am J Contact Dermat 2000;11:19-25.

- 13-Bermann PE. Aging skin: causes, treatments, and prevention. *Nurs Clin North Am* 2007;42:485–500.
- 14-Vedamurthy M. Antiaging therapies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006;72:183–6.
- 15-Bernstein EF, Brown DB, Schwartz MD, Kaidbey K, Ksenzenko SM. The polyhydroxy acid gluconolacton protects against ultraviolet radiation in an in vitro model of cutaneous photoaging. *Dermatol Surg* 2004;30:189–96.
- 16-Kligman A, Kligman L. Photoaging. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen F, Goldsmith LA, Katz SI (Editors). *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York: McGraw–Hill; 1999, 1717–23.
- 17-Montagna W, Carlisle K. Structural changes in aging skin. *Br J Dermatol* 1990;122:61–70.
- 18-Demierre MF, Brooks D, Koh H. Public knowledge, awareness, and perceptions of the association between skin aging and smoking. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:27.
- 19-Smith JB, Fenske NA. Cutaneous manifestations and consequences of smoking. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:717.
- 20-Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: The effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:555–68.
- 21-Wines N, Willsted E. Menopause and the skin. *Australas J Dermatol* 2001;42:149–60.
- 22-Monheit GD. Suspension for the aging face. *Dermatol Clin* 2005;23:561–73.
- 23-Berneburg M, Plettenberg H, Krutmann J. Photoaging of human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000;16:239–44.
- 24-Gambichler T, Altmayer P, Hoffmann K. Role of clothes protection. *Recent Results Cancer Res* 2002;160:15–25.
- 25-DeLeo VA. Sunscreens. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Callen JP, Horn TD, Mancini AJ (Editors). *Dermatology* 2nd Edition 2008;19:2035–41.
- 26-Ramirez R, Schneider J. Practical guide to sun protection. *Surg Clin N Am* 2003;83:97–107.
- 27-Fitchetti M. Tan or burn. *Scien Am* 2001;285:1:90.
- 28-Nicol NH, Schlepp SL. Sunscreen use: an overview. *Plast Surg Nurs* 1999;19:148–56.
- 29-Gordon ML. A conservative approach to the nonsurgical rejuvenation of the face. *Dermatol Clin* 2005;23:365–71.
- 30-Baumann L. Nemlendiriciler. In: Baumann L, ed. (çeviri: Eken A). *Kozmetik Dermatoloji Prensipler ve Uygulamalar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri;2003,93–7.
- 31-Nagpal S, Chandraratna RA. Recent developments in receptor–selective retinoids. *Curr Pharm Des* 2000;6:919–31.
- 32-Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Photoaging and topical tretinoin: therapy, pathogenesis, and prevention. *Arch Dermatol* 1997;133:1280–4.
- 33-Glaser DA. Anti–aging products and cosmeceuticals. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2003;11:219–7.
- 34-Kartal Durmazlar SP, Eskioglu F. Cosmetic procedures in pregnancy: review. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28:942–6.
- 35-Harman D. Ageing: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956;11:298–300.
- 36-Barja G. Endogenous oxidative stress: relationship to aging, longevity and caloric restriction. *Ageing Res Rev* 2002;1:397–411.
- 37-Baumann L. Antioksidanlar. In: Baumann L, ed. (çeviri: Eken A). *Kozmetik Dermatoloji Prensipler ve Uygulamalar*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi 2003, 105–16.
- 38-Watson RE, Long SP, Bowden JJ, Bastrilles JY, Barton SP, Griffiths CE. Repair of photodamaged dermal matrix by topical application of a cosmetic antiageing product. *Br J Dermatol* 2008;158:472–7.
- 39-Lin JY, Selim MA, Shea CR, Grichnik JM, Omar MM, Monteiro–Riviere NA, et al. UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:866–74.
- 40-Farris PK. Topical Vitamin C: A useful agent for treating photoaging and other dermatologic conditions. *Dermatol Surg* 2005;31:814–7.
- 41-Shindo Y, Witt E, Han D, Epstein W, Packer L. Enzymic and non–enzymic antioxidants in epidermis and dermis of human skin. *J Invest Dermatol* 1994;102:122–4.
- 42-McDaniel DH, Neudecker BA, DiNardo JC, Lewis JA, Maibach HI. Idebenone: a new antioxidant–Part I. Relative assessment of oxidative stress protection capacity compared to commonly known antioxidants. *J Cosmet Dermatol* 2005;4:10–7.
- 43-McDaniel DH, Neudecker BA, DiNardo JC, Lewis JA, Maibach HI. Clinical efficacy assessment in photodamaged skin of 5% and 1% idebenone. *J Cosmet Dermatol* 2005;4:167.
- 44-Beitner H. Randomized, placebo–controlled, double blind study on the clinical efficacy of a cream containing 5% alpha–lipoic acid related to photoageing of facial skin. *Br J Dermatol* 2003;149:841–9.
- 45-McCullough JL, Weinstein GD. Clinical study of safety and efficacy of using topical kinetin 0.1% to treat photodamaged skin. *J Cosmet Dermatol* 2002;15:29–32.
- 46-Fazekas Z, Gao D, Saladi RN, Lu Y, Lebwohl M, Wei H. Protective effects of lycopene against UVB–induced photodamage. *Nutr Cancer* 2003;47:102–4.
- 47-Bissett DL, Oblong JE, Berge CA. Niacinamide: A B vitamin that improves aging facial skin appearance. *Dermatol Surg* 2005;31:860–5.
- 48-Bissett D. Topical niacinamide and barrier enhancement. *Cutis* 2002;70:8–12.
- 49-Lin FH, Lin JY, Gupta RD, Tournas JA, Burch JA, Selim MA, et al. Ferulic acid stabilizes a solution of vitamins C and E and doubles its photoprotection of skin. *J Invest Dermatol* 2005;125:826–32.
- 50-Uliazs A, Spencer JM. Chemoprevention of skin cancer and photoaging. *Clin Dermatol* 2004;22:178–82.
- 51-Chiu A, Kimball AB. Topical vitamins, minerals, and botanical ingredients as modulators of environmental and chronological skin damage. *Br J Dermatol* 2003;149(4):681–91.
- 52-Ignatz RA, Endo T, Massague J. Regulation of fibronectin and type I collagen mRNA levels by transforming growth factor–beta. *J Biol Chem* 1987;262:6443–6.

YAYGIN ANJİOMATOZİS İLE SEYREDEN OVERİN PRİMER ANJİOSARKOMU

Primary Angiosarcoma of the Ovary with Disseminate Angiomatosis

Dr. Funda Atalay*, Dr. Işın Pak, Dr. Cemal Atalay***, Dr. Ferit Saraçoğlu*****

*Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji Kliniği

** Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji laboratuvarı

***Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hast. Kadın Hast. ve Doğum Kliniği

ÖZET

Literatür incelendiğinde bugüne kadar 20 primer ovarian anjiosarkom olgusunun rapor edildiği görülmüştür. Hastaların çoğu uzak metastaz ile presente olmaktadır ve prognoz kötüdür. Biz burada, 6 kür adjuvan ifosfamid, mesna ve adriamycin kemoterapisiyle tedavi edilmiş ve komplet cevap alınmış olan evre IIIc yaygın anjiomatozis ile birlikte seyreden bir primer ovarian anjiosarkom vakası sunmaktayız.

Adjuvan kemoterapi ovarian anjiosarkomda efektif görünmektedir ve ileri evre hastalıkta önerilebilir.

Anahtar kelimeler: ovarian sarkom, anjiosarkom, adjuvan kemoterapi

ABSTRACT

Review of the literature revealed 20 documented cases of primary ovarian angiosarcomas. Most of the patients presented with distant metastasis and prognosis is poor. We present a case of stage IIIc primary ovarian angiosarcoma with disseminate angiomatosis treated with 6 cycles of adjuvant ifosfamid, mesna and adriamycin chemotherapy and showed complete response. Adjuvant chemotherapy ovarian angiosarcoma with combination of ifosfamide, mesna and adriamycin appears effective and can be recommended in advanced staged patient.

Key Words: ovarian sarcoma, angiosarcoma, adjuvant chemotherapy,

GİRİŞ

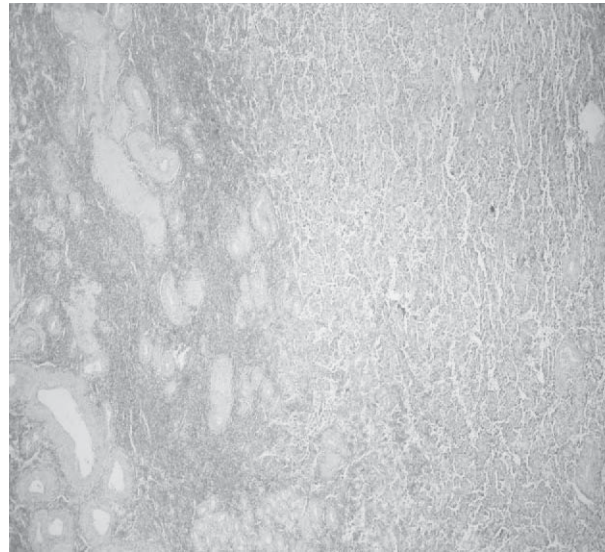
Kadın üreme sistemi sarkomları nadir tümörlerdir. Over malignitelerinin % 1'inden az görülürler. Bunlar arasında da primer vasküler maligniteler çok küçük bir grubu oluşturur. Literatürde rapor edilmiş 20 vakaya rastlanmıştır (1). Overin benign vasküler lezyonları da az görülmektedir. Literatürde vaka takdimleri olarak yayınlanmış yaygın hemanjiomatozisle seyreden izole ovarian hemanjiomlara rastlanmıştır (2,3,4). Bazı araştırmacılar anjiosarkomların overin vasküler yapısından kaynaklandığını öne sürmüşlerdir (5). Ayrıca anjiomatozis benign bir lezyon olarak tanımlanmıştır, henüz metastaz veya malign transformasyon rapor edilmemiştir (6). Yaygın anjiomatozisle yakın ilişkide bulunan bilateral primer ovarin anjiosarkom vakası sunmaktayız.

VAKA

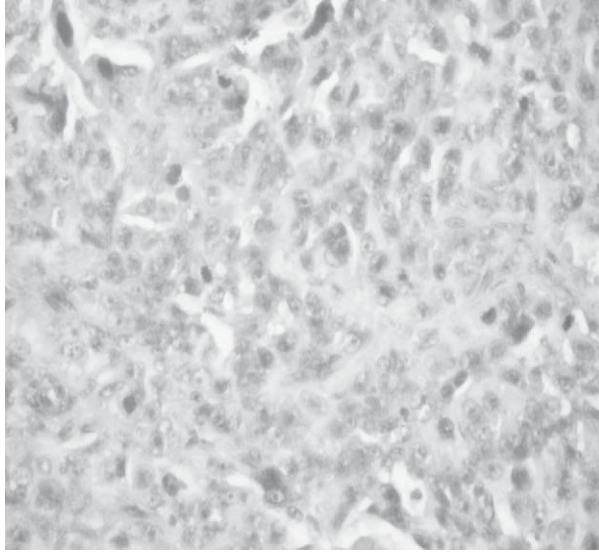
42 yaşında, gravida 4, para 4 olan hasta bir haftadır devam eden alt abdominal ağrı ve nefes darlığı şikayeti ile başvurdu. Ca 125'in 600 u/ml olması dışında patolojik laboratuvar bulgusu yoktu. Pelvik ve toraks BT yapıldı. Batında yaygın asit, plevral efüzyon ve bilateral ovaryal kitle tespit edildi. Hasta operasyona alındı. Yaklaşık 10 litre gri-beyaz renkli asit mayı boşaltıldı. Bilateral overler solid ve papiller komponentler içermekteydi. Omentum, barsak serozası ve tüm peritoneal yüzeylerde tutulum vardı. Total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve infrakolik

omentektomi yapıldı. Peritoneal yüzeyler ve barsak serozasından multil biyopsiler alındı. Histopatolojik incelemede her iki overde etraf dokuları tamamen infiltre eden irregüler neoplastik kanallar, neoplastik endotelde intraluminal çıkıntılar yapmış vasküler kanallar, atipik mitoz ve hemoraji saptandı (Resim 1,2).

Resim 1: Overe yakın anjiosarkom alanları (40x)



Resim 2: Overde angiosarcoma (40x)



İmmunohistokimyasal (İHK) bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir. Histopatolojik tanı yaygın anjiomatozisle seyreden bilateral ovarian low grade anjiosarkom olarak rapor edildi. Hastaya medikal onkoloji ve radyoterapi konsültasyonları yapıldı. Adjuvan tedavi önerilmedi. İki ay sonra hasta abdominal distansiyon ve nefes darlığı ile başvurdu. Toraks ve batin BT de yaygın asit ve bilateral plevral efüzyon saptandı. Serum Ca 125 208 U/ml idi. Tonokosentez ile 1000 cc plevral efüzyon boşaltıldı. Ifosfamid, mesna ve adriamycin'den oluşan kombinasyon kemoterapisi başlandı. Hasta 6 kür kemoterapi aldıktan sonra muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile tarandı ve tam cevap alındı. İlk tanıdan bugüne kadar geçen 18 aylık süreçte hastalısız olarak takiptedir.

TARTIŞMA

Literatürde tanımlanmış primer ovarian anjiosarkom sayısı 20 olarak görülmüştür. Ancak bunların yaygın anjiomatozisle seyreden vakaya rastlanmamıştır (7-11).

Anjiomatozis, yumuşak dokunun nadir görülen, benign fakat klinik olarak yaygın görülen vasküler lezyonlarıdır. Bizim vakamızda, abdominal kavite peritonunda, douglas ve bilateral overlerde yaygın anjiomatozis görülmektedir. Her alanda low grade atipik değişikliklere rastlanmıştır. Histolojik ve immunohistokimyasal bulgulara dayanarak bu atipik değişiklikler anjiosarkom olarak değerlendirilmiştir. Her 10 büyük büyütme alanında ortalama 30 mitoz gözlenmiş olup, pleomorfizm ve atipi orta derecededir. Bu nedenle low grade kabul edilmiştir.

Anjiosarkomun ortalama görülme yaşı 48'dir (19-7). Semptomlar tüm over kanserlerinde olduğu gibi nonspesifiktir. Abdominal distansiyon, ağrı, beraberinde asit ve plevral

Tablo 1: İmmunohistokimyasal çalışma sonuçları

Antikor	Kaynak	Dilusyon	Sonuç
Vimentin	Neomarkers	1/800	Pozitif
CD31	Neomarkers	1/30	Pozitif
CD34	Neomarkers	1/50	Pozitif
F8	Neomarkers	Predilue	Pozitif
CK	Neomarkers	1/200	Negatif
LMWCK	Dako	1/50	Negatif
Calretinin	Neomarkers	1/50	Negatif
Trombomodulin	Neomarkers	Predilue	Negatif
HBME-1	Dako	1/50	Negatif
CA 125	Neomarkers	1/20	Negatif
mCEA	Neomarkers	1/400	Negatif

Efüzyon görülebilir. Hastaların bazılarında, sıklıkla akciğer olmak üzere tanı anında uzak metastaz mevcuttur (2,10,13,14). Vakaların çoğu unilateral olarak bildirilmiştir. Bizim vakamızda her iki overde de anjiosarkom rapor edilmiştir.

Platt ve arkadaşları vakalarında yaygın asit bildirmişler fakat yapılan sitolojik incelemede malign hücre tespit edilmemiştir (9). Davidson ve arkadaşları ise peritoneal efüzyon sıvısında metastatik anjiosarkom hücrelerini gösterdiklerini rapor etmişlerdir (12). Bizim vakamızda da tanı anında yaygın asit bulunmakla birlikte Platt ve arkadaşları gibi peritoneal ve plevral efüzyonda malign hücreye rastlanmadı.

Epitelial over kanserlerinin %80'inde serum Ca 125 seviyeleri yüksektir. Ca 125 yüksekliği hastaların takibinde ve rekürrens saptanmasında kullanılmaktadır. Bizim vakamızda tanı anındaki Ca 125 düzeyi yüksekti (606 U/ml) ve hastaya kemoterapi başlayınca kadar yüksek seyretti ancak kemoterapi tamamlandıktan sonra normale döndü ve takiplerde tekrar yükselmedi. Ovaryan anjiosarkom takibinde Ca 125'in kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Ovarian anjiosarkomda prognoz kötüdür. Tanı anında yaygın hastalık olması bazı doksorubisin ve ifosfamid içeren kemoteraplere cevap bildirilmesine karşılık prognoz daha da kötü olmasına neden olmaktadır (8,10). Literatürde, ileri evre hastalıkta hastaların çoğu değişik kemoterapi rejimleri ile tedavi edilmiş, Platt ve arkadaşlarının 5 kür kemoterapiden sonra tam

remisyon sağladıkları evre IV hasta dışında evre III ve IV anjisarkomlu hastalarda remisyon bildirilmemiştir (9): Bizim vakamız da evre III olup, 6 kür ifosfamid, mesna ve adriamycin kemoterapisinden tam yanıt alınmıştır. Hasta 18 aydır hastaliksız yaşamaktadır.

tanımlanamamıştır. Kendi vakamızdan yola çıkarak ileri evre hastalıkta adjuvan kemoterapinin faydalı olacağını söyleyebiliriz..Etkin tedavinin geliştirilebilmesi için geniş serili çalışmaların yapılması gerektiğine inanıyoruz.

Özet olarak, ovarian anjisarkom nadir görülen bir tümördür. Bu nedenle optimal tedavisi bu güne kadar

KAYNAKLAR

- 1- Quesenberry CD, Li C, Chen AH, Zweizig SL, Ball III HG. Primary angiosarcoma of the ovary. A case report of stage I disease. Gynecol Oncol, 2005; 99:218-21
- 2- Nucci MR, Krausz T, Lifchitz-Mercer B, Chan JKC, Fletcher CDM. Angiosarcoma of the ovary: Clinicopathologic and immunohistochemical analysis of four cases with a broad morphologic spectrum. Am J Surg Pathol 1998; 22(5): 620-30
- 3- Lawhead RA, Copeland LJ, Adwards CL. Bilateral ovarian hemangiomas associated with diffuse abdominopelvic hemangiomatosis. Obstet Gynecol 1985; 65: 587-9
- 4- Miyauchi J, Mukai M, Yamazaki K, Kosi I, Higashi S, Hori S. Bilateral ovarian hemangiomas associated with diffuse hemangioendothelomatosis: a case report. Acta Pathol Jpn 1987; 37: 1347-55
- 5- Enzinger F, Weiss SW. Soft Tissue Tumor. In: Third Edition, Mosby, 2000, p. 874
- 6- Jha S, Chan KK, Poole CJ, Rollason TP. Pregnancy following recurrent angiosarcoma of the ovary- A case report and review of literature. Gynecol Oncol, 2005; 97: 935-37,
- 7- Nielsen GP, Prat J, Scully RE. Primary angiosarcoma of the ovary. A report of seven cases and review of the literature. Int J Gynecol Pathol 1997; 16(4): 378-82
- 8- Cunningham MJ, Brooks JSJ, Noumoff JS. Treatment of primary ovarian angiosarcoma with ifosfamide and doxorubicin. Gynecol Oncol 1994; 53: 620-30
- 9- Platt JS, Rogers SJ, Flynn EA, Taylor RR. Primary angiosarcoma of the ovary: A case report and review of the literature. Gynecol Oncol 1999; 73: 443-46
- 10- Furihata M, Takeuchi T, Iwatw J, Ohtsuki Y, Wakatsuki A, Morioka N, Sagara Y. Primary ovarian angiosarcoma: A case report and literature review. Pathol Int, 1998; 48: 967-73
- 11- Maddox JC, Evans HL. Angiosarcoma of skin and soft tissue: a study of forty-four cases. Cancer 1981; 15 (48): 1907-21
- 12- Davidson B, Abeler VM. Primary ovarian angiosarcoma presenting as malignant cells in ascites: Case report and review of the literature. Diagnostic Cytopathology 2005; 32(5): 307-09

ENDOMETRİUM KANSERİNDE MYOMETRİAL İNVAZYON DEĞERLENDİRİLMESİNDE MRI GÜVENİLİRMİ?

Is MRI Reliable in the Assessment of Myometrial Invasion in Endometrial Cancer?

*Dr.Davut Güven, *Dr.Cazip Üstün, *Dr.İdris Koçak, **Dr.Murat Danacı, ***Dr.Mehmet Kefeli

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

*Kadın hastalıkları ve Doğum AD **Radyoloji AD ***Patoloji AD

ÖZET

Amaç: MRI görüntüleme tekniğinin endometrium karsinomunda preoperatif myometrial invazyonu değerlendirmedeki güvenilirliğini araştırmak.

Metod: 38 hastanın preoperatif MRI ve postoperatif histopatolojik sonuçları myometrial invazyon açısından karşılaştırıldı.

Sonuç: Pozitif prediktif değer % 100, negatif prediktif değer % 30 olarak bulundu.MRI görüntüleme tekniğinin endometrium kanserindeki invazyonu preoperatif olarak belirlemede sensitivitesi % 40, Spesifitesi % 100 olarak tespit edildi.

Tartışma: MRI görüntüleme tekniği endometrium kanserinde preoperatif myometrial invazyon var demek için güvenilir ama yoktur diyebilmek için güvenilir değildir.

Anahtar kelimeler: Endometrial kanser, MRI, Myometrial invazyon.

ABSTRACT

Purpose: The purpose of the study is to analyze the accuracy of MRI in preoperative assessment of myometrial invasion in endometrium carcinoma.

Method: The preoperative MRI results and postoperative histopathology results of thirty eight patients have been compared in terms of myometrial invasion.

Conclusion: The positive predictive value is 100% and the negative predictive value is 30%. MRI in preoperative assessment of myometrial invasion in endometrial cancer has a sensitivity of 40% and a specificity of 100%.

Discussion: MRI is reliable in the diagnosis of preoperative myometrial invasion in endometrial cancer; however, it is not a reliable method in order to say that there is no preoperative myometrial invasion.

Keywords: Endometrial cancer, MRI, Myometrial invasion

GİRİŞ

Endometrium kanseri, post menopozal kadınlar arasında ABD'de en sık görülen ve Japonyada da sıklığı hızla artan jinekolojik malignensidir. En sık belirtisi atipik vajinal kanamadır.Endometrial kanserinde lenf noduna metastaz, mortalite hızını tümörün grade'i ve derin miyometrial invazyon belirler(1).Operasyon öncesi miyometrial invazyon halen USG(Ultrasound), CT(Computed tomography) ve MRI kullanılarak tespit edilmeye çalışılmaktadır (2,3).MRI bu görüntüleme yöntemleri arasında preoperatif evrelemede en gözde yöntemdir.MRI derin myometrial invazyon olup olmadığını belirleyebilmektedir (4-7). Preoperatif olarak myometrial invazyonun değerlendirilmesi yapılacak cerrahinin genişliğini ve lenf nodu diseksiyonu gerekliliğini belirlemeye yardımcı eder (8).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp fakültesi Kadın doğum bölümünde 2005-2008 yılları arasında Endometrium karsinomunu nedeniyle opere edilen 38 hastanın bilgilerine retrospektif olarak yapılmıştır.Her hastanın preoperatif MR raporu ve postoperatif patoloji raporları incelenmiştir.Ortalama yaş 59.4 (45-67) olan hastaların hepsi postmenopozal dönemde tanı almışlardır. Hastalar postmenopozal kanamayla başvurduklarında probe küretaj yapıldı patoloji sonucu endometrium CA gelen hastalar

evreleme amacıyla MR ile değerlendirildi.MRI ve patoloji sonuçları invazyon yok, : % 50'den az invazyon, % 50'den fazla invazyon şeklinde değerlendirildi ve bu sonuçlar tablo 1'de gösterilmektedir. Her hastaya Tip III histerektomi, bilateral salpingooferektomi, batin yıkama sitolojisi, bilateral pelvik lenf nodu örneklemesi yada diseksiyonu yapılmıştır. MR değerlendirmesinden sonra bir hafta içinde operasyonları yapılmıştır. Tanı koyma başarılarının hesaplanmasında ve MRI-patolojik tanıları arasındaki ilişkilerinin belirlenmesinde SPSS (ver.13) paket programı kullanıldı.

Tablo 1.

Hasta sayısı

İnvazyon	MR değerlendirilmesi	Patoloji değerlendirilmesi
1	25	8
2	5	9
3	8	21
Total	38	38

1:İnvazyon yok,

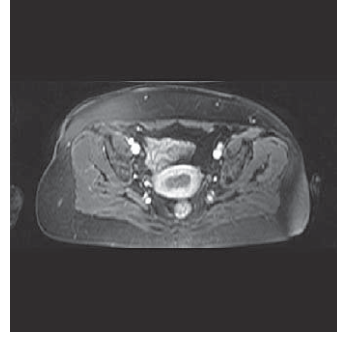
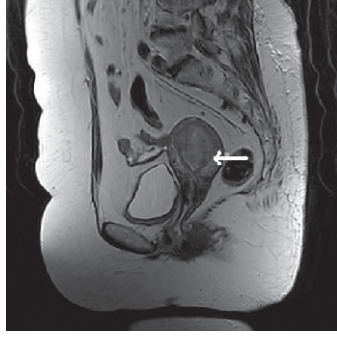
2:% 50'den az invazyon,

3: % 50'den fazla invazyon

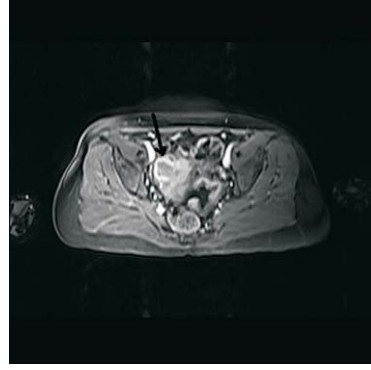
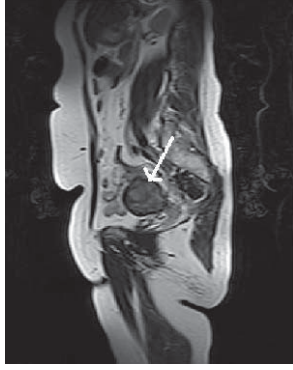
İstatistiksel değerlendirme olarak X² testi kullanıldı.

İki grup arasında sensitivite, spesifite, negatif ve pozitif

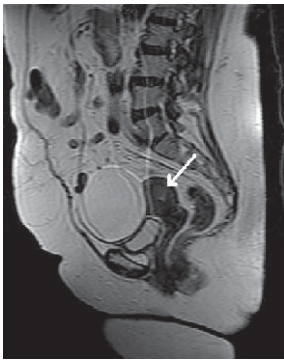
Prediktif değer bakıldı.



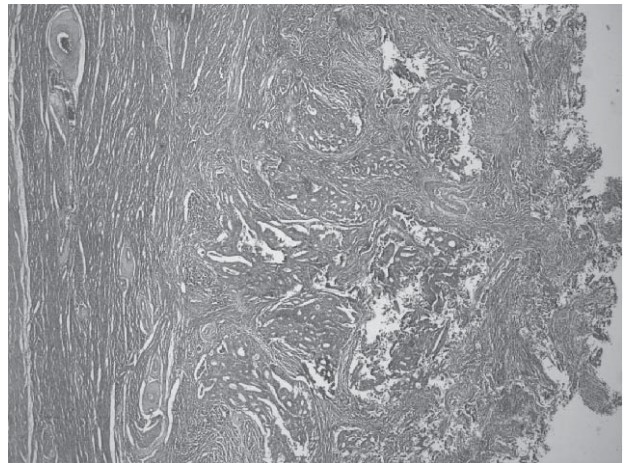
Resim 1a,b: Sagital T2 ağırlıklı görüntüde (a) kaviteyi dolduran kitle posteriorda geçiş zonunu aşmış ve myometriuma ilerlemiştir (ok), aynı olgunun kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüsünde (b) iyi kontrastlanan myometrium ile zayıf kontrastlanan kitle ayrımı daha nettir.



Resim 2a,b: Sagital T2 ağırlık görüntüde (a) sağda yerleşen kitle myomeriumu $\frac{1}{2}$ oranında invaze etmiştir (ok), olgunun kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüsünde (b) kitle çevresinde ince kontrastlanan myometrium görülüyor (ok)



Resim 3: Sagital T2 görüntüde kavitede sınırlı tümöral kitle izleniyor (ok)



Resim 4: Endometrioid adenocarcinomanın stromal invazyon görünümü (H&E, x25).

SONUÇ

Çalışmaya 38 vaka katıldı yapılan MRI sonucunda 25 hastada myometrial invazyon yoktu, 5 hastada % 50'den az invazyon vardı, 8 hastada % 50'den fazla invazyon vardı. MRI sonucu invazyon yok çıkan 25 hastanın sadece 8'inde patoloji tarafından invazyon olmadığı doğrulandı. MRI görüntülemenin % 50'den az invazyon tespit ettiği 5 hastanın üzerine, patoloji 4 hasta da daha % 50'den az invazyon bulunduğunu raporladı. MRI % 50'den fazla myometrial invazyon bulunan 8 hasta rapor ederken patoloji bu sayının üç kat fazla olduğunu ortaya koydu. MRI ve patolojik sonuçlar arasındaki uyumsuzluk tablo 2'de de görülmektedir. Çalışmamızın sonuçları SPSS version 13' de değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirme sonunda P:0.002 Kappa:0.266 olarak bulunmuştur. Çalışma sonuçlarına göre MR görüntülemenin sensitivitesi % 40, Spesifitesi % 100, pozitif prediktif değeri % 100 ve negatif prediktif değeri % 30 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar tablo 3'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Endometrium karsinomu sık görülen ve anormal vaginal kanamayla kendini gösteren bir kanserdir (1). Endometrium kanserinde tedavi çeşitlilik göstermektedir ve tedavi seçenekleri için preoperatif değerlendirilmenin iyi yapılması gereklidir. Daha çok infertil ve polikistik over sendromlu kişilerde rastlanan bir kanser olduğundan Randall ve Kurman'ın tariflediği değişken dozlu progesteron tedavisi çoğu

erken evre hastalıkta denenebilir(9). Myometrial invazyonun % 50'den fazla olduğu grupta % 50'nin altında invazyon görülüne göre lenf nodu metastaz riski 6-7 kat artmaktadır ve bu yüzden myometrial invazyon varsa pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapmak gereklidir(1). Myometrial invazyon olmayan hastalarda pelvik paraaortik yayılım % 1' den az olduğu için bu gruba lenf nodu diseksiyonu yapmaya gerek yoktur(10).

Ascher ve arkadaşlarının ya da frei ve arkadaşlarının çalışmalarında MRI'nın erken evre kanseri yakalamada yüksek PPV, NPV değerlerine sahip olduğu söylenirken biz çalışmamızda NPV'i % 30 gibi düşük bir değerde tespit ettik (11,12).

Bu konuda birçok farklı yorumlar vardır. Yazıcı ve arkadaşları MRI endometrium kanserinde myometrial invazyonun belirlenmesinde mükemmel bir yöntem derken Zarbo ve ekibi düşük sensitivite ve spesifitesi nedeniyle MRI'nın yerine trans vaginal ultrasonun daha ucuz, kolay bir yöntem olarak kullanılabileceğini vurgulamaktadır (13,14). Tüm bu değişik sonuçlar ve fikirler arasında Tsuda ve arkadaşlarının mini proba intrauterin olarak yapılan endometrium değerlendirilmesi gibi yeni, etkin yöntemler bulunana kadar halen MRI çok kıymetli bir preoperatif değerlendirme aracıdır(15).

Tablo 2. MRI ve Patoloji sonuçları karşılaştırması

			Patoloji			Total
			1,00	2,00	3,00	
MR	1,00	Count	8	8	10	26
		% within Patoloji	100,0%	80,0%	50,0%	68,4%
	2,00	Count	0	2	2	4
		% within Patoloji	,0%	20,0%	10,0%	10,5%
	3,00	Count	0	0	8	8
		% within Patoloji	,0%	,0%	40,0%	21,1%
Total		Count	8	10	20	38

Tablo 3

	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV
MRI(%)	40	100	100	30

NPV:Negatif prediktif değer, PPV:Pozitif prediktif değer.

KAYNAKLAR

- 1- Larson DM, Connor GP, Broste SK, Krawisz BR, Johnson KK. Prognostic significance of gross myometrial invasion with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1996;88(3):3948.
- 2- Ascher SM, Reinhold C. Imaging of cancer of the endometrium. *Radiol Clin North Am* 2002;40(3):56376.
- 3- Frei KA, Kinkel K. Staging endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2001;13(6):8505.
- 4- Joja I, Asakawa M, Asakawa T, Nakagawa T, Kanazawa S, Kuroda M, et al. Endometrial carcinoma: dynamic MRI with turbo FLASH technique. *J Comput Assist Tomogr* 1996;20(6):87887.
- 5- Saez F, Urresola A, Larena JA, Martin JI, Pijuan JI, Schneider J, et al. Endometrial carcinoma: assessment of myometrial invasion with plain and gadolinium-enhanced MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2000;12(3):4606.
- 6- Savci G, Ozyaman T, Tutar M, Bilgin T, Erol O, Tuncel E. Assessment of depth of myometrial invasion by endometrial carcinoma: comparison of T2-weighted SE and contrast-enhanced dynamic GRE MR imaging. *Eur Radiol* 1998;8(2):21823.
- 7- Seki H, Kimura M, Sakai K. Myometrial invasion of endometrial carcinoma: assessment with dynamic MR and contrast-enhanced T1-weighted images. *Clin Radiol* 1997;52(1):1823.
- 8- Berman ML, Ballon SC, Lagasse LD, Watring WG. Prognosis and treatment of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:67988.
- 9- Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997;90(3):43440.
- 10- Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40(1):5565.
- 11- Ascher SM, Reinhold C. Imaging of cancer of the endometrium. *Radiol Clin North Am* 2002;40(3):56376.
- 12- Frei KA, Kinkel K. Staging endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2001;13(6):8505.
- 13- Yazigi R, Cohen J, Munoz AK. Magnetic resonance imaging determination of myometrial invasion in endometrial carcinoma. Sandstad J. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Texas, Southwestern Medical School, Dallas 75235-9032.
- 14- Zarbo G, Caruso G, Caruso S, Mangano U, Zarbo R. Endometrial cancer: preoperative evaluation of myometrial infiltration magnetic resonance imaging versus transvaginal ultrasonography. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2000;21(1):95-7.
- 15- Tsuda H, Murata K, Kawabata M, Yamamoto K. Preoperative assessment of myometrial invasion of endometrial cancer by MR imaging and intrauterine ultrasonography with a high-frequency probe: preliminary study. *J Ultrasound Med* 1997;16(8):5458.

KALP HASTALIĞI OLAN GEBELERDE MATERNAL VE PERİNATAL SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Assessment of Maternal and Perinatal Outcome in Pregnancies Complicated by Cardiac Disease

Dr. Suna Özdemir¹, Dr. Çetin Çelik¹, Dr. Kazım Gezginç¹, Dr. Mehmet Said İçen¹,
Dr. Mehmet Akif Düzenli², Hasan Ali Yüksekşekaya³

¹Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı

²Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilimdalı

³Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı

ÖZET

Amaç: Herhangi bir kalp hastalığı bulunan gebelerin kalp hastalıklarının tipi ile maternal sonuçlarını değerlendirmek ve perinatal sonuçlarını sağlıklı gebelerle karşılaştırmak.

Materyal ve metod: Kalp hastalığı olan 41 gebe ile sağlıklı 43 gebe alındı. Kalp hastalıklı gebelerin yaşları, gebeliklerinin sayısı, alınan cerrahi ve medikal tedaviler, romatizmal kalp hastalığı hikayesi, ve kalp hastalıklarının tipi saptandı. Fetal sonuçlar olarak doğum ağırlıkları, doğum haftası, 5. dakikadaki APGAR skorları, yoğun bakımda ihtiyacı, intrauterin komplikasyonlar, konjenital kalp hastalığının varlığı ve perinatal mortalite oranları karşılaştırıldı.

Bulgular: Kalp hastalıklı gebelerde en çok (%87,9) kazanılmış kalp hastalığı saptandı. Kazanılmış tip olarak en sık romatizmal kalp hastalığı (%85,3) ve bunlar içinde de en sık mitral kapak yetmezliği (%53,6) tespit edildi. Perinatal sonuçlar olarak kalp hastalıklı gebelerde doğum haftası ve ağırlığı daha düşükken, yoğun bakıma girme oranları daha yüksek olarak saptandı.

Sonuç: Romatizmal kalp hastalıkları gebelikte en sık rastlanan kalp hastalıklarıdır ve gebelik döneminde olumsuz maternal ve fetal sonuçlara neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, kalp hastalığı, maternal ve fetal sonuçlar

ABSTRACT

Objective: The study was undertaken to assess the type of cardiac disease and maternal outcome in pregnancies complicated by a cardiac disease and to compare perinatal outcome

Materials and methods: 41 women with cardiac disease were included. Age, number of previous pregnancies, history of rheumatic heart disease, type of cardiac pathology, surgical and medical treatments were examined. Birth weight and week, Apgar score at 5 minute, intensive care unit admission, intrauterine complications, congenital heart disease and prenatal mortality were compared.

Results: The acquired heart disease (87.9%) was the most common cardiac disease. The rheumatic heart disease (85.3%) was detected higher. The most common valvular disease was mitral insufficiency (53.6%). Birth weight and week were lower but admission to intensive care unit (ICU) was higher in women with cardiac disease.

Conclusions: Rheumatic heart disease is the most frequent heart disease in pregnancy and causes maternal and fetal morbidities.

Key words: Pregnancy, heart disease, maternal and prenatal outcomes

Giriş

Geniş bir bölgesel değişim göstermekle birlikte gebeliklerin yaklaşık % 0.33.5'i kalp hastalıkları ile komplike olmaktadır (1). Gebelikteki kalp hastalıklarının en sık nedeni öncelikle romatizmal kalp hastalığıdır. Konjenital anomaliler, iskemik kalp hastalıkları ve kardiyomyopatiler ise daha az rastlanan sebepler arasındadır (2). Romatizmal kalp hastalıkları gelişmekte olan ülkelerde daha yaygındır ve maternal mortalitenin de başta gelen sebepleri arasındadır (3). Gebelikte ve romatizmal kalp hastalığı olanlarda tespit edilen en yaygın kardiyak bozukluk mitral stenozdur (4). Kapak hastalıklarının tipi ve tutulum şiddeti ile fonksiyonel kapasitede yol açtığı bozukluklar maternal ve fetal sonuçlarla yakından ilişkilidir (5).

Gebelikte hemodinamik ve dolaşım fizyolojisi önemli oranda değişime uğramaktadır. Atım hacmi ve kalp hızında meydana gelen artma sonucu, gebelikte kalp debisi yaklaşık % 30 50 oranında artış gösterir (6,7). New York Kalp Birliği sınıflamasına göre klas I ve II olan minimal semptomlu hastalar genellikle gebelikleri süresince sorun yaşamazlar ve bu hasta grubunda maternal mortalite oranı % 00,4 arasındadır (8). Klas

III ve IV olan gebelerde ise maternal mortalite oranı önemli derecede yükselmekte ve yaklaşık % 47 arasında değişmektedir (9). Kardiyoaktif ilaçlar ve kardiyak girişimler gebelikte fetus için ayrı bir risk teşkil eder. Kapak replasmanı yapılan hastalarda antikoagulan kullanımı da diğer bir tartışmalı durumdur. Bu nedenle kalp hastalıklı gebe kadınlarda risk seviyesini saptamak yeterli bir obstetrik danışmanlık ve bakım sağlamak önemlidir. Bu çalışmadaki amacımız referans bir merkez olan kliniğimizde gözlenmiş olan kardiyak hastalıklı gebelerin maternal ve fetal sonuçlarını değerlendirmek ve perinatal sonuçları sağlıklı gebelerle karşılaştırmak olarak planlandı.

Materyal ve Metod

Çalışmaya Meram Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Aralık 2006-Eylül 2008 tarihleri arasında gebelik öncesinde veya gebelik sırasında kardiyolojik muayene ve ekokardiyografik inceleme ile kalp hastalığı tanısı konan 41 gebe alındı. Ayrıca bu gebelerin perinatal sonuçlarını değerlendirmek için yaş, gravide ve paritesi benzer kardiyak veya herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 43 gebe de alındı. Erken gebelik haftalarında ağır kardiyak sorunlar nedeniyle gebeliği sonlandırılmış olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Kalp hastalığı olan gebelerin yaşları, gebelik ve doğum sayıları, geçirilmiş kalp ameliyatları, romatizmal kalp hastalığı hikayesi ve varsa kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Kalp hastalıkları etiyolojiye göre kazanılmış ve kongenital olarak gruplandırılıp irdelendi. Ayrıca New York Kalp Birliğinin fonksiyonel sınıflamasına göre kalp hastalığının şiddeti de belirlendi (10).

Doğum öncesi kalp hastalığı bulunan her gebeye kardiyak muayene, ekokardiyografi ve obstetrik ultrasonografi yapıldı. Hastaların kardiyak hastalık tipi ve derecesine göre tercih edilecek doğum şekline Kardiyoloji Kliniği ile birlikte karar verildi. Bu gebelerin toplam hastanede kalma süresi, doğum şekli ve maternal mortalite oranları değerlendirildi. Fetal sonuçlar olarak doğum ağırlıkları, doğum haftası, 5. dakikadaki APGAR skorları, yoğun bakımda kalma, intrauterin komplikasyonlar (oligohidroamnios, intrauterin gelişme geriliği), konjenital kalp hastalığının varlığı ve perinatal mortalite oranları da araştırıldı ve bu fetal parametreler kardiyak veya herhangi bir sistemik hastalığı olmayan sağlıklı gebelerin fetal sonuçlarıyla karşılaştırıldı.

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 10.0 programı kullanıldı. Metrik verilerin yüzde ve ortalama $\pm$ standart sapmaları hesaplandı. Verilerin karşılaştırılmasında student T-test, χ^2 testi ve Mann-Witney U testi kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Maternal sonuçlar

Kalp hastalığı olan gebelerin demografik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların ortalama yaşları 29.71 ± 6.4 yıl, gravida ve pariteleri ise sırasıyla 2.87 ± 1.37 ve 2.53 ± 1.18 olarak saptandı. New York Kalp Birliğinin fonksiyonel sınıflamasına göre hastaların büyük bir çoğunluğu (%80.4) klas I ve II grubu iken, diğerleri (% 19.6) klas III ve IV grubu hastalardan oluşuyordu. Gebelik öncesi dönemde kapak replasmanı, valvuloplasti, ASD ve VSD'nin kapatılmasını içeren operasyonlar geçirmiş 17 (%41.4) gebe vardı. Gebelik esnasında kardiyak nedenlerden dolayı aylık penisilin, antikoagulan veya digoksin gibi ilaç tedavilerinden birini alan 25 gebe tespit edildi. Ayrıca 11 (%26.8) gebede kardiyak hastalığa eşlik eden başka hastalıklar da mevcuttu.

Kalp hastalığı olan 22 gebe (%53.6) sezaryenle, 19 (%46.4) gebe ise vajinal doğum yaptı. Sezaryenle doğum yapan sadece 3 gebe kardiyolog önerisiyle operatif doğum yaptı ve bu hastalar klas III ve IV gruba dahil olan ağır vakalardı. Diğer 19 gebe ise obstetrik nedenlerden dolayı sezaryen yapıldı. Normal doğum esnasında 6 gebeye doğumun 2. fazını kısaltmak için vakum ekstraksiyon uygulandı. KlasIII ve IV gruba giren gebeler sezaryen oranı %71 iken, klasI ve II de %50 olarak izlendi.

Kalp hastalıklarının dağılımı tablo 2'de gösterilmiştir. Gebelerin 5'inde (% 12.1) konjenital kalp hastalığı ve 36'sında

(% 87.9) kazanılmış kalp hastalığı tespit edildi. Konjenital kalp hastalıkları olarak 3 vakada atrial septal defekt (ASD) ve 2 vakada ise ventriküler septal defekt (VSD) saptandı. Kazanılmış kalp hastalığı olanların sadece 1 tanesi aritmi iken, diğerleri romatizmal kapak hastalıkları olarak saptandı. Romatizmal kapak hastalıkları arasında en sık tespit edilenler mitral yetmezlik ve triküspit kapak yetmezlikleriydi. İzole tutulumun yanında, 16 hastada iki kapak tutulumu birden izlendi. 2 hastada ise 3 kapak tutulumu aynı anda saptandı. VSD tespit edilen 2 hastada aynı zamanda eşlik eden kapak hastalığı da mevcuttu.

Tablo 1: Kalp hastalığı bulunan gebelerde demografik ve obstetrik özellikler

Maternal özellikler	Sayı (%)
Yaş*	29.71 $\pm$ 6.4
Gravida*	2.87 $\pm$ 1.37
Parite *	2.53 $\pm$ 1.18
NYHA Klas	
I	12 (%29.2)
II	22 (%53.6)
III	5 (%12.1)
IV	2 (%5.1)
Cerrahi tedavi	
Almış	17 (%41.4)
Almamış	24 (%58.6)
Medikal tedavi	
Almıyor	16 (%39)
Aylık penisilin	20 (%48.7)
Antikoagulan	18 (%43.9)
Digoxin	4 (%9.7)
Doğum şekli	
Sezaryen	22 (%53.6)
KlasI ve II (n=34)	17 (%50)
KlasIII ve IV(n=7)	5 (%71)
Vajinal	19 (%46.4)
KlasI ve II (n=34)	17 (%50)
KlasIII ve IV (n=7)	2 (%29)
Eşlik eden medikal hastalığı	
Var	11 (%26.8)
Yok	30 (%73.2)
Maternal mortalite	0

*ortalama $\pm$ SD

Tablo 2: Kalp hastalıklarının dağılımı

Kardiyak hastalık	Sayı (%)
Kazanılmış hastalık	36 (%87.9)
Aritmi	1 (%2.6)
Romatizmal kalp hastalığı	35 (%85.3)
Mitral yetmezlik	22 (%53.6)
Mitral stenoz	7 (%17)
Aort yetmezliği	9 (%21.9)
Triküspit yetmezliği	13 (%31.7)
Multipl tutulum	18 (%43.9)
Kongenital kalp hastalığı	5 (%12.1)
Atrial septal defekt	3 (%7.3)
Ventriküler septal defekt	2 (%4.8)

Tablo 3: Kalp hastalıklı ve sağlıklı gebelerdeki perinatal sonuçlar

Perinatal sonuçlar	Kalp hastalıklı (n=41)	Sağlıklı (n=43)	P değeri
Doğum haftası *	37.41 ± 2.0	39 ± 0.8	0.001
Doğum ağırlığı (gr) *	2825.61 ± 600.94	3132.09 ± 397.46	0.006
Perinatal mortalite	1 (%2.4)	0	0.50
Apgar 5.dakika <5	5 (%12.2)	3 (%7)	0.41
Yoğun bakıma girme	8 (%19.3)	2(%4.7)	0.046
İntrauterin komplikasyon	10 (%24.4)	7 (%16.3)	0.35
Konjenital kalp hastalığı	0	0	-
Mortalite	1 (%2.4)	0	-

*ortalama ± SD

Fetal Sonuçlar

Kalp hastalığı olan gebelerle sağlıklı gebelerin fetal sonuçları tablo 3'te gösterilmiştir. Doğum haftası ve doğum ağırlığı kalp hastalığı bulunan gebelerde (37.4 ± 2 hafta ve 2825.61 ± 600.94 gram) sağlıklı gebelere (39 ± 8 hafta ve 3132.09 ± 397.46 gram) göre daha düşüktü ve fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.05$). Apgar skoru < 5 olan ve yoğun bakıma giren bebeklerin oranı kalp hastalıklı gebelerde daha yüksek tespit edilmesine rağmen istatistiksel fark sadece yoğun bakıma girme oranları arasında saptandı. İntrauterin fetal komplikasyonlar arasında en sık olarak intrauterine büyüme geriliği (iugg) ve oligohidroamnios saptandı. Bu komplikasyonlar kalp hastalığı bulunan gebelerde daha yüksek oranda (%24.4) saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Perinatal mortalite olarak intrauterin fetal ölüm sadece bir kardiyak hastalıklı gebede rastlandı. Konjenital kalp hastalığı olan bebek her iki grupta da saptanmadı.

Tartışma

Gebelikte birlikte olan kalp hastalıkları gelişmekte olan ülkelerde maternal ve fetal mortalite açısından halen önemli bir risk faktörü olmaya devam etmektedir. Kalp hastalığı ve gebelik olgularının bir arada olduğu olgularda perinatal ve maternal mortalite ve morbidite, mevcut kalp hastalığının tipine, hastanın kardiyak açıdan fonksiyonel durumuna ve gebeliğe bağlı komplikasyonların gelişip gelişmediğine bağlıdır. Minimal semptomlu hastalar gebelikleri süresince genellikle önemli bir sorunla karşılaşmazken, hastalık şiddeti arttıkça karşılaşılan sorunların oranında da artış gözlenir. Bizim araştırmamızda da kardiyak bir hastalığa sahip gebelerdeki perinatal sonuçlar sağlıklı gebelere göre daha olumsuz olarak saptandı.

Kalp hastalıkları ile komplike olmuş gebelikleri inceleyen bir çok çalışmada %74-90 arasında değişen oranlarda kalp hastalıklarının romatizmal sebeplerden kaynaklandığı rapor edilmiştir (11,12). Bu çalışmaların çoğunda en sık tutulum mitral stenoz olarak tespit edilmiştir. Bizim araştırmamızda da romatizmal kapak hastalıklarının oranı literatürle uyumluydu. Bununla birlikte en sık saptanan kalp lezyonları sırasıyla mitral

ve triküspit kapak yetmezlikleri olarak gözlemlendi. Mitral stenoz ise nispeten daha az oranda izlendi. Konjenital kalp hastalıkları romatizmal kalp hastalıklarına oranla daha seyrek olarak saptanmaktadır. Ülkemizde yapılan iki araştırmada gebeliğe eşlik eden konjenital kalp hastalıklarının sıklığı %7.46 ve 3.5 olarak bildirilmiştir (9,13). Biz çalışmamızda bu oranı %12.1 olarak saptadık.

Gebelik haftalarına ve doğum ağırlıklarına bakıldığında zaman kalp hastalıklı gebelerde sağlıklı gebelere göre daha düşük oranlarda bildirilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada bizim çalışmamızda da olduğu gibi ortalama gestasyon süresi ve doğum ağırlıkları kardiyak hastalıklı gebeler arasında sağlıklı gebelere göre daha düşük oranlarda rapor edilmiştir (14). Doğum şekillerine bakıldığında zaman kalp hastalığı olan gebeler arasında sezaryenle doğum oranı yapılan iki çalışmada % 31 ve 57 olarak rapor edilmiştir (9,14). Bizde olgularımızın % 53'ne sezaryen yaptık. Sezaryenlerin büyük çoğunluğu genelde obstetrik nedenlerle uygulanırken kardiyolojik nedenlerle yapılan sezaryenler daha çok klas III ve IV hastalara uygulandı.

Gebelikte mevcut olan kalp hastalığı maternal mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde etkiler. Gelişmiş ülkelerde gebelik öncesinde var olan kalp hastalığı, gebelerde yaklaşık % 1 oranında mortaliteye yol açtığı bildirilmektedir (15). Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü maternal ölümlerin % 23'ünün nedeninin kardiyak hastalıklar olduğunu bildirmiştir (16). Maternal mortalitenin en sık gözlemlendiği kalp hastalıkları aort darlığı, pulmoner hipertansiyon ve aort tutulumu olan Marfan Sendromudur (17). Sawney ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada kalp hastalıklı gebeler arasında maternal ölüm %2 ve bu ölümlerinde büyük oranda klas III ve IV grup hastalar arasında olduğu bildirilmiştir. Olgularımızın hiç birinde mortalite gelişmedi. Bu durum yüksek riskli olarak bildirilen kalp hastalıklarının bizim gebelerimizin arasında daha az olmasına ve benzer şekilde klas III ve IV gruba giren hasta oranlarının da az olması ile ilişkili olabilir. Ayrıca profilaktik antibiyotiklerin zamanında ve uygun şekilde kullanılması da maternal mortalitenin azalmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Kalp hastalıklı gebeler arasında fetal malformasyonlara da rastlanmaktadır ve genellikle oral antikoagulan kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Yapılan çeşitli araştırmalarda oral antikoagulan kullanan gebelerde fetal konjenital malformasyon rapor edilmemiştir (12,18). Biz kalp hastalığı bulunan gebelerin bebeklerinde fetal malformasyon saptamadık. Araştırma grubumuzda erken haftalarda oral antikoagulan kullanım oranının oldukça düşük olması bu duruma yol açmış olabilir. Kongenital kalp hastalığı mevcut olan annelerin bebeklerinde konjenital kalp hastalığı insidansı % 2.6-17.9 olarak bildirilmektedir (19). Olgularımız arasında konjenital kalp hastalığı olan gebelerin oranı az olmakla birlikte bebekler arasında postpartum dönemde herhangi bir konjenital kalp hastalığına rastlanmamıştır.

Romatizmal kalp hastalıkları halen en sık rastlanan kalp hastalıkları arasında yer almaya devam etmekte ve gebelik döneminde olumsuz maternal ve fetal sonuçlara yol açmaktadır. Gebelik öncesi kardiyak fonksiyon kapasitesinin iyi bir şekilde belirlenip gebeliğin ortaya çıkaracağı riskler mümkünse gebelik öncesi hastalara açıklanmalıdır. Ayrıca kalp hastalığı şiddeti yüksek gebelerde girişimsel veya operatif doğumların oranı da artmaktadır. Erken doğum oranının fazla olması bu hasta grubunda olumsuz fetal sonuçlara yol açıyor olabilir. Eğer gebelik ve kalp hastalığı birlikte tespit edilmişse maternal ve fetal olumsuz sonuçları önlemek için gerekli şartların sağlandığı ve önlemlerin alındığı bir üst merkezde doğumun gerçekleştirilmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier LA, Morton BC, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001; 104: 515-21.
2. Sharon C, Reimold SC, John D, Rutherford JD. Valvular heart disease in pregnancy. *NEJM* 2003; 349: 52-59.
3. Chia P, Raman S, Tham SW. Pregnancy outcome of acyanotic heart disease. *J Obstet Gynaecol Res* 1998; 24: 267-73.
4. Desai DK, Adanlawo M, Niadoo DP, Moodley J, Kleinschmidt I. Mitral stenosis in pregnancy: a four year experience at King Edward VIII Hospital, Durban, South Africa. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 953-958.
5. Kady AA, Saleh S, Gadalla S, Fortney J, Bayoumi H. Obstetric deaths in Menoufia Governorate, Egypt. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 9-14.
6. Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal in pregnancy. *Br Heart J* 1992; 68: 540-3.
7. Mabie WC, DiSessa TG, Crocker LG, Sibai BM, Arheart. A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 849-56.
8. McFaul PB, Doman JC, Lamki H, Boyle D. Pregnancy complicated by maternal heart disease. A review of 519 women. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 861-7.
9. Kolusarı A, Zeteroğlu Ş, Şahin HG, Kamacı M. Gebelik ve kalp hastalığı: Altmışyedi olgunun değerlendirilmesi. *Perinatoloji Dergisi* 2008; 16:14-17.
10. de Swiet M. Heart disease in pregnancy. In: de Swiet M, editor. *Medical disorders in obstetric practice*. 3rd ed. Oxford: Cambridge University Press 1995: 143-81.
11. Sawhney H, Aggarwal N, Suri V, Vasishta K, Sharma Y, Grover A. Maternal and perinatal outcome in rheumatic heart disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 80: 9-14.
12. Bhatla N, Lal S, Behera G, Kriplani A, Mittal S, Agarwal N, et al. Cardiac disease in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 82: 153-9.
13. Köşüş A, Köşüş N, Açıkgöz N, Çapar M. Kalp hastalığı olan ve olmayan gebelerde maternal ve fetal sonuçlar açısından bir fark var mı? *Genel Tıp Derg* 2008; 18: 55-60.
14. Abdel-Hady ES, El-Shamy M, El-Rifai AA, Goda H, Abdel-Samad A, Moussa S. Maternal and perinatal outcome of pregnancies complicated by cardiac disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 90: 21-25.
15. Merc GW. Pregnancy complicated by disease. The Merc manual of diagnosis and therapy. No.18. New Jersey: Merc and Co, 2001; 1-3.
16. WHO International classification of diseases ICD 10. Geneva: WHO
17. Cardiac disease. Report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1991-93. London: HMSO, 1996: 109-20.
18. Faiz SA, Al-Meshari AA, Sporrang BG. Pregnancy and valvular heart disease. *Saudi Med J* 2003; 24: 1098-1101.
19. Nora JJ, Nora AH. Update on counselling the family with first degree relative with a congenital heart defect. *Am J Med Genet* 1988; 29: 137-142.

ELEKTİF SEZERYANLARDA DOĞANLARDA ANESTEZİ ŞEKLİNİN (spinal-genel) ANNE VE YENİDOĞAN ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Comparison of the Maternal and Fetal Effects of Anesthesia Type (general,spinal) in Elective Cesarean Section

Dr. Önder Koç¹, Dr. Şafak Özdemirci², Dr. Özlem Sancaklı³, Dr. Ata Topçuoğlu¹,
Dr. Aynur Özensoy⁴, Dr. Bülent Duran¹

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı, BOLU

²Kütahya Simav Devlet Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği

³Kütahya Simav Devlet Hastanesi, Pediatri Kliniği

⁴Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı, BOLU

⁴Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilimdalı, BOLU

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı, BOLU

ÖZET

Amaç : Çalışmamızda elektif sezaryen olgularında rutin uygulanan farklı iki anestezi tekniğinin (spinal-genel anestezi) maternal ve fetal etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod : Normal vaginal yolla spontan doğumu gerçekleşen 80 sayıda gebe kontrol grubu olarak alındı. Çalışma grubumuzda elektif şartlarda sezaryen uygulanan 53 olgu iki gruba ayrıldı. Grup I olgulara (n=40) sol yan pozisyon verilip, L3-4 veya L4-5 aralığından 2-2.2 ml %0.5 hipertonic bupivakain ile spinal anestezi uygulandı. Grup II olgulara (n=13) anestezi indüksiyonunda 2 mg/kg propofol ve 0.6 mg/kg rocuronium bromide uygulandı. Anestezi idamesi %50 O₂ + %50 N₂O ve sevofluran ile sağlandı. Her iki grupta anestezi başlangıcından sonra 45 dk süreyle 5 dk'da bir maternal hemodinamik parametreler (kalp atım hızı, ortalama arteriyel kan basıncı) kaydedildi ve tüm olgulardan doğumu takiben umbilikal arterden 6 ml kan örneği alındı. Alınan örneklerden kan gazı analizi, ALT, AST, kreatin kinaz ve total kortizol düzeyleri ölçümleri yapıldı. Yenidoğanın değerlendirilmesi bir çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından yapıldı ve 1. ile 5. dk APGAR skorları kaydedildi.

Bulgular : Çalışmamızda gruplara ait APGAR skorları, fetal kan gazı değerleri (pH, PCO₂, HCO₃), kreatin kinaz, ALT değerleri ile maternal ortalama arteriyel kan basıncı değerleri ve kalp atım hızları benzer bulundu. PO₂ düzeyleri yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p=0.024). Buna göre; Genel anestezi grubunun spinal ve spinal epidural gruplarına göre PO₂ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi (p=0.022 ve p=0.015). Grup II'de fetal AST ve total kortizol değerleri daha yüksek saptanmasına karşın, her iki gruptaki değerler normal sınırlarda idi. Sonuç olarak, elektif sezaryen operasyonlarında uygulanan her iki anestezi yöntemin, maternal hemodinami ve fetal iyilik açısından birbirine belirgin üstünlükleri bulunmadığı kanısına varıldı. Hangi anestezi yönteminin uygulanacağına her iki yöntemin avantaj ve dezavantajları, hastada mevcut olan patolojiler, operasyonun aciliyeti gibi faktörler, anesteziistin deneyimi ve hastanın tercihi göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

Sonuç : Genel ve spinal anestezi yöntemleri arasında maternal hemodinamik etkiler ve fetal iyilik hali açısından anlamlı bir fark yoktur.

Anahtar kelimeler: Fetal iyilik, genel anestezi, maternal etki, sezaryen, spinal anestezi

ABSTRACT

Objective : In our study we aimed to compare the maternal and fetal effects of two different anesthesia techniques (spinal and general) routinely performed in cases undergoing elective cesarean section.

Materials and Methods : 80 women delivered spontaneously by vaginal route taken as a control group. 53 cases undergoing elective cesarean section were divided into 2 groups. Spinal anesthesia was administered with 2-2.2 ml 0.5% bupivacaine at the L3-4 and L4-5 interspaces in the lateral position in cases in Group I (n=40). In cases in Group II (n=13), anesthesia induction was made with 2 mg/kg propofol and 0.6 mg/kg rocuronium. Fifty percent O₂ + same percentage of N₂O and sevoflurane were used for the maintenance of anesthesia. Maternal hemodynamic parameters (heart rate, mean arterial blood pressure) were recorded in both groups at every five minutes during 45 minutes after the initiation of anesthesia, and 6 ml of umbilical artery blood sample was taken from all the cases following delivery. Blood gases analysis, ALT, AST, creatine kinase and total cortisol levels were studied in the blood samples. Evaluation of the newborn was performed by a pediatrician, and APGAR scores at the first and 5th minutes were recorded.

Results : In our study, results of APGAR scores, fetal blood gases (pH, pO₂, pCO₂, HCO₃), creatin kinase and ALT levels, and maternal mean arterial blood pressure and heart rate values were similar in both groups. Statistically significant difference were determined between PO₂ levels of the groups (p=0.024). According to this, PO₂ level of general anesthesia group was higher than spinal and spinal-epidural group significantly (p=0.022 ve p=0.015). Although fetal AST and total cortisol levels were higher in Group II, these values were within normal ranges in both groups. We conclude that the two anesthesia techniques administered in elective cesarean sections are not superior to each other in terms of maternal hemodynamic parameters and fetal well-being. Choice of anesthetic technique which will be used should be made on the basis of advantages and disadvantages of both techniques, comorbidities present in the patient, urgency of the operation, experience of the anesthesiologist and patient's choice.

Conclusion: There is no difference between general and spinal anesthesia in terms of maternal hemodynamic parameters and fetal well-being.

Key words: Fetal well-being, General anesthesia, Maternal effect, Cesarean section, Spinal anesthesia

GİRİŞ

Sezaryen operasyonu ilk olarak 1610 yılında yapılmıştır(1,2). Obstetrik cerrahide en önemli girişim sezaryendir ve gittikçe artan bir insidansla tüm doğumların yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. Normal bir cerrahi anestezide sadece bir kişinin güvenliği ve optimal koşullar sağlanmaya çalışılırken; sezaryende annenin ve annede oluşan her türlü değişikliklerden etkilenen fetusun da güvenliği sağlanmak zorundadır. Bu da sezaryen anestezisine ayrı bir özellik kazandırmaktadır(3).

Sezaryen anestezisinde, genel ve rejyonel anestezi teknikleri kullanılmaktadır. Son yıllarda rejyonel anestezi hastanın isteği, bilincinin açık olması ayılma süreci yaşamaması, aspirasyon riski taşımaması, yenidoğanda solunum depresyonu yapmaması, uterus atonisine yol açmaması gibi avantajları nedeniyle tercih edilmektedir (4,5,6).

Kombine spinal-epidural teknik (KSE), spinal ve epidural anestezinin avantajlarını korurken dezavantajlarında bir kısmını azaltabilir. KSE anestezi, spinal bloğun sağladığı hızlı başlangıç, etkinlik ve minimal toksik etki ile epidural anestezinin sağladığı anestezi süresinin uzatılabilmesini de mümkün kılar.

Sezaryende genel anestezinin avantajları: hızlı indüksiyon, daha az hipotansiyon ve daha az kardiyovasküler depresyon, daha iyi hava yolu ve solunum kontrolüdür. Acil sezaryende genel anestezi tercih edilir. Santral blokların kontrendike olduğu durumlar ise şok, sepsis, lumbal disk hernisi, koagülopati veya enfeksiyonu olan hastalar ve bazı hastaların “belden iğne yapılmasını kabul etmemesi şeklinde” sıralanabilir.

Sezaryen operasyonlarında genel anestezinin riskleri ise; gastrik içeriğin pulmoner aspirasyonu(7) ve entübasyon güçlüğüdür(8-10).

Çalışmamızda elektif şartlarda sezaryenle doğum yapanlarda genel anestezi veya spinal ve kombine spinal epidural anestezinin; annede hemodinami, yeni doğanda Apgar ve umbilikal ven kan gazı değişikliklerine etkilerini araştırmayı amaçladık. Bu sonuçları normal spontan vajinal yolla doğum yapan hasta grubu sonuçlarıyla karşılaştırdık.

MATERYAL METOD

Çalışmamız, Kütahya Simav Devlet Hastanesi Etik kurul onayı alınarak Kadın Hastalıkları ve doğum kliniği'nde elektif sezaryen endikasyonu konulan, önceden çalışma ile ilgili bilgi verilip onayları alınan, yaşları 18-40 arası ASA 1-2 grubuna giren 133 olgu üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya elektif şartlarda olmayan olgular, çoğul gebelikler ,preterm gebelikler, fetal anomali ve fetal gelişme

geriliği olan olgular ile doğum ağırlığı 2500 gramın altında olanlar, mekonyum veya amniyotik sıvı aspirasyon riski olan infantlar dahil edilmedi. Ayrıca asit baz dengesini etkileyebilecek patolojileri ve diabetes mellitus, hipertansif hastalıklar, antepartum hemoraji, astım bronşiale, Rh uyumsuzluğu, konjenital malformasyonlar gibi obstetrik komplikasyonu söz konusu olan olgular çalışma dışı tutuldular.

Çalışmaya alınan olgular rastgele 2 gruba ayrıldı. Olguların gruplara dağılımı için bilgisayarda ikili bloklar oluşturulmuştur, hastalar geliş sırasına göre bloktaki daha önce random olarak belirlenmiş olan gruba dahil edilmişlerdir. Grup I (n=26) olgulara spinal anestezi ve Grup II olgulara (n=13) genel anestezi uygulandı. Grup 3' teki olgular normal doğum yapan aynı şartları ve demografik özellikleri taşıyan gruptur. Bu grup kontrol grubu olarak ayrıldı. Grup I olgulara sol yan pozisyon verilerek steril şartlar sağlandı. L4-5 veya L3-4 aralığına 1 cc %2 lidokain ile lokal anestezi yapıldı. Yine aynı seviyelerden spinal iğne (25 G Quincke) yavaşça ilerletilerek serbest BOS akışı gözlemlendi. Daha önceden hazırladığımız 2-2.2 ml %0.5 hipertonic bupivakain (Marcain Heavy®) ile spinal anestezi uygulandı. Duyusal blok seviyesi "pin-prick" testiyle, motor blok seviyesi Bromage skalası ile değerlendirildi. Duyusal blok yeterli seviyeye (T4) gelince operasyona başlandı. Operasyon başlangıcı zamanından bitimine kadar maske ile 3 lt/dk %100 oksijen desteği sağlandı. Grup II olgulara anestezi indüksiyonunda 2 mg/kg propofol, 0.6 mg/kg rokuronyum bromide (esmeron- N.V. Organon OSS) uygulandı. Kas gevşemesi sağlandıktan sonra krikoid bası yapılarak endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Olgularda tidal volüm 8-10 ml/kg, solunum frekansı 10-12/dk olarak ayarlanarak kontrollü (Datex-Ohmeda S/5 Avance cihazı ile) ventilasyon sağlandı. Anestezi idamesi %50 O2+ %50 N2O ve Sevofluran (ET Sevofluran %1-1.5 olacak şekilde-Sevorane likid-Abbot) ile sağlandı. Gereğinde kas gevşemesi için ek doz 0.15 mg/kg rokuronyum uygulandı. Bu grupta bebek çıktıktan sonraki süreçte olgulara kristaloid solüsyonu verildi (1000-1500 cc.)

Olgular, operasyon odasına alındıktan sonra elektrokardiyografi (EKG), sistolik arter basıncı(SAB), diastolik arter basıncı(DAB), ortalama arter basıncı (OAB), periferik oksijen saturasyonu (sPO2) (Petaş KMA 365 B) monitörize edilerek ölçülen değerler kaydedildi. Olgunun Non-invasiv monitorizasyonu tamamlandı.

Doğumu takiben, göbek kordonundan karşılıklı olarak klemplenmiş kordon parçası alınarak, umbilikal arterden 6 ml kan örneği alındı. Alınan örneklerden kan gazı analizi (Stat Profile 9, USA cihazı ile) yapıldı. Yenidoğanın değerlendirilmesi bir çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından yapıldı. Apgar 1. ve 5. dk skorları kaydedildi. Çalışmada elde edilen bulgulara ait istatistiksel değerlendirmede analizler için SPSS 15 programı kullanıldı.

BULGULAR

Tablo1: Doğum Şekilleri

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Normal doğum	80	60,2	60,2	60,2
C/S	53	39,8	39,8	100,0
TOTAL	133	100,0	100,0	100,0

Tablo 2: Normal Doğumda kullanılan İlaç Bilgileri

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Oksitosin	53	66,3	66,3	66,3
Dinoproston	9	11,3	11,3	77,5
Spontan	18	22,5	22,5	100,0
Total	80	100	100	

Tablo 3: Sezaryanda Kullanılan Anestezi Şekilleri Oranları

	Frekans	Yüzde	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Genel	13	24,5	24,5	24,5
Spinal	37	69,8	69,8	94,3
KSE*	3	5,7	5,7	100
Total	53	100,0	100	

(*) Kombine spinal epidural teknik

Anne yaşı ile Apgar 1.dk ve Apgar 5.dk skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal korelasyon saptanmadı (Shapiro's rho=0.150, p=0.085 ve rho=0.036, p=0.684).

Normal doğum yapan grup ile sezaryanla doğum yapan grup arasında 1.dk Apgar skorları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.773). Benzer şekilde, Normal doğum yapan grup ile sezaryanla doğum yapan grup arasında 5.dk Apgar skorları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.052).(Tablo 4)

Olguları normal doğum ve sezaryanla doğum yapanlar şeklinde ikiye ayırmadan genel olarak değerlendirdiğimizde ilaçlara bağlı olarak sırasıyla, 1. ve 5. dakika apgar skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p=0.012 ve p=0.035). Söz konusu farkın kaynağı araştırıldığında, Apgar 1.dakikada farka neden olan grubun spontan grubu olduğu tespit edildi. Spontan grubundaki olguların 1.dakika apgar düzeyi sırasıyla; genel anestezi, oksitosin, dinoproston, spinal anestezi ve spinal epidurale göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.015, p<0.001, p=0.004, p=0.017 ve p=0.011). 5.dakika apgar düzeyleri yönünden ortaya çıkan farkın kaynağı

ise spinal grubun 5.dakika apgar düzeyinin oksitosin grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunması idi (p=0.022).

Normal doğum yapan grup içerisinde ilaçlar arasında apgar 1.dakika düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup (p=0.006) spontan grubunun 1.dakika apgar düzeyi hem oksitosin hem de dinoproston gruplarına göre daha iyi bulundu (p<0.001 ve p=0.005). Buna karşın oksitosin ile propess arasında anlamlı fark yoktu (p=0.428). Normal doğum yapan grup içerisinde ilaçlar arasında apgar 5.dakika düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.241)

Sezaryanla doğum yapan grup içerisinde ise anestezi türleri arasında sırasıyla; apgar 1.ve 5.dakika düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.177 ve p=0.028). hem normal doğum hem de sezaryanla doğum yapan olgular içerisinde sub analiz yapıldığı için anestezi türleri arasında fark vardır diyebilmek için Bonferroni Düzeltmesine göre p<0.025 için sonuçlar anlamlı kabul edildi. Bu yüzden, 0.028 olarak saptanan p değeri önemsiz olarak bulunmuş oldu.

Tablo 4: Normal Doğum ve sezaryanla doğum yapan hastaların 1. ve 5. dakika apgar değerleri

Doğum apgarı	sayı	ortalama	Stand.sapma	median	Min.	Mak.
1.dk.						
normal	80	7,55	1,735	8,0	4	10
C/S	53	7,57	1,408	8,0	4	10
total	133	7,56	1,607	8,0	4	10
5.dk.						
Normal	80	9,49	0,981	10,0	6	10
C/S	53	9,64	1,429	10,0	0	10
total	133	9,55	1,177	10,0	0	10

Tablo 5: anestezi yöntemleri arasında apgar skorları karşılaştırılması

Apgar	Anestezi yöntemi	sayı	Ort.	Stand. sapma	median	Min.	Mak.
1.dk	Genel	13	7,46	1,266	8,0	4	9
	Spinal	37	7,68	1,492	8,0	4	10
	KSE	3	6,67	0,577	7,0	6	7
	total	53	7,57	1,408	8,0	4	10
5.dk	Genel	13	9,08	2,753	10,0	0	10
	Spinal	37	9,86	0,481	10,0	8	10
	KSE	3	9,33	0,577	9,0	9	10
	total	53	9,64	1,429	10,0	0	10

Normal doğum yapan grup ile C/S grubu arasında sırasıyla; PH, PCO2 ve PO2 düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.790$, $p=0.095$ ve $p=0.348$).

İlaç grupları arasında ise PH ve PCO2 düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0.577$ ve $p=0.113$) PO2 düzeyleri yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0.024$). Buna göre; Genel anestezi grubunun spinal ve spinal epidural gruplarına göre PO2 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p=0.022$ ve $p=0.015$). Ayrıca, spontan grubu da oksitosin, spinal ve spinal-epidural gruplarına göre daha yüksek PO2 düzeyine sahip idi ($p=0.026$, $p=0.007$ ve $p=0.011$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada elektif sezaryen operasyonuna girecek 53 kadın olguda iki farklı anestezi yöntemi uyguladık. Olgular rastgele seçilerek bir gruba spinal yöntem, diğer gruba ise genel anestezi yöntemi uygulandı. Sadece 3 olguda ise kombine spinal-epidural blok uygulandı. Anne hemodinamisine etkileri ve yan etkileri ile yeni doğan metabolik durumu ve apgar değerlerini kaydederek iki yöntemin mortalite ve morbidite açısından etkilerini inceledik.

Spinal anestezi tekniği uygulanan sezaryen olgularındaki olumlu fetal sonuçlar bu reyonel anestezi tekniğinin yaygınlığını artırmıştır. Diğer alternatif tekniklere nazaran güvenilir olduğu belirtilmiştir (11). Spinal anestezi tekniğinde hipotansiyonu önlemek için kullanılan efedrinin fetusta metabolik asidozu artırdığı öne sürülmüş, umbilikal kordon pH ve baz fazlasının farkları küçük olmakla beraber genel anestezi ve epidural anestezi gruplarında spinal anestezi grubundan fazla olduğu çeşitli araştırmalarda öne sürülmüştür (12). Elektif sezaryen doğumda bazal sistolik kan basıncının sağlanmasında alfa adrenergic agonist ajan fenilefrin infüzyonu umbilikal kordon kan gazlarında daha olumlu ve daha az asidoz yapıcı etkiye sahiptir (13). Sezaryen operasyonlarında reyonel anestezi sonrası görülen hipotansiyon operasyon öncesi sıvı yüklenmesine rağmen hala sık görülen ve ciddi bir komplikasyondur. Supin pozisyonda yatan hamile olgunun uterusunun vena kava inferiora basısı ve aortik oklüzyona neden olması, kalbe venöz dönüşü azaltması, hipotansiyona neden olmaktadır. Venöz basıncın artması uterus kan akımını azaltmaktadır. Sempatik aktivasyonun ani olarak ortadan kalkması reyonel anestezi uygulanan olgularda hipotansiyonla sonuçlanmaktadır. Dehidrate, preeklampitik ve kanaması olan hastalar dışında hipotansiyon önemli bir sorun oluşturmamaktadır (10,14,15,16,17) Sıvı ko-yükleme veya ko-hidrasyon teknikleri, spinal enjeksiyon sırasında hızlı sıvı uygulanımı hipotansiyon insidansını düşürmektedir (18). Yapılan çalışmalarda ko-hidrasyon tekniğinin kullanımının fenilefrin ihtiyacını da düşürdüğü saptanmıştır (19).

Kombine spinal epidural teknik (KSE), spinal ve epidural anestezinin avantajlarını korurken dezavantajlarında

bir kısmını azaltabilir. KSE anestezide spinal blogun sağladığı hızlı başlangıç, etkinlik ve minimal toksik etki ile epidural anestezinin sağladığı anestezi süresini uzatılabilmesi özelliği elde edilir. Analjezi postoperatif periyotta da devam ettirilebilir. Lokal anestetik ve opioidlerin düşük dozda kombine edilebileceği bu yaklaşımda çok selektif bir sensorial blok elde edilir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda KSE anestezi tekniğinin ilaç titrasyonuna olanak sağlaması nedeniyle minimal motor bloğa neden olurken selektif sensorial blokaj yaptığı ve böylece operasyon sonrası hareketliliği güvenli ve çabuk hale getirdiği gösterilmiştir (20).

Sezaryanda genel anestezinin avantajları ve endikasyonları; hızlı indüksiyon, daha az hipotansiyon ve daha az kardiyovasküler depresyon, daha iyi hava yolu ve solunum kontrolü acil sezaryanda nedene bağlı olarak genel anestezi tercihi santral blokların kontrendike olduğu durumlar; Şok, septisemi, lumbal disk hernisi, koagülopati veya enfeksiyonu olan hastalar ve bazı hastaların” belden iğne yapılmasını kabul etmemesi” şeklinde” sıralanabilir. Sezaryen operasyonlarında genel anestezinin dezavantajları ve riskleri ise; gastrik içeriğin pulmoner aspirasyonu (20), entübasyon güçlüğüdür (8,21).

Sezaryen operasyonlarında reyonel anestezi sonrası görülen hipotansiyon operasyon öncesi sıvı yüklenmesine rağmen hala sık görülen ve ciddi bir komplikasyondur. Supin pozisyonda yatan hamile olgunun uterusu vena kava inferiora basısı ve aortik oklüzyona neden olması, kalbe venöz dönüşü azaltması, hipotansiyona neden olmaktadır. Venöz basıncın artması uterus kan akımını azaltmaktadır. Sempatik aktivasyonun ani olarak ortadan kalkması reyonel anestezi uygulanan olgularda hipotansiyonla sonuçlanmaktadır. Dehidrate, preeklampitik ve kanaması olan hastalar dışında hipotansiyon önemli bir sorun oluşturmamaktadır (10,16,17).

Bir kısım çalışmada reyonel anestezi ile sezaryen operasyonu sonrası yenidoğan umbilikal venöz oksijen basınçları ve apgar skorlarının genel anesteziye oranla daha iyi olduğunu bulunmuştur. (22, 23).

Bizim çalışmamızda ise her iki grup arasında yenidoğan kan gazı tayininde pH, PaO2, PCO2, açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bunun nedeni genel anestezi de uygulansa bebeği çok hızlı olarak çıkarmamızdan kaynaklanıyor olabilir. KSE olgularımızın sayıca az olma nedeni, tekniğin zorluğunun yanı sıra spinal anestezi ve genel anestezi altında operasyonlarımızın çok kısa sürmesi nedeniyle. Post operatif analjezi narkotik analjeziklerle iyi bir şekilde sağlanmaktadır.

Çalışmamızda elektif sezaryen operasyonlarında uygulanan kombine spinal-epidural anestezi, tek başına spinal blok ve genel anestezi yönteminin anne hemodinamisi ile bebek APGAR ve kan gazı değerlerine olumsuz bir etki göstermediğini gözlemledik.

Çalışmamızda ilginç olarak normal spontan doğum yapan grubun 1. Dakika apgar skorlarının istatistik olarak diğer gruplardan yüksek çıkması özellikle sezaryen doğumların azaltılmasına yönelik tartışmaların yapıldığı bu dönemde hastaların bilgilendirilirken eğer gebelik ve travay sorunsuz ise normal doğumu seçmelerinin bebekleri açısından daha avantajlı olabileceğinin söylenmesi ve bunun da normal doğuma olan isteği arttırması yönünde olumlu bir sonuçtur. 5.dakika apgar düzeyleri yönünden ortaya çıkan farkın kaynağı ise spinal grubun 5.dakika apgar düzeyinin oksitosin grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunması idi. Bu da normal spontan vajinal yol bile seçilmiş olsun eğer travay sorunlu ise doğum şeklinin vajinal yolla yapılmasının avantajının olmadığı şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Malpraktis uygulamalarının yoğun olarak tartışıldığı bir dönemde hekimlerin normal doğum yönünde zorlanmaları hem etik değildir hem de ilerde karşılaşacağımız davaların asıl

sorumlusu yanlış sağlık politikalarını uygulamaya zorlayanlar olacaktır. Bu nedenle travayın takibi ve doğumun ne şekilde olacağının kararını başta gebeyi tüm gebeliği boyunca takip eden hekim, doğuracağı bebeği taşıyan anne ve travayın gidiş şekli belirlemeli ve karar de hekime bırakılmalıdır. Anestezi şeklinin seçiminde ise anesteziistin deneyimi, hastanın mevcut ek hastalıklarının bulunup bulunmadığı, operasyonun aciliyeti ve hasta için kar-zarar oranı hesaplaması, mortalite ve morbidite açısından değerlendirme yapılıp en uygun girişim uygulanmalıdır. Bu çalışmanın ilginç bir yanı spinal- genel anestezi uygulamasının normal spontan vajinal doğumlarla karşılaştırılmasıdır. Literatürde bu tarz çalışmalara çok ender rastlanmaktadır.

Sonuç olarak genel anestezi ve spinal anestezi uygulamaları sezaryen anestezisi içinde kullanılabilecek uygulamalardır.

KAYNAKLAR

1. Hale RW, Danforth DN: Operatif Dogum. In Pernoll ML (Ed.), Orhaner S (Çev. Ed.) Obstetrik & Jinekolojik Teshis & Tedavi. İstanbul: Sistem Yayıncılık Matbaa Sanayi, 1994: 673-712.
2. Beck WW: Kadın Dogum. Asena U (Çev. Ed.), 2. Baskı. İzmir: Karınca Matbaası, 1993: 177-183.
3. Erdem MK, Özgen S, Koskun F: Obstetrik Anestezi ve Analjezi. Kişnişçi H, Göksin E (Eds.) Temel Kadın Hastalıkları ve Dogum Bilgisi. Ankara: Melisa Matbaacılık, 1996: 173-186.
4. Erdine S: Sinir Blokları. İstanbul: Emre Matbaacılık, 1993: 9-24.
5. Coates MB. Combined subarachnoid and epidural techniques. Asingle space technique for surgery of the hip and lower limb (letter). Anaesthesia, 1982 ;37:89
6. Yegül I: Obstetride Rejyonal Analjezi ve Anestezi. VI. Uludag Kıs empozumu, 5-8 Aralık 1996, Bursa: Özet Kitabı 1996: 80-85.
7. Robert, R., B., Shirley M., A.: Reducing the Risk of Acid Aspiration During Cesarean Section. Anesth. Analg., 53:859, 1974.
8. Cosmi, V., E.: Obstetric Anesthesia and Uterine Blood Flow. Anesthesia for Obstetrics., 2:22-40, 1987.
9. Dailey, P., A. et all: Pharmacokinetics placental transfer and Neonatal Effects of Vecuronium and Pancuronium Administered During Cesarean Section. Anesthesiology, 60:569, 1984.
10. Glosten, B.: Epidural and Spinal Analgesia/ Anesthesia. Obstetric anesthesia, 2th Edition, 1999, 360-386.
11. Ong BY, Cohen MM, Palahniuk RJ: Anesthesia for cesarean section: Effects on neonates. Anesth Analg 1989; 68:270-5
12. Reynolds F, Seed PT: Anaesthesia for caesarean section and neonatal acid-base status: A meta-analysis. Anaesthesia 2005; 60:636-53
13. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF: Comparison of phenylephrine infusion regimens for maintaining maternal blood pressure during spinal anaesthesia for caesarean section. Br J Anaesth 2004; 92:469-74
14. Rout CC, Rocke DA, Levin J, Gouws E, Reddy D: A reevaluation of the role of crystalloid preload in the prevention of hypotension associated with spinal anesthesia for elective cesarean section. Anesthesiology 1993; 79:262-9
15. Husaini SW, Russell IF: Volume preload: lack of effect in the prevention of spinal-induced hypotension at caesarean section. Int J Obstet Anesth 1998; 7:76-81
16. Kang, Y., G. Et all: Prophylactic Intravenous Ephedrine Infusion During Spinal Anesthesia for Cesarean Section. Anesth. Analg., 61:839-842, 1982
17. Parer, J., T.: Uteroplacental Circulation and Respiratory Gas Exchange. Anesthesia for Obstetrics, 2:14-21, 1987.
18. Dyer RA, Farina Z, Joubert IA, Du Toit P, Meyer M, Torr G, Wells K, James MF: Crystalloid preload versus rapid crystalloid administration after induction of spinal anaesthesia (coload) for elective caesarean section. Anaesth Intensive Care 2004; 32:351-7
19. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF: Prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery: An effective technique using combination phenylephrine infusion and crystalloid cohydration. Anesthesiology 2005; 103:744-50
20. Albright, GA., Ferguson, J., Thomas, G.: Anesthesia in Obstetric , 2th, Boston, 1986, 115-227, 275-325.
21. Dailey, P., A. et all: Pharmacokinetics placental transfer and Neonatal Effects of Vecuronium and Pancuronium Administered During Cesarean Section. Anesthesiology, 60:569, 1984.
22. Gambling, D., Sharma, S., White, A., et al. Use of sevoflurane During Elective Cesarean Birth: Comparison with isoflurane and spinal Anesthesia. Anesth Analg. 1995; 81: 90-95.
23. Boylan PC, Parisi VM: Acid-Base Physiology in the Fetus. In Creasy RK, Resnik R (Eds.) Maternal Fetal Medicine. 3rd ed.

ERKEK İNFERTİLİTESİNDEKİ SON GELİŞMELER: DERLEME

Recent advances in male infertility: Review

Dr. Kubilay İnci, Dr. Ali Ergen

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Özet

Erkek infertilitesindeki son gelişmeler kavramsal ve teknik açıdan olmak üzere iki ayrı kategoride incelenebilir. Optimum spermatogenez için sağlam bir Y kromozomuna ihtiyaç vardır. Son yıllarda Y kromozomunun uzun kolunda erkek infertilitesi ile ilişkili bir takım mikrolezyonlar tanımlanmıştır. Bu nedenle azoospermik hastada sperm elde etmeye yönelik cerrahi işlemde ya da ejakülat spermini kullanmadan önce Y kromozom mikrolezyon yönünden hasta değerlendirilmelidir. Sperm DNA hasarı düşük fertilizasyon hızı, düşük embriyo kalitesi ve spontan abortus ile ilişkilidir. Oksidatif stres infertil erkeklerde sık görülen bir patolojidir ve antioksidan kapasitenin üzerinde üretilen oksijen radikaller tarafından oluşturulur. Seminal oksidatif stresin infertilite değerlendirilmesinde kullanımı hakkında fikir birliği oluşmaya başlasa da rutin kullanım öncesinde reaktif oksijen türevlerinin (ROT) ölçümünde standardizasyon protokollerinin oluşturulması şarttır. Her geçen yıl varikoselin neden olduğu infertilitenin patofizyolojisi hakkında yeni gelişmeler elde edilse de net mekanizma hala ortaya konulmamıştır. Erkek infertilitesinin tedavisindeki gelişmeler obstrüktif azoospermik erkeklerde mikrocerrahi rekonstrüksiyona ihtiyaç duyulmadan tedavilerini yapılmasını sağlamıştır. IVF/ICSI'de kullanmak için birçok cerrahi ile sperm elde etme prosedürü uygulanabilir. Mikrocerrahi teknikleri testiste aktif spermatogenezin olduğu alanların belirlenmesi ya da sperm içeren sıvıların aspirasyonu amaçlarıyla kullanılmaktadır. Son yıllarda testiküler arter ve lenfatiklerin korunmasını ve komplikasyonlar ve rekürensiz azalma sağlayan mikrocerrahi varikoselektomi altın standart haline gelmiştir.

Anahtar kelimeler: Erkek infertilitesi, Y kromozom, DNA hasarı, sperm, oksidatif stres, sperm elde etme, varikosele

Abstract

Recent advances in male infertility can be divided into conceptual and technical categories. An intact Y chromosome is necessary for optimal spermatogenesis. In recent years a series of microdeletions of the long arm of the Y chromosome have been defined that are specifically associated with male infertility. It is therefore necessary that a Y chromosomal microdeletion assay be carried out prior to any intervention using ejaculated sperm or prior to any surgical procedure to try to find spermatozoa in an azoospermic man. Sperm DNA damage has been closely associated with poor fertilization rate, poor embryo quality, and spontaneous abortion. Oxidative stress is a common pathology seen in infertile men and results from the production of oxygen radicals in excess of the antioxidant capacity of the stressed tissue. Consensus is growing about the clinical utility of seminal oxidative stress testing in infertility clinics, but standardization of protocols to measure reactive oxygen species (ROS) is crucial before introducing these tests into routine clinical practice. Although each year multiple discoveries are made concerning the mechanism of varicocele-induced infertility, the exact pathophysiologic mechanism remains unknown. Advances in the treatment of male infertility allow men with obstructive azoospermia to have fertility treatment without microsurgical reconstruction. A variety of surgical sperm retrieval procedures can be performed for the purpose of IVF/ICSI. Microsurgical techniques have been applied to either identify areas of active spermatogenesis within the testis or to aspirate sperm-containing fluid. Recently, microsurgical varicolectomy has become the golden standard for the treatment of varicocele, which preserves the testicular artery and lymphatic vessels and significantly lower the incidence of the complications recurrences.

Keywords: Male infertility, Y chromosome, DNA damage, sperm, oxidative stress, sperm retrievals, varicocele

Giriş

Son yıllarda yardımcı üreme tekniklerinin kullanılmasıyla infertilitenin değerlendirilmesinde ve tedavisinde erkek faktörü daha önemli bir hale gelmiştir. Obstrüktif (OA) ya da nonobstrüktif azoospermia (NOA) tanısı alan hastaların tedavisi sperm elde etme teknikleri eşliğinde intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) ile yapılabilmektedir. Bunun yanında erkek infertilitesinin tedavi edilebilir nedenleri artmıştır. Erkek infertilitesinin tedavi edilebilir nedenleri; mekanik problemler (ejakülatör problemler, erektil disfonksiyon), hormonal bozukluklar, obstrüksiyon (mikrocerrahi rekonstrüksiyon, transüretral rezeksiyon), toksik faktörler (ısı, gonadotoksin), varikosele, otoimmün nedenler sayılabilir. Mikrodiseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ile primer testiküler yetmezlik, Klinefelter's sendromu, inmemiş testise ile beraber ve kemoterapi sonrası görülen NOA'nın tedavisi yapılabilmektedir.

Bu derlemede giderek daha önemli hale gelen erkek infertilitesinde son yıllarda elde edilen gelişmelerin bir özeti sunulmaktadır. Bu gelişmeler kavramsal ve teknik gelişmeler olmak üzere iki başlıkta ele alınmıştır.

Kavramsal gelişmeler

Y kromozom mikrolezyonu

Y kromozomunun uzun kolunda spermatogenez için gerekli olan testise özel genler yer almaktadır (1,2). AZFa, AZFb ve AZFc adlarıyla bilinen bu bölgelerin delesyonları azoospermik erkeklerde yaklaşık %13, oligozoospermik erkeklerde %3-7 oranında görülür (3-5). Y kromozom mikrolezyonu sperm sayısı 5 milyon/ml'den fazla olanlarda çok nadirdir. Genel olarak delesyonun büyüklüğü ile spermatojenik aktivite arasında negatif bir ilişki vardır. AZFa bölgesindeki mikrolezyon NOA tanısı olan erkeklerin yaklaşık %1'inde spermatogenezin bozulmasından sorumludur.

AZFa bölgesinde delesyon olan NOA vakalarında şimdiye kadar TESE ile dahi sperm bulunamamıştır (6). AZFb bölgesinde olan delesyon NOA'sı olan erkeklerin %1-2'sinde bulunur. En sık görülen delesyon tipi AZFc delesyonudur NOA'sı olan erkeklerin %13'ünde oligozoospermisi olan erkeklerin %6'sında bulunur. AZFa, AZFb ve AZFb/AZFc bölgelerinde komplet delesyon olanlarda TESE başarısız olacaktır ve sperm bulunamayacaktır (7). Bu hastalar için günümüzde bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır.

Y kromozomundaki mikrolelesyonlar sadece fertilité üzerine etkisini gösterir, fenotipik olarak bir değişikliğe neden olmaz. Y kromozomundaki genetik materyal sadece erkek çocuğa geçtiği için erkek çocuklar etkilenir. Spermatogenezin ciddi olarak bozulduğu infertil erkeklerde ICSI öncesi doğacak erkek çocuğun etkilenmesi yönünden Y mikrolelesyonu çalışılmalıdır. Ayrıca TESE öncesi çalışılan Y kromozom mikrolelesyonu prognostik göstergeye sahip olduğundan önemlidir.

Sperm DNA hasarı

Klinik pratikte semen analizi erkek fertilité potansiyelini değerlendirmede en önemli tetkik olmakla beraber sayı, motilité ve morfoloji genoma ait bir hasarı gösteremeyebilir ve genomda olan bir bozukluk semen parametrelerinden bağımsız olarak erkek subfertilitesinin bir göstergesi olabilir

Spermlerdeki DNA-protamin kompleksi, DNA filamanlarının somatik hücrelerdeki DNA-histon kompleksinin aksine daha kompakt (sıkı) bir yapıda olmasını sağlar (8). Bu yapı sperm DNA'sının olabilecek DNA hasarlarına karşı dirençli olmasını ve böylece genetik yapının transportu sırasında korunmasını sağlar. Normal semen analizine sahip fertil erkeklerde düşük düzeyde DNA kırıklarına sahipken, infertil erkeklerde özellikle bozulmuş semen analizi olanlarda artmış DNA hasarı söz konusudur. Bununla birlikte infertil olan ve normal semen analizine sahip olanların %8'inde bozulmuş DNA yapısı vardır (9-11). Sperm DNA hasarı için öne sürülen mekanizmalar; spermatogenezis esnasındaki defektif kromatin kondensasyonu, oksidatif stres ve yetersiz apoptozisdir (12). Sperm DNA hasarı için risk faktörleri; sigara, endüstriyel toksinler, hava kirliliği, kanser, ateş, ilaçlar, kemoterapi ve radyoterapi, ilerlemiş yaş, genital inflamasyonlar, testiküler hipertermi, varikosel, hormonal faktörler, sperm kriyoprezervasyonu, vazektomi, kafein ve erkek infertilitesi sayılabilir (13-20).

Sperm DNA hasarını belirlemek için direkt ve indirekt çözümleme yöntemleri kullanılabilir. Direkt yöntemler Comet (single-cell gel electrophoresis assay) ve TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated 2'-deoxyuridine 5'-triphosphate (dUTP)-nick end-labeling) yöntemleri iken indirekt yöntem ise SCSA (sperm chromatin structure assay) yöntemidir. SCSA ile ölçülen sperm DNA denatürasyonu,

TUNEL ya da Comet yöntemleri ile belirlenen DNA hasarı yüksek derecede ilişkilidir (11).

Sperm DNA hasarı ile semen parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların büyük çoğunluğunda düşük sayı, hareketlilik ve morfolojide DNA hasarı artmaktadır (21,22). SCSA ile ölçülen DNA hasarı %30'un üzerine çıktığında doğal gebelik oranı ve intraüterin inseminasyon (IUI) ile gebelik oranı 0'a yaklaşmaktadır (23,24). TUNEL metodu ile %12'den fazla fragmente DNA içeren semenlerle yapılan IUI sonucunda gebelik oluşmadığı bildirilmiştir (25). Ayrıca IVF/ICSI uygulanan hastalarda DNA hasarı ile fertilizasyon oranı arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmaların yanında negatif yönde ilişki bildiren çalışmalarda mevcuttur (26-29). Benzer şekilde gebelik oranları üzerine de karışık sonuçlar mevcuttur (23,27,29,30). Artmış DNA hasarı ile birlikte spontan abortus riskinin arttığı bazı çalışmalarda ortaya konulmuştur (31,32). Bu çalışmaların beraber değerlendirildiği bir meta analizde; bilinen infertilite problemi olmayanlarda DNA fragmentasyon indeksi (DFI) <%30 ise gebelik şansının 7 kat daha fazla olduğu (CI 3.17, 17.7) (n = 362, p = 0.0001), IUI ile DFI <%30 ise gebelik şansının 7,3 kat daha fazla olduğu (CI 2.88, 18.3) (n = 518, p = 0.0001), IVF ile DFI <%30 ise gebelik şansının 2 kat daha fazla olduğu (CI 1.02, 2.84) (n = 381, p = 0.03) ve ICSI ile DFI <%30 ise gebelik şansının 1,6 kat (CI 0.92, 2.94) (n = 323, p = 0.06) olduğu gösterilmiştir (33). Bir diğer meta analizde sperm DNA hasarının IVF/ICSI sonrası gebelik kaybını öngördüğü ve bu nedenle IVF/ICSI öncesi rutin olarak yapılması gerektiğini belirtilmiştir (34). Ancak sperm DNA bütünlüğü ve IVF/ICSI sonrası gebelik arasında küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı farkın sperm DNA hasarının rutin olarak yapılması için yeterli olmadığını belirten meta analizde mevcuttur (35). "The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine" tarafından yayınlanan raporda; var olan verilerin bozulmuş DNA yapısı ile reproduktif sonuçlar arasında ilişkinin sınırlı olduğu, sperm DNA hasarının infertil erkeklerde daha sık görüldüğü ve idiyopatik infertilitenin ya da spontan abortusların görüldüğü çiftlerde daha etkili olabileceği, sperm DNA hasarının tek başına doğal yolla ya da IUI, IVF, ICSI ile elde edilen gebelikleri öngörmeyeceği, rutin sperm DNA hasarının ortaya konulmasının gösterilmiş bir önemi olmadığı ve DNA hasarının tedavi edilmesinin klinik önemi olmadığı bildirilmiştir (36).

Oksidatif stres

Bir atom ya da molekülün yapısında yer alan elektronlar daima çekirdek etrafında her bir yörüngede çift sayıda dizilim gösterme eğilimindedirler. En dış yörüngede tek sayılı elektron içeren atom ya da moleküller "serbest radikal" adlandırılır. Serbest radikaller normal bir moleküle tek elektronun eklenmesi, normal bir molekülden tek elektronun ayrılması ya da kovalent bağlı normal moleküllerin, ortaklanmamış elektronlarının her birinin bir parçaya kalacak şekilde homolitik bölünmesi ile oluşur. Pozitif yüklü, negatif yüklü veya elektriksel olarak nötral olabilirler.

Serbest radikal reaksiyonları normal biyolojik olaylarda geniş bir spektrum içinde yer alır (37). Serbest radikaller yapısına göre oksijen merkezli olanlar yani oksidanlar, karbon merkezli olanlar, sülfür merkezli olanlar, azot merkezli olanlar, alkoksi radikalleri, hidrojen merkezli ve demir merkezli olanlar olarak gruplandırılırlar. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşan radikallerdir.

Reaktif oksijen türevleri (ROT) en dış yörüngede tek sayıda elektron içeren moleküllerdir. Çok reaktiflerdir ve bu yüzden yarılanma süreleri çok kısadır. Lipidler, proteinler ve nükleik asitlerle reaksiyona girerler. Fizyolojik seviyelerde ROT (hidroksil iyon, süperoksit anyon, peroksil radikal, singlet oksijen, lipid peroksit, hidrojen peroksit ve hipoklorit iyon) aslında spermilerin normal hücrel faaliyetleri için gereklidir (38). Düşük seviyelerde ROT akrozom reaksiyonu, hiperaktivasyon, motilite ve kapasitasyon için şarttır (39). Spermier ROT ürettikleri, yüksek miktarda poliansatüre yağ asitleri içerdikleri, kısıtlı sayıda sitoplazmik antioksidan enzime sahip oldukları ve hücre zarı onarımı yapamadıkları için yüksek seviyedeki ROT'a karşı hassastırlar. Artmış düzeylerde ROT lipid peroksidasyonuna, DNA oksidasyonuna ve kırıklarına kromatinin çapraz bağlanmasına ve apoptozise neden olarak spermilere zarar verebilir (12,40-42). Oksidatif stres, oksidanlara karşı antioksidan kapasitenin azalması ve/veya oksidanların artması olarak tanımlanmaktadır. Semende ROT lökositler ve immatür spermier tarafından üretilmektedir. Artmış oksidatif stres erkek infertilitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (43). Bu nedenle erkek infertilitesinde antioksidanların kullanımı gündeme gelmiştir. Koenzim Q10 ve N-asetil sisteinin in vitro kullanımının sperm motilitesini artırdığı gösterilmiştir (44,45). İzole motilite bozukluğu olan ve kadın faktörü olmayan çiftlerde Vitanin E kullanımının, lipid peroksidasyonunu azalttığı, motiliteyi ve gebelik oranını artırdığı gösterilmiştir (46). Benzer şekilde diğer antioksidanların in vivo kullanımının sperm sayısını ve motilitesini artırdığı, DNA hasarını azalttığı, IVF/ICSI uygulamasında gebelik oranlarını artırdığı gösterilmiştir (9,47-50). Ancak artmış oksidatif stresin varlığında tedavi için ilk yapılması gereken artmış oksidatif stres kaynağının (lökositospermi, inflamasyon, enfeksiyon, sigara) ortadan kaldırılmasıdır. Ayrıca varikoselin artmış oksidatif strese neden olduğu ve varikoselektomi sonrası oksidatif stresin azaldığı birçok çalışma tarafından gösterilmiştir (51-53). Bütün bu çalışmalara rağmen oksidatif stresin ölçümü için ve antioksidan tedavinin dozu ve süresi için hala net bir standardizasyon protokolü hala oluşmamıştır ve bu yönde çalışmalara ihtiyaç vardır.

Varikosel

Varikosel spermatik kord içindeki pleksus pampiniformis venlerinin elongastonu ve tortuositesine verilen isimdir. Genel popülasyonda görülme sıklığı %15-22 iken (54,55), primer infertil erkeklerde bu oran %30-40'dır (56,57). Sekonder infertil erkeklerde bu oran %69-81'e ulaşmaktadır (58-60).

Varikoselin erkek infertilitesi ile olan ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir (61) ancak patofizyolojisinde son yıllarda gelişmeler kaydedilmiştir. Yapılan bir meta analizde varikoseli olmayan normal sperm donörleri ile karşılaştırıldığında varikoseli olanlarda oksidatif stres parametrelerinin anlamlı olarak artmış olduğu gösterilmiştir. Subfertil erkeklerin periferden ve dilate varikosel damarlarından alınan kan örnekleri karşılaştırıldığı bir çalışmada varikosel damarlarından alınan örneklerde artmış oksidatif stres varlığı gösterilmiş ve nitrik oksit ve süperoksit reaksiyonundan oluşan peroksinitritin bozulmuş sperm fonksiyonundan sorumlu olduğu öne sürülmüştür. Oksidatif stresin düzeyi varikoselin derecesine göre karşılaştırıldığında, oksidatif stresin varikoselin derecesi arttıkça arttığı gösterilmiştir (62). Bir diğer önemli gelişme ise varikoselektomi sonrası oksidatif hasarda azalmanın gösterilmesidir (63-65). Artmış oksidatif stres aynı zamanda varikoseli olan hastalarda artmış sperm DNA hasarına neden olmaktadır (51-53). Artmış DNA hasarı ile fertilizasyon oranı, implantasyon oranı, gebelik oranı ve canlı doğum oranı gibi birçok fertilitte göstergesinin azaldığı bilinmektedir. Ancak varikoselektomi sonrası artmış DNA hasarı azalmaktadır (51,66).

2008 yılında "The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine" tarafından, palpabl varikoseli olan infertil çiftlerde kadın partnerinin normal ya da tedavi edilebilir bir infertilite nedeni olması ve erkek partnerin bozuk semen analizine ya da bozuk sperm fonksiyon testlerine sahip olması varikoselektomi endikasyonu olarak belirlenmiştir (67). Bunun yanında palpabl varikoseli ve normal olmayan semen analizi olan, ancak tanı anında çocuk sahibi olmak isteği bulunmayan hastalarda varikoselektomi adaydır. Her ne kadar spontan gebelik şansı düşük de olsa NOA ile birlikte varikoseli olan hastaların %21-55'sinde varikoselektomi sonrası ejakülatta sperm olması bu hastalarda da varikoselektomiyi ICSI öncesi ön plana çıkarmaktadır (68-70).

Teknik gelişmeler

Sperm elde etme

Obstrüktif azoosperma

Sperm elde etme teknikleri düzeltilebilir obstrüksiyonu olan hastalarda mikrocerrahi ile rekonstrüksiyona bir alternatiftir. Mikrocerrahi ile rekonstrüksiyon düzeltilebilir obstrüksiyonu olan hastalara önerilmelidir. Düzetilemeyecek bir obstrüksiyon varlığında sperm elde etmek için en iyi yöntem hala net değildir. Normalde testiste bulunan spermier minimal motilite ve fertilizasyon kapasitesine sahiptir ve spermier bu özellikleri epididimde kazanır. Obstrükte olmayan epididimde kaliteli sperm en distal epididimde yer alır. Sperm üretimi devam etmekte ve obstrüksiyona en yakın kesimde resorbsiyon gerçekleşmektedir. Obstrüksiyona en yakın kesimde dilate, sarı tübüller ve içerisinde dejenere olmuş spermier içeren makrofajlar yer alır. Epididimin obstrüksiyonu ve konjenital bilateral vaz deferens yokluğunda en kaliteli sperm proksimal epididimde yer alır.

Bu nedenle aspirasyon proksimal kesimden yapılmalıdır. Yaklaşık mikrolitre başına 1 milyon sperm elde edilebilir. Her ne kadar Perkütan Epididimal Sperm Aspirasyonu (PESA) skrotum açılmadan yapılabilmesi, tekrarlanabilir, maliyeti düşük olması, operasyon mikroskopu ve mikrocerrahi deneyimine ihtiyaç olmaması gibi avantajları olsa da elde edilen epididimal sıvı miktarı azdır, kan hücreleri ile kontamine olabilir ve %10-20 oranında sperm elde edilemeyebilir (71). Mikrocerrahi ile Epididimal Sperm Aspirasyonu (MESA) ile operasyon mikroskopu altında skrotum açılarak, tek bir tübülünden mikro aspirasyon yapılır. Çok sayıda sperm elde edilebilir, kan hücreleri ile kontamine olmaz. Tecrübeli bir mikrocerrah ile sperm elde etme başarıları %99'dur. MESA ve PESA ile elde edilen spermlerle elde edilen gebelik oranları benzer olmakla beraber MESA ile daha fazla sayıda sperm elde edilir (72). MESA ile elde edilen fazla sperm dondurularak saklanabileceği ve sonraki girişimler için kullanılabileceği için tek bir MESA bir hasta için birden fazla girişim için yeterli olacaktır. Aynı sonucu almak için birden fazla PESA işlemi gerekecektir. Ayrıca ICSI ile dondurulmuş ya da taze epididimal sperm ile elde edilen gebelik oranlarında fark bulunamamıştır (73-76).

Nonobstrüktif azoospermia

NOA tanısı alan erkeklerde TESE ile Klinefelter's sendromuna, Sertoli cell-only sendromuna, kemoterapiye ve inmemiş testise bağlı gelişen gibi testiküler yetmezliğin tedavisi artık mümkündür. Tedavi öncesinde genetik değerlendirme kritik bir role sahiptir. Gelişen teknikler (mikrodiseksiyon TESE) nonobstrüktif azoospermik hastalarda sperm elde etmede başarılıdır (77,78). Standard Çok sayıda Testis Biyopsisi, mikrodiseksiyon yöntemine göre kalıcı testis hasarına neden olabilecek daha fazla hacimde kör biyopsi almak gerekmektedir. Mikrodiseksiyon TESE ile 815 büyütme ile tunika üzerindeki damarlanma değerlendirilir ve testisin ortasından lateral ve medial taraflara uzanan mümkün olan avasküler alandan insizyon yapılır (78). Kapsülün açılmasını takiben 20-25 kat büyütme altında tübüller incelenir. Spermatojenik olarak aktif

olan tübül genellikle diğerlerinden daha geniş ve daha opak olarak görülür. İlk olarak Schlegel tarafından tanımlanan Mikrodiseksiyon testiküler sperm ekstraksiyonu yöntemi ile sperm elde etme oranlarının konvansiyonel yöntemle elde edilen %45 (10/22)'den %63 (17/27)'e çıktığı rapor edilmiştir (78). Konvansiyonel TESE ile normalde testisinde mikrodiseksiyon yöntemi ile sperm bulunabilecek hastaları 1/3'ünde sperm bulunamamaktadır. Ayrıca mikrodiseksiyon yöntemi ile ortalama sadece 9,4 mg.'lık doku alınırken, konvansiyonel TESE'de ortalama 720 mg.'lık doku alınmaktadır. Mikrodiseksiyon TESE'nin konvansiyonel TESE'ye üstünlüğü farklı tübül yapının daha iyi ortaya konulduğu Sertoli cell only sendromunda öne çıkmaktadır (79). Daha önce konvansiyonel TESE ile sperm bulunamamış hastaların yaklaşık %45,7'sinde mikrodiseksiyon TESE ile sperm bulunduğu rapor edilmiştir (80).

Varikozel

Varikozelin tedavisinde mikroskopik varikoselektomi diğer yaklaşımların (klasik açık cerrahi, laparoskopik ya da perkütan yöntemler) yerini almıştır. Mikroskopik varikoselektomi yönteminde testiküler arter ve lenfatikler ortaya konulur ve korunur. Arterin korunması ile testiküler atrofi riski, lenfatiklerin korunması varikoselektomi sonrası hidrosel oluşumu sıklığı azaltmıştır (81). Hidrosel oluşumu ve rekürens açısından klasik yöntemle üstünlükleri yanında son zamanlarda yapılan bir meta analizde spontan gebelik hızının da bu yöntemle daha yüksek olduğu gösterilmiştir (82).

Son zamanlarda robotik cerrahinin üroloji alanında giderek yaygınlaşması robotun birçok cerrahide kullanılmasına neden olmuştur. Sık olarak kullanılırsa da robotik cerrahi ile varikoselektomi de yapılmaktadır. İlk deneyimler mikroskopik cerrahi ile karşılaştırıldığında, robotik varikoselektomi güvenli ve etkin bir yöntem olduğunu göstermiştir (83). Bu yöntemle el titremesinin olmaması avantaj olsa da özellikle ülkemizde yaygın olarak bulunmaması, maliyetidir.

KAYNAKLAR

- 1- Hawley RS. The human y chromosome: Rumors of its death have been greatly exaggerated. *Cell* 2003;113:825-8.
- 2- Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, Cordum HS, Hillier L, Brown LG, et al. The male-specific region of the human y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 2003;423:825-37.
- 3- Nakahori Y, Kuroki Y, Komaki R, Kondoh N, Namiki M, Iwamoto T, et al. The y chromosome region essential for spermatogenesis. *Horm Res* 1996;46 Suppl 1:20-3.
- 4- Reijo R, Lee TY, Salo P, Alagappan R, Brown LG, Rosenberg M, et al. Diverse spermatogenic defects in humans caused by y chromosome deletions encompassing a novel rna-binding protein gene. *Nat Genet* 1995;10:383-93.
- 5- Seifer I, Amat S, Delgado-Viscogliosi P, Boucher D, Bignon YJ. Screening for microdeletions on the long arm of chromosome y in 53 infertile men. *Int J Androl* 1999;22:148-54.
- 6- Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Detection of sperm in men with y chromosome microdeletions of the azfa, azfb and azfc regions. *Hum Reprod* 2003;18:1660-5.
- 7- Ferlin A, Arredi B, Speltra E, Cazzadore C, Selice R, Garolla A, et al. Molecular and clinical characterization of y chromosome microdeletions in infertile men: A 10-year experience in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:762-70.
- 8- Fuentes-Mascorro G, Serrano H, Rosado A. Sperm chromatin. *Arch Androl* 2000;45:215-25.
- 9- Kodama H, Yamaguchi R, Fukuda J, Kasai H, Tanaka T. Increased oxidative deoxyribonucleic acid damage in the spermatozoa of infertile male patients. *Fertil Steril* 1997;68:519-24.
- 10- Spano M, Bonde JP, Hjollund HI, Kolstad HA, Cordelli E, Leter G. Sperm chromatin damage impairs human fertility. The Danish first pregnancy planner study team. *Fertil Steril* 2000;73:43-50.
- 11- Zini A, Bielecki R, Phang D, Zenzes MT. Correlations between two markers of sperm DNA integrity, DNA denaturation and DNA fragmentation, in fertile and infertile men. *Fertil Steril* 2001;75:674-7.
- 12- Agarwal A, Said TM. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Hum Reprod Update* 2003;9:331-45.
- 13- de Paula TS, Bertolla RP, Spaine DM, Cunha MA, Schor N, Cedenho AP. Effect of cryopreservation on sperm apoptotic deoxyribonucleic acid fragmentation in patients with oligozoospermia. *Fertil Steril* 2006;86:597-600.
- 14- Evenson DP, Jost LK, Corzett M, Balhorn R. Characteristics of human sperm chromatin structure following an episode of influenza and high fever: A case study. *J Androl* 2000;21:739-46.
- 15- Kobayashi H, Larson K, Sharma RK, Nelson DR, Evenson DP, Toma H, et al. DNA damage in patients with untreated cancer as measured by the sperm chromatin structure assay. *Fertil Steril* 2001;75:469-75.
- 16- Lemasters GK, Olsen DM, Yiin JH, Lockey JE, Shukla R, Selevan SG, et al. Male reproductive effects of solvent and fuel exposure during aircraft maintenance. *Reprod Toxicol* 1999;13:155-66.
- 17- O'Neill DA, McVicar CM, McClure N, Maxwell P, Cooke I, Pogue KM, et al. Reduced sperm yield from testicular biopsies of vasectomized men is due to increased apoptosis. *Fertil Steril* 2007;87:834-41.
- 18- Potts RJ, Newbury CJ, Smith G, Notarianni LJ, Jefferies TM. Sperm chromatin damage associated with male smoking. *Mutat Res* 1999;423:103-11.
- 19- Schmid TE, Eskenazi B, Baumgartner A, Marchetti F, Young S, Weldon R, et al. The effects of male age on sperm DNA damage in healthy non-smokers. *Hum Reprod* 2007;22:180-7.
- 20- Selevan SG, Borkovec L, Slott VL, Zudova Z, Rubes J, Evenson DP, et al. Semen quality and reproductive health of young Czech men exposed to seasonal air pollution. *Environ Health Perspect* 2000;108:887-94.
- 21- Sakkas D, Mariethoz E, Manicardi G, Bizzaro D, Bianchi PG, Bianchi U. Origin of DNA damage in ejaculated human spermatozoa. *Rev Reprod* 1999;4:31-7.
- 22- Tomlinson MJ, Moffatt O, Manicardi GC, Bizzaro D, Afnan M, Sakkas D. Interrelationships between seminal parameters and sperm nuclear DNA damage before and after density gradient centrifugation: Implications for assisted conception. *Hum Reprod* 2001;16:2160-5.
- 23- Bungum M, Humaidan P, Spano M, Jepson K, Bungum L, Giwercman A. The predictive value of sperm chromatin structure assay (sca) parameters for the outcome of intrauterine insemination, ivf and icsi. *Hum Reprod* 2004;19:1401-8.
- 24- Evenson DP, Jost LK, Marshall D, Zinaman MJ, Clegg E, Purvis K, et al. Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Hum Reprod* 1999;14:1039-1049.
- 25- Duran EH, Morshedi M, Taylor S, Oehninger S. Sperm DNA quality predicts intrauterine insemination outcome: A prospective cohort study. *Hum Reprod* 2002;17:3122-8.
- 26- Borini A, Tarozzi N, Bizzaro D, Bonu MA, Fava L, Flamigni C, et al. Sperm DNA fragmentation: Paternal effect on early post-implantation embryo development in art. *Hum Reprod* 2006;21:2876-81.
- 27- Gandini L, Lombardo F, Paoli D, Caruso F, Eleuteri P, Leter G, et al. Full-term pregnancies achieved with icsi despite high levels of sperm chromatin damage. *Hum Reprod* 2004;19:1409-17.
- 28- Hammadeh ME, Stieber M, Haidl G, Schmidt W. Association between sperm cell chromatin condensation, morphology based on strict criteria, and fertilization, cleavage and pregnancy rates in an ivf program. *Andrologia* 1998;30:29-35.
- 29- Virro MR, Larson-Cook KL, Evenson DP. Sperm chromatin structure assay (sca) parameters are related to fertilization, blastocyst development, and ongoing pregnancy in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2004;81:1289-95.
- 30- Larson-Cook KL, Brannian JD, Hansen KA, Kasperon KM, Aamold ET, Evenson DP. Relationship between the outcomes of assisted reproductive techniques and sperm DNA fragmentation as measured by the sperm chromatin structure assay. *Fertil Steril* 2003;80:895-902.
- 31- Benchaib M, Lornage J, Mazoyer C, Lejeune H, Salle B, Francois Guerin J. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation as a prognostic indicator of assisted reproductive technology outcome. *Fertil Steril* 2007;87:93-100.
- 32- Check JH, Graziano V, Cohen R, Krotec J, Check ML. Effect of an abnormal sperm chromatin structural assay (sca) on pregnancy outcome following (ivf) with icsi in previous ivf failures. *Arch Androl* 2005;51:121-4.

- 33-Evenson D, Wixon R. Meta-analysis of sperm DNA fragmentation using the sperm chromatin structure assay. *Reprod Biomed Online* 2006;12:466-72.
- 34-Zini A, Boman JM, Belzile E, Ciampi A. Sperm DNA damage is associated with an increased risk of pregnancy loss after ivf and icsi: Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2008;23:2663-8.
- 35-Collins JA, Barnhart KT, Schlegel PN. Do sperm DNA integrity tests predict pregnancy with in vitro fertilization? *Fertil Steril* 2008;89:823-31.
- 36-The clinical utility of sperm DNA integrity testing. *Fertil Steril* 2008;90:S178-80.
- 37-Devasagayam TP, Tilak JC, Boloor KK, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD. Free radicals and antioxidants in human health: Current status and future prospects. *J Assoc Physicians India* 2004;52:794-804.
- 38-Aitken RJ. Molecular mechanisms regulating human sperm function. *Mol Hum Reprod* 1997;3:169-73.
- 39-Agarwal A, Nallella KP, Allamaneni SS, Said TM. Role of antioxidants in treatment of male infertility: An overview of the literature. *Reprod Biomed Online* 2004;8:616-27.
- 40-Altman SA, Zastawny TH, Randers-Eichhorn L, Cacciuttolo MA, Akman SA, Dizdaroglu M, et al. Formation of DNA-protein cross-links in cultured mammalian cells upon treatment with iron ions. *Free Radic Biol Med* 1995;19:897-902.
- 41-Chiu SM, Xue LY, Friedman LR, Oleinick NL. Differential dependence on chromatin structure for copper and iron ion induction of DNA double-strand breaks. *Biochemistry* 1995;34:2653-61.
- 42-Dizdaroglu M. Oxidative damage to DNA in mammalian chromatin. *Mutat Res* 1992;275:331-42.
- 43-Chen SS, Chang LS, Wei YH. Oxidative damage to proteins and decrease of antioxidant capacity in patients with varicocele. *Free Radic Biol Med* 2001;30:1328-34.
- 44-Baker HW, Brindle J, Irvine DS, Aitken RJ. Protective effect of antioxidants on the impairment of sperm motility by activated polymorphonuclear leukocytes. *Fertil Steril* 1996;65:411-19.
- 45-Lewin A, Lavon H. The effect of coenzyme q10 on sperm motility and function. *Mol Aspects Med* 1997;18 Suppl:S213-9.
- 46-Suleiman SA, Ali ME, Zaki ZM, el-Malik EM, Nasr MA. Lipid peroxidation and human sperm motility: Protective role of vitamin e. *J Androl* 1996;17:530-7.
- 47-Comhaire FH, El Garem Y, Mahmoud A, Eertmans F, Schoonjans F. Combined conventional/antioxidant "Astaxanthin" Treatment for male infertility: A double blind, randomized trial. *Asian J Androl* 2005;7:257-62.
- 48-Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, Tesarik J. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *J Androl* 2005;26:349-53.
- 49-Gupta NP, Kumar R. Lycopene therapy in idiopathic male infertility--a preliminary report. *Int Urol Nephrol* 2002;34:369-72.
- 50-Tremellen K, Miari G, Froiland D, Thompson J. A randomised control trial examining the effect of an antioxidant (menevit) on pregnancy outcome during ivf-icsi treatment. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47:216-21.
- 51-Sakamoto Y, Ishikawa T, Kondo Y, Yamaguchi K, Fujisawa M. The assessment of oxidative stress in infertile patients with varicocele. *BJU Int* 2008;101:1547-52.
- 52-Talebi AR, Moein MR, Tabibnejad N, Ghasemzadeh J. Effect of varicocele on chromatin condensation and DNA integrity of ejaculated spermatozoa using cytochemical tests. *Andrologia* 2008;40:245-51.
- 53-Wu GJ, Chang FW, Lee SS, Cheng YY, Chen CH, Chen IC. Apoptosis-related phenotype of ejaculated spermatozoa in patients with varicocele. *Fertil Steril* 2008
- 54-Hargreave TB. Varicocele--a clinical enigma. *Br J Urol* 1993;72:401-8.
- 55-Kursh ED. What is the incidence of varicocele in a fertile population? *Fertil Steril* 1987;48:510-1.
- 56-Hendry WF, Sommerville IF, Hall RR, Pugh RC. Investigation and treatment of the subfertile male. *Br J Urol* 1973;45:684-92.
- 57-Cockett AT, Takiyara H, Cosentino MJ. The varicocele. *Fertil Steril* 1984;41:5-11.
- 58-Saypol DC, Howards SS, Turner TT, Miller ED, Jr. Influence of surgically induced varicocele on testicular blood flow, temperature, and histology in adult rats and dogs. *J Clin Invest* 1981;68:39-45.
- 59-Witt MA, Lipshultz LI. Varicocele: A progressive or static lesion? *Urology* 1993;42:541-3.
- 60-Gorelick JJ, Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril* 1993;59:613-6.
- 61-Russell JK. Varicocele in groups of fertile and subfertile males. *Br Med J* 1954;4873:1231-3.
- 62-Allamaneni SS, Naughton CK, Sharma RK, Thomas AJ, Jr., Agarwal A. Increased seminal reactive oxygen species levels in patients with varicoceles correlate with varicocele grade but not with testis size. *Fertil Steril* 2004;82:1684-6.
- 63-Chen SS, Huang WJ, Chang LS, Wei YH. Attenuation of oxidative stress after varicocelectomy in subfertile patients with varicocele. *J Urol* 2008;179:639-42.
- 64-Hurtado de Catalfo GE, Ranieri-Casilla A, Marra FA, de Alaniz MJ, Marra CA. Oxidative stress biomarkers and hormonal profile in human patients undergoing varicocelectomy. *Int J Androl* 2007;30:519-30.
- 65-Pasqualotto FF, Sundaram A, Sharma RK, Borges E, Jr., Pasqualotto EB, Agarwal A. Semen quality and oxidative stress scores in fertile and infertile patients with varicocele. *Fertil Steril* 2008;89:602-7.
- 66-Zini A, Blumenfeld A, Libman J, Willis J. Beneficial effect of microsurgical varicocelectomy on human sperm DNA integrity. *Hum Reprod* 2005;20:1018-21.
- 67-Report on varicocele and infertility. *Fertil Steril* 2008;90:S247-249.
- 68-Kim ED, Leibman BB, Grinblat DM, Lipshultz LI. Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure. *J Urol* 1999;162:737-40.
- 69-Lee JS, Park HJ, Seo JT. What is the indication of varicocelectomy in men with nonobstructive azoospermia? *Urology* 2007;69:352-5.
- 70-Matthews GJ, Matthews ED, Goldstein M. Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicocelectomy in men with azoospermia and severe oligoasthenospermia. *Fertil Steril* 1998;70:71-5.
- 71-Craft IL, Khalifa Y, Boulos A, Pelekanos M, Foster C, Tsigotis M. Factors influencing the outcome of in-vitro fertilization with percutaneous aspirated epididymal spermatozoa and intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men. *Hum Reprod* 1995;10:1791-4.

- 72-Sheykin YR, Ye Z, Menendez S, Liotta D, Veeck LL, Schlegel P. Controlled comparison of percutaneous and microsurgical sperm retrieval in men with obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1998;13:3086-9.
- 73-Chang HC, Hsieh JT, Liu SP, Law HS, Chen SY, Yang YS. Fertilization capability of frozen epididymal sperm for intracytoplasmic sperm injection. *J Formos Med Assoc* 1999;98:171-4.
- 74-Friedler S, Raziel A, Soffer Y, Strassburger D, Komarovsky D, Ron-El R. The outcome of intracytoplasmic injection of fresh and cryopreserved epididymal spermatozoa from patients with obstructive azoospermia--a comparative study. *Hum Reprod* 1998;13:1872-7.
- 75-Garrels KL, Zini AS, Casper RF, Meriano JS, Jarvi KA. Fresh and frozen epididymal sperm yield comparable pregnancy rates for intracytoplasmic sperm injection. *Arch Androl* 1998;41:159-65.
- 76-Wald M, Ross LS, Prins GS, Cieslak-Janzen J, Wolf G, Niederberger CS. Analysis of outcomes of cryopreserved surgically retrieved sperm for ivf/icsi. *J Androl* 2006;27:60-5.
- 77-Ravizzini P, Carizza C, Abdelmassih V, Abdelmassih S, Azevedo M, Abdelmassih R. Microdissection testicular sperm extraction and ivf-icsi outcome in nonobstructive azoospermia. *Andrologia* 2008;40:219-26.
- 78-Schlegel PN. Testicular sperm extraction: Microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999;14:131-5.
- 79-Donoso P, Tournaye H, Devroey P. Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. *Hum Reprod Update* 2007;13:539-49.
- 80-Tsujimura A, Miyagawa Y, Takao T, Takada S, Koga M, Takeyama M, et al. Salvage microdissection testicular sperm extraction after failed conventional testicular sperm extraction in patients with nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2006;175:1446-1449; discussion 1449.
- 81-Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, Dwosh J, Gnecco C. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: An artery and lymphatic sparing technique. *J Urol* 1992;148:1808-11.
- 82-Cayan S, Shavakhabov S, Kadioglu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: A meta-analysis to define the best technique. *J Androl* 2009;30:33-40.
- 83-Shu T, Taghechian S, Wang R. Initial experience with robot-assisted varicocelectomy. *Asian J Androl* 2008;10:146-8.

SEKONDER ABDOMİNAL GEBELİK

**Dr. Meltem Antalyalı, Dr. Evrim Erdemoglu, Dr. Mehmet Güney, Dr. Hilmi Baha Oral,
Dr. Gökhan Bayhan, Dr.Tamer Mungan**

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., Isparta

ÖZET

Amaç: Abdominal gebelik nadir bir ektopik gebelik türüdür.

Olgu sunumu: 32 yaşında gravida 5, parite 1, bize 28 haftalık gebelikte karın ağrısı ile başvurdu. Hastaya öncesinde anhidramnios nedeniyle misoprostol ile terminasyon planlanmış ve ilaç uygulaması yapılmıştı. Akut batın tespit edilen hastaya, cerrahi sırasında sekonder abdominal gebelik tanısı konuldu. Postoperatif komplikasyonlar gözlenmedi.

Sonuç: Biz bu vakada misoprostol uygulaması sonrası sekonder abdominal gebelikte karşılaşılabileceğini belirtiyoruz. Özellikle oligohidramnios, fetal malformasyonları olan ve gebelik ağrısı öyküsü olan vakalara önem verilmelidir.

Anahtar kelimeler: Abdominal gebelik, misoprostol

ABSTRACT

Aim: Abdominal pregnancy is rare seen ectopic pregnancy type.

Case report: A 32year old pregnant ,gravida 5, Para1 ; Prior to the intervention to the patient, due to the dense anhydramnios the termination had been planned with misoprostol and the application was done. At the time of the surgical operation seconder abdominal pregnancy determined at the patient. Postsurgical complication was not observed.

Conclusion: We are indicating at this case that, after the misoprostol application, seconder abdominal pregnancy can be observed. Special consideration should be given to the patients who have oligohidramnios, fetal malformations and the abdomen pains during the pregnancy.

Keys Words : Abdominal pregnancy, misoprostol

Giriş:

Abdominal gebelik nadir bir obstetrik acildir; ciddi morbidite ve mortaliteye sahiptir. Tüm gebeliklerin 10000 de 1'ini oluşturur (1). Abdominal gebelikler primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. Primer abdominal gebelik herhangi bir rüptür olmaksızın primer olarak gebeliğin peritoneal alana implantasyonudur. Sekonder abdominal gebelik ise gebelik mahsulünün tubal abort yada rüptür, daha az sıklıkla da uterus rüptür sonrası gelişen peritoneal alana implantasyonu sonucu oluşan gebeliktir (2). Primer ve sekonder abdominal gebelik ayırımında Studdiford'un kriterlerinden yararlanılır:

1-Normal bilateral tuba ve overler.

2-Uteroperitoneal fistül yokluğu.

3-Yalnız peritoneal yüzeyde yerleşmiş gebelik ve nidasyon bulguları (3) Bu kriterlere göre bizim vakamız sekonder abdominal gebeliktir. Biz bu vakada terminasyon amaçlı kullanılan misoprostolün nadir bir komplikasyonu olan sekonder abdominal gebeliği bildirip yönetimini irdeliyoruz.

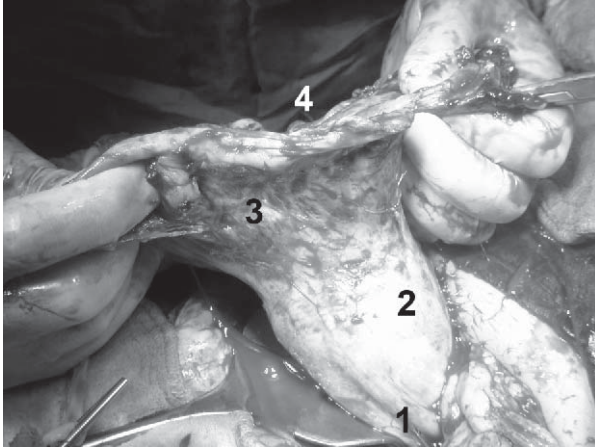
Olgu Sunumu:

Onuz iki yaşında, gravida 5, parite 1 (Sezeryan ile), abortus 3 hasta kliniğimize 28 haftalık gebelik ve akut batın ön tanısı ile yatırıldı. Hastanın öyküsünde 23 haftalık gebelik, anhidramnios PPRM ön tanısı ile yatışı mevcut idi. 23. gebelik haftasındaki muayenesinde serviks kapalı, amniotik sıvı

sızıntısı gözlemlendi ve nitrazin testi müspet olarak değerlendirilmiş ve laboratuvar tetkikleri normal olarak gözlenmişti. Yapılan fetal USG de anhidramnios olarak değerlendirildi. Hasta gebeliği hakkında bilgilendirildi, onam alındı ve sonrasında terminasyon kararı alındı. Hastaya 1 oral, 6 saat ara ile vaginal misoprostol 200 mg (Toplam 1000mg) 6 gün boyunca uygulandı. Hasta sonrasında abortus gerçekleşmemesi üzerine kendi isteği ile taburcu oldu. Hasta durumu ve oluşabilecek komplikasyonlar hakkında bilgilendirildi.

Sonrasında hasta 28 haftalık gebelik ve akut batın ile bize başvurdu. Hastada bulantı, kusma, titreme ve özellikle batın alt kadranda olmak üzere yaygın karın ağrısı mevcut idi. Yapılan muayenesinde collum hareketleri ağrılı, tüm karında defans ve rebound gözlemlendi. USG de fetal kardiyak aktivite mevcut, douglasda yaygın maye gözlemlendi. Laboratuvar tetkiklerinde Beyaz küresi ; 23200 /microlitre , Hg:10.0 g/dl ,Htc:23.2% , AST: 20U/L , ALT: 8U/L olarak gözlemlendi. Bu bulgular ile hasta 28 haftalık gebelik ve akut batın olarak kabul edilip operasyona alındı. Eski kesi yerinden pfannesteil ile batına girildi. Gözleminde batında 500 cc hemorajik vasıfta sıvı, uterus fundus duvarından fetusun dışarı çıkıp intrabdominal yerleşimi fark edildi. Plasenta uterus fundusunda gözlemlendi. Uterus 14 haftalık gebelik cesametindeydi. Bilateral over ve tubalar doğaldı (Resim 1).

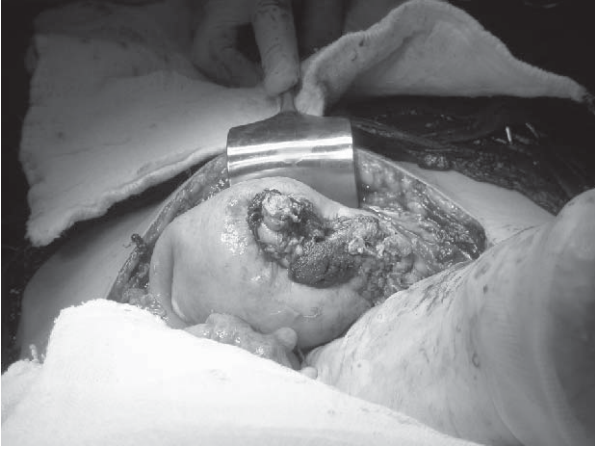
Resim 1.



1.Round Ligamenti 2.Uterus 3.Plasenta 4.Fetus ve ekleri

Operasyonda bebek ayak ekstansiyonu ile birinci dakika 3 APGAR, beşinci dakika 6 APGAR ile 1000 gr canlı kız bebek doğurtuldu. Plasenta ve ekleri uterus fundusundan bipolar damar mühürleme cihazı ile (Ligasure Atlas, Typo) rezeke edildi. Uterus 1.0 vicry ile primer onarıldı. (Resim 2).

Resim 2.



1 adet hemovak dren yerleştirildi. Hastaya peroperatif 4 ünite eritrosit suspansiyonu verildi. Postoperatif takiplerinde ek problem olmayan hasta 10. gününde şifa ile taburcu edildi. Bebek yenidoğan ünitesinde değerlendirildiğinde Potter sendromu (ektremite deformiteleri, yüz anomalileri ve akciğer maturasyon problemleri) ile uyumlu idi (Resim 3), 10. günde respiratuar problemler nedeniyle exitusu gerçekleşti.

Tartışma

Ektopik gebeliklerin %1.3 ü abdominal kavitede lokalize olur. Tanımlayabilmek için klinik, ultrasonografik, histopatolojik ve muayene bulgularını kombine etmek gerekir. Studdiford'un kriterleri:

1-Normal bilateral tuba ve overler,

Resim 3.



2-Uteroperitoneal fistul yokluğu,

3-Yalnız peritoneal yüzeyde yerleşmiş gebelik ve nidasyon bulguları (3).

Studdiford kriterlerine göre bizim vakamız sekonder abdominal gebeliktir. Uterus fundus yerleşimli plasenta ve gebelik abdominal kavitede gözlenmekteydi.

Ektopik gebeliklerde önemli risk faktörü; geçirilmiş ektopik gebelik öyküsü, medikal veya cerrahi tedavisi yer almaktadır(4). Sekonder abdominal gebelikler uterin fistulasyona neden olan travmatik uterin perforasyonların komplikasyonları olabilir (5). Hastamızın infertil olmaması, literatürde abdominal gebeliklerin genellikle infertil hastalarda görülmesi ile zıtlık oluşturmaktadır. Kontraseptif kullanımı minipil gibi ve RİA kullanımı abdominal gebelik için risk faktörüdür(6). Bizim hastamızın öyküsünde yukarıda bahsedilen durum yok fakat abort amaçlı oral ve vaginal misoprostol kullanım öyküsü var. Bizim hipotesimiz misoprostol uygulaması sonrası abort gerçekleşmiyor ise sekonder abdominal gebelik durumuna neden olabilir.

Ekstrauterin gebeliklerin %10 ila %25 canlı doğar (7). Bu canlı doğanların %20 ila %40 da malformasyon olur ve sadece %50 si 1 haftadan uzun yaşar (8,10). E.Gomez ve Ark yayınladığı vakada 14 haftalık iken abdominal gebelik olarak saptanıp 32 haftada laparotomi ile doğumu gerçekleştirilen ve canlı sağlıklı yenidoğan bildirilmiştir (9). J.Zhang ve ark yayınlanan vakada abdominal gebelik full terme ulaşmış, bundada en önemli faktörlerden birinde uterus fundus yerleşimli plasenta olması belirtilmektedir (5). Abdominal gebeliklerde perinatal canlılık plasenta uterus dış yüzüne yerleşmiş olanlarda daha iyidir. Bazı çalışmalarda plasenta uterus yüzeyi dışında mesenter, omentum, bağırsak viseral peritonu gibi yerlere yerleşmiş ise tedavinin agresif olması ve gebeliğin bir an önce termine edilmesi gerektiğinden bahsedilmektedir (11). Bizim vakamızda plasenta uterus fundus yerleşimliydi ve yenidoğan 10 gün yaşamıştır.

Allibone ve ark yayınlarında ultrasonografi abdominal gebelikleri tanımlamakta %50 den %90 varan oranlarda hata verebilmektedir. Abdominal gebelikleri tanımda en uygun zaman 1. trimester sonu ve 2. trimester başı olarak belirtilmektedir(12). Yüksek çözünürlüklü USG ve MR rağmen çoğu merkezde abdominal gebeliklerin ciddi bir oranı doğum anında tespit edilmektedir (5,10). Bizim vakamızda yapılan cerrahi esnasında intraabdominal gebelik saptandı .

Maternal mortalite diğer ektopik gebeliklere göre 7.7 kat artmıştır (13). Bundandırki aktif ve uygun cerrahi girişim mortalite açısından önemlidir. Abdominal gebeliklerde fetus ve ekleri peritoneal kaviteden çok dikkatli bir şekilde kaldırılmalıdır (14). Bizim vakamızda fetus ve plasenta tam

olarak çıkarılmıştır. Maternal mortalite açısından önemli bir diğer durum gestasyonel haftadır. Büyük fetuslarda (23 haftadan sonra) morbitide ve mortaliteyi azaltmak amaçlı bırakılan plasental doku miktarı fazla olabilir (15). Bizim olgumuzda plasenta uterus fundusdan ligasure ile tamamen rezeke edilmiştir.

Sonuç olarak abdominal gebelik tanınması zor bir durumdur. Bizim vakamızda misoprostol uygulaması sonrası sekonder abdominal gebelik oluşmuştur. Abdominal gebeliklerin yönetiminde gestasyonel hafta büyük önem arz etmektedir. Abdominal gebelikler maternal mortalitenin ve morbititenin yüksek olduğu durumlardır. Diagnostik zorluklarına karşılık, sonuçlarının ölümcül olabilmesi nedeniyle olgumuzu literatür eşliğinde değerlendirdik.

KAYNAKLAR

- 1- Jazayeri A ,Davs TA,Contreras DN.Diagnosis and management of abdominal pregnancy.A case report J Reprod Med 2002;47(12):1047-9
- 2- Dower RW,Powell MC. Management of a primary abdominal pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1995;172:1603-4
- 3- Studdiford WE.Primary peritoneal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1942;44:487-4913
- 4- Dialini V,Levine D:Ectopic pregnancy:a review.Ultrasound Q2004;20:105-117
- 5- Jianping Z,Fen L,Qiu S.Full term Abdominal pregnancy:A case report and review of the literature.Gynecol Obstet Invest2008;65:139-141
- 6- Mouse HA,Thung J.Omental pregnancy in a woman taking progesterone-only pill.Acta Obstet Gynecol Scand2001;80:1139-1140
- 7- Tan KL,Wee JH.The paediatric aspects of advanced abdominal pregnancy.J Obstet Gynaecol Br Commonw 1969;76:1021
- 8- Ombelet W,Vandermerwe JV, Van Assche FA.Advanced extrauterine pregnancy:description of 38 cases with literature survey. Obstet Gynecol Surv 1988;43:386-97
- 9- Gomez E, Vergara L, Weber C, Wong A, Sepulveda W. Successful expectant management of an abdominal pregnancy diagnosed at 14 weeks. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine 2008;21(12):917-920
- 10- Ramachandran K, Kirk P. Massive hemorrhage in a previously undiagnosed abdominal pregnancy presenting for elective Cesarean delivery. Can J Anaesth 2004;51:57-61
- 11- Dobinsky TJ, Guerra F, Gormaz G, Maklad N, Fetal survival in abdominal pregnancy: a review of 11 cases. J Clin Ultrasound 196;24:513-525
- 12- Allibone GW, Fagan CJ, Poster SC. The sonographic features of intra-abdominal pregnancy. J Clin Ultrasound 1981;9:383-7
- 13- Atrash HK, Frider A, Hogue CJ. Abdominal pregnancy in the United States : Frequent and maternal mortality. Obstet Gynecol 1987;69:333-337
- 14- Yermez E, Teker İ. Primer abdominal gebelik . Olgu sunumu. T Klin J Gynecol Obst 2001;11:347-8
- 15- Opare Addo HS, Deaganus S. Advanced Abdominal pregnancy: a study of 13 consecutive cases seen in 1993 and 1994 at Komfo Anokye Teaching Hospital . Clin Exp Obstet Gynecol. 2000;27(2):83-4

TUBO OVARIAN APSELERİN ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNE YANITI

Results of Antibiotic Treatment in Tuboovarian Abscess

Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. Zeliha Ekmekçi, Dr. Cemal Atalay

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Tuboovarian abseler pelvik inflamatuvar hastalıkların en önemli komplikasyonudur. Abselerin klasik tedavisi drenaj ve antibiyotik tedavisi olmakla birlikte sunulan çalışmada hastalara öncelikle parenteral, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanarak 48-72 saat izlenmiş, durumunda iyileşme olmayan hastalarda cerrahi drenaj uygulanmıştır. Verilerin retrospektif olarak analizi hastaların % 79.5 unda cerrahi drenajın gerektiğini göstermektedir. Yine yüksek beyaz küre ve abse çapıda cerrahi drenajı gerektiren diğer nedenler olarak ortaya çıkmıştır.

Anahtar Kelimeler : PID, Tubo Ovarian Abse, Antibiyotik

ABSTRACT

Tuboovarian abscess is the most serious complication of pelvic inflammatory disease. Even if the drainage of the abscess and administration of the antibiotics is the routinely used treatment we treated the patients with a prolonged course of intravenous broad spectrum antibiotics and closely monitored until symptoms have resolved and assessed the size of the abscess ultrasonographically. We retrospectively analyzed the medical records of 39 patients to find how many of the patients needed to be performed surgical drainage. We found that in 79.5 % of the patients parenteral antibiotic treatment were not enough to treat the patients and high white blood cell count and size of the abscess were the indicators for surgical therapy.

Key Words : PID, Tubo Ovarian Abscess, Antibiotics

Tubo ovarian abseler (TOA) pelvik enflamatuvar hastalıkların en ciddi komplikasyonu olarak kabul edilmektedir. Günümüzde tubo ovarian abselerin ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleriyle tanısı kolayca konulabilmektedir.

Tubo ovarian abselerin kesin tedavilerinin cerrahi drenaj ve antibiyotik tedavisi olduğu bilinmekle birlikte son yıllarda öncelikle drenaj yapılmaksızın geniş spektrumlu antibiyotiklerle (anaerobik+aerobik) parenteral tedavi denenmektedir. Tedaviye alınan hasta yakından izlenmekte 48-72 saat içerisinde cevap alınamayan hastalarda laparotomi, laparoskopi veya ultrasonografi, tomografi görüntülemesi rehberliğinde drenaj yada uygun hastalarda enfekte dokuların çıkartılması yoluna gidilmektedir. Ancak bazı bilim adamlarının daha baştan antibiyotik tedavisinin yeterli olmadığını ve cerrahi tedavinin şart olduğunu kabul etmektedir (1-3). Mevcut çalışmanın amacı kliniğimizde tubo ovarian abselerde parenteral antibiyotik tedavisinin cerrahi tedaviyi ne oranda engelleyebildiğini ortaya koymaktır.

MATERYAL METOD

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2005-2007 yılları arasında Kadın ve Doğum Kliniğinde Tubo Ovarian Apse tanılı 39 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışma retrospektif bir çalışma olup Tubo Ovarian Apse tanısı almış hastaların dosyaları incelenmiş, buna göre veriler elde edilmiştir. Tubo Ovarian Apse tanısı için klinik ve fizik muayene bulgularına ek olarak ultrasonografide 3 cm ve daha büyük olan kompleks yapıda kistik solid adneksial yapı ya da operasyon uygulanan vakalarda postoperatif histopatoloji sonucu dikkate alınmıştır.

Antibiyotik tedavisi olarak hastalara Klindamisin + Gentamisi tedavi kombinasyonu başlanmıştır. Tubo ovarian apse nedeniyle operasyon uygulanan olgular, antibiyotik tedavisine yanıtız olarak kabul edilmiştir.

Operasyon uygulanmayan vakalarda tedaviye yanıt, klinik durumun düzelmesi fizik muayene bulgularının gerilemesi, beyaz küre değerlerinin normal sınırlara gerilemesi ve ultrasonografide görülen kitle lezyonunun küçülmesi olarak kabul edilmiştir.

Çalışmada iki grubun istatistiksel olarak karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlam için $p < 0,05$ değeri belirlenmiştir. İstatistiksel analizler SSPS 7,5 programında yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 39 hastanın yaşları 18 ile 47 yaşları arasında olup ortalama yaş 32,9 olarak tespit edildi. Hastaların 36 tanesi (% 92,3) ev hanımı olduğu, yine 39 hastadan 28 tanesinin (%71,8) evli olduğu, 11 tanesinin (%28,2) eşinin olmadığı anlaşılmıştır. Hastaların ilk cinsel ilişki yaşına bakıldığında, veri elde edilebilen 37 hastanın ortalama yaşlarının 19,1 yaş olduğunun belirlendi. Hastaların 19 tanesinde (% 51,3) 20 yaş altı cinsel ilişki öyküsünün bulunduğu saptanmıştır. Hastaların ilk menstruasyon yaşı ortalamasının 12,9 yaş olduğu tespit edildi. 38 hastadan 34 tanesinin (% 89,4), pelvik muayenede, multipar olduğu saptanmış, hastalardan sadece 4 tanesinin (%10,6), nullipar olduğu görülmüştür.

Hastaların menstruasyon siklus düzenleri ile ilgili olarak, verisi alınan 39 hastadan 27 tanesinin (%69,2) menstruasyon sikluslarının düzenli, 12 tanesinin (%30,8)

düzensiz olduğu tespit edildi. Hastaların Menstruasyon siklus düzenleriyle antibiyoterapiye yanıtı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır(ki-kare testi, $p > 0,05$).

Hastaların korunma yöntemleri gözden geçirildiğinde, verisi alınan 39 hastadan 22 tanesinin (%56,4) rahim içi araç kullandığı, 12 tanesinin (% 30,8) etkin korunma yönteminin bulunmadığı, 3 tanesinin (%7,7) kondom kullandığı, 1 tanesinin (%2,6) doğum kontrol hapı kullandığı, 1 tanesinin (% 2,6) geçmişte tüp ligasyonu yaptırdığı tespit edilmiştir. Rahim içi araç bulunan 22 vakadan 18 tanesinde (%81,8) başlanan antibiyotik tedavisine yanıt alınamayarak cerrahi operasyon uygulanmış 4 tanesinde (%18,2) ise antibiyotik tedavisine yanıt alınmıştır. Yine korunma yöntemi olmayan 12 vakadan 10 tanesinde (%83,3) antibiyotik tedavisine yanıt alınamayarak cerrahi operasyon uygulanmış, vakalardan 2 tanesinde (%16,7) ise antibiyotik tedavisine yanıt alınmıştır

Hastalarda mevcut hastalık öyküsüne bakıldığında 39 hastadan 30 tanesinde (%76,9) herhangi bir hastalık bulunmadığı tespit edildi. Hastalardan 1 tanesinde (%2,6) migren, 1 tanesinde (%2,6) epilepsi, 1 tanesinde (%2,6) Multipl Skleroz, 3 tanesinde (%7,7) guatr, 3 tanesinde (%7,7) Mitral valv prolapsusu tespit edilmiştir. Çalışmamızda hastaların mevcut hastalık öyküsüyle hastanede yatış süreleri ilişkilendirildiğinde, anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p > 0,05$). Hastalarda geçirilmiş hastalık öyküsüne bakıldığında 14 tanesinde (%35,8) geçirilmiş operasyon mevcut olup bunların 13 tanesinin (%92,8) batın içi operasyonlar (kolesistektomi, appendektomi, over kistektomi, sezeryan gibi) olduğu tespit edildi. Batın içi operasyon geçirmiş olguların da 11 tanesi (%78,5) daha önce tubo ovarian apse tanısıyla opere edilmiş hastalardı.

Hastaların geçirilmiş Pelvik İnflamatuvar Hastalık öykülerine bakıldığında 39 hastadan elde edilen verilerde geçirilmiş Pelvik İnflamatuvar Hastalık öyküsüne rastlanmadı. Hastaların başvuru şikâyetlerine bakıldığında 39 hastadan 35 tanesinin (%89,7) karın ağrısı ile , diğer 4 tanesinin (%10,3) ise kasık ağrısı, bulantı ve kusma ile başvurduğu tespit edildi. Hastaların hastanede yatış süreleri incelendiğinde, 740 gün arasında değiştiği görüldü. Ortalama yatış süresi 10,6 gün olarak hesaplandı. 15 gün üzeri yatış günü mevcut olan hastalarda yara yeri enfeksiyonu, apse kültürlerinde üreme olması nedeniyle ek antibiyotik tedavi kullanımı ve bu nedenle hastanede yatış sürelerinin uzaması mevcuttu. 10 gün üzeri yatış süresi olan 12 (%30,7) hasta tespit edildi.

Hastalar fizik muayene bulguları açısından incelendiğinde hastaların hepsinde pelvik muayenede hassasiyet ve lökore saptandı. Hastalardan vajinal kanama şikâyetiyle başvuran yoktu. Adnekslerde muayene ile ele gelen kitle, 38 hastadan sadece 8 tanesinde (%21,1) palpe edildi. Hastaların antibiyotik tedaviye cevabı yönünden bir değerlendirme yapıldığında, opere edilen 30 tane hastadan 23 tanesinde

(%76,7) pelvik muayenede adneksiyal alanda kitle tespit edilemedi. Hâlbuki hastaların hepsinde yapılan transvaginal ultrasonografi ile kitle tespit edilmişti. Hastaların antibiyotik tedavisine yanıtı ile pelvik muayenede adneksiyel alanda kitle palpe edilmesi ilişkilendirildiğinde anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

39 vakadan 6 tanesinin (%15,3) yatış ateşi 38°C üzerinde bulunmuştur. Yatışta ölçülen en yüksek ateşin $38,6^{\circ}\text{C}$ olduğu saptanmıştır. Hospitalizasyon süresince ölçülen ateş aralığı, $37,440,1^{\circ}\text{C}$ derece arasında değişmektedir. Ortalama ölçülen ateş değeri $37,8^{\circ}\text{C}$ derece olarak bulunmuştur. Hastaların hospitalizasyon süresince 38°C derece ve üzeri ölçülen ateş sayısı, ölçülen yüksek ateş sayısı 15 tane hastada (%38,5) mevcuttu.

39 vakadan 7 tanesinin (%17,9) yapılan kültürlerinde üreme saptanmış ve buna yönelik ek olarak antibiogram sonucuna göre antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Bu 7 vakadan 4 (%57,1) tanesinin idrar kültüründe de E.Coli üremiş olup hastaların aldığı antibiyoterapiye duyarlı idi.

39 hastanın tamamında, yapılan ultrasonografide apseye ait kitle lezyonu tespit edilmiştir. Kitle boyları 312 cm arasında değişmekle birlikte ortalama değeri 5,7 cm olarak tespit edilmiştir. Kitle enlerine bakıldığında 4,5-9 cm arasında değişmekle birlikte ortalama 4,48 cm olarak tespit edilmiştir. Yine 39 vakadan 23 tanesinde (% 58,9) abse sağ tarafta, 15 tanesinde (% 38,4) kitle sol tarafta, 1 tanesinde (%2,6) bilateral abse olduğu tespit edilmiştir.

39 vakanın yatış beyaz küre değerleri incelendiğinde 31 tanesinde (%79,4) beyaz küre değeri 11.000/ mm³ üzerinde olarak bulunmuştur (çalışmada lökositoz olarak 11.000/mm³ üzeri kabul edildi) 8 vakada (%20,5) normal sınırlarda seyretmiştir. Yatış beyaz küre değerleri 5800 34500/mm³ aralığındadır. Hastaların yatış beyaz küreleriyle antibiyotik tedavisine yanıtı değerlendirildiğinde, antibiyotik tedavisine yanıt alınamayarak opere edilen grubun ortalama yatış beyaz küresi 16 619/mm³, antibiyotik tedavisine yanıt alınan grubun ortalama beyaz küresi 11 650/mm³ olarak bulunmuştur. Ayrıca hastaların yatış beyaz küreleriyle antibiyotik tedavisine yanıt vermeleri ilişkilendirildiğinde, beyaz küre yüksekliğiyle antibiyotik tedavisine yanıt olmaması arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p < 0,05$).

39 vakadan 35 (% 94,9) tanesinde yatış itibariyle Klindamisin + Gentamisin tedavisi başlandı. Ancak bu hastaların 9 tanesinde (%27,2) tedaviye yanıt alınmadığı düşünülerek 2. gün Penisilin türevi bir antibiyotik olan Duocid tedaviye eklendi. Ancak bu 9 hastanın 7 tanesinde (%77,7) antibiyotik tedavisine yanıt alınamayarak operasyon uygulandı. Sadece Klindamisin + Gentamisin tedavisi alan hastaların sayısı, 24 tane (% 61,5) olup bunlardan 19 tanesinde (%79,1) antibiyotik tedavisine yanıt alınamayarak operasyon uygulandı.

39 vakadan 1 tanesinde (%2,6), Klindamisin ve Gentamisin allerjisi olması nedeniyle, Tavanic + Flagyl tedavisi uygulanmış, ancak hasta 3. günde operasyona alınmış, hastaya unilateral salpingo-ooferektomi yapılmış, postop 7. günde taburcu edilmiştir. 39 vaka göz önüne alındığında, hastalardan 8 tanesi (%20,5), antibiyotik tedavisine yanıt vermiş, 31 hastada da (%79,5) antibiyotik tedavisine cevap vermediği için operasyon uygulanmıştır.

Operasyon uygulanan hastaların yaklaşık %60'ında unilateral salpingo-ooferektomi, %20'sinde total abdominal histerektomi + bilateral salpingo-ooferektomi, %7'sinde sadece apse drenajı, geri kalan %13'ünde unilateral salpingo-ooferektomi + apse drenajına ek olarak barsak operasyonu yapılmıştır. Verilen antibiyoterapiyle cerrahi işlem arasında ilişkilendirme yapılmak istendiğinde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Tubo ovarian apseli olgularda yüzde olarak nitelikli bir çoğunluğun rahim içi araç kullanması ve rahim içi araç kullanan olgularda yine yüzde olarak nitelikli bir çoğunluğun antibiyotik tedavisine yanıt vermeyerek operasyon uygulanması, rahim içi aracın Tubo Ovarian Apse etyolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca bu hastaların çoğunun antibiyotik tedavisine yanıt vermeyerek operasyona alınmasında rahim içi aracın Tubo Ovarian Apse'nin hastalık şiddetini artırdığı ve seyrini hızlandırdığı düşünülebilir. Yaptığımız çalışmada, rahim içi araç kullanan Tubo Ovarian Apse'li olgularla antibiyotik tedavisine yanıt vermeme ve operasyona alınma öyküsü arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Bu nedenle fertil dönemdeki kadınların çocuk sahibi olma isteği olanlarda rahim içi araç yerini başka bir kontreseptif yönteme yönlendirilmesi düşünülebilir.

Akyol ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Tubo ovarian apseli olgularda, rahim içi araç kullananların yüzdesi %33,3 olarak tespit edilmiştir (4). İsrail'de yapılan başka bir çalışmada ise rahim içi araç kullanımı ile tubo ovarian apse oluşumu arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (5). Rahim içi araç kullanımıyla tubo ovarian apse arasında anlamlı fark saptanıp saptanmaması, farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesinin somut vakalarda çalışmaların yapıldığı ülkeler arasında kültür farklılığına ve buna bağlı olarak rahim içi aracın söz konusu toplumda doğum kontrol yöntemi olarak genel kabul görüp görmemesiyle alakalı husus olduğu şeklinde değerlendirilebilir. Yine rahim içi araç bulunan grup, antibiyotik tedavisine yanıt açısından ilişkilendirildiğinde rahim içi araç kullanan vakaların antibiyotik tedavisine yanıtının daha az olduğu, cerrahi gereksinim doğduğu şekilde olup rahim içi araç kullanımı ile tedaviye yanıtın olmaması arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). Bunun nedeni, rahim içi araç kullanımının tubo ovarian apse nin şiddetini arttırması olabilir. Abbuhl ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmaya göre tüp ligasyonu olan vakalarda pelvik inflamatuvar hastalığın ve

dolayısıyla tubo ovarian apsenin daha hafif seyrettiği belirtilmiştir (6). Yaptığımız çalışmada sadece 1 tane (%2,6) olguda, tüp ligasyon öyküsü mevcuttur ve bu hastada antibiyotik tedavisine yanıt alınamayarak operasyon uygulanmıştır. Elimizdeki tüp ligasyonu olan vaka sayısının yetersiz olması nedeniyle yorum yapmak mümkün değildir. Tüp ligasyonu olan vaka sayısının az olmasında Türk toplumunda çok kabul gören bir korunma yöntemi olmamasının payı büyüktür.

Tubo ovarian apseli olgularda geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalık öyküsüne hiç rastlanmamış olması, bu olguların daha önce asemptomatik ataklar geçirdiğini ve bu nedenle de tedavi almadıklarını ve bununla başka bir yatkınlık nedeni olacağı düşünülmelidir. Apse gelişiminde sorumlu mikroorganizmaların daha invaziv suşlarıyla ilişkili olabilir.

Ateş ve beyaz küre değer yüksekliği, tubo ovarian apse de spesifik bulgular değildir. Yaptığımız çalışmada hastaların yatışları sırasındaki ilk beyaz küre değerleriyle antibiyotik tedavisine yanıt vermemeleri ve operasyona alınmaları arasındaki ilişki anlamlı olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$). Ölçülen ateş değerleriyle antibiyotik tedavisine yanıt verip vermeme arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p>0,05$).

Hastaların antibiyotik tedavisine yanıt vermesi incelendiğinde yüzde olarak nitelikli bir çoğunluğunda (%94,9) literatürde önerilen tedavi rejimine uygun olarak klindamisin + gentamisin tedavileri uygulanmıştır. Yine bu hastaların yüzde olarak nitelikli bir çoğunluğunda (%79,5) antibiyotik tedavisine yanıt alınamayarak cerrahi tedavi uygulanmıştır. Literatürdeki yapılan çalışmalarda bu oran %75 civarındadır (7). Bizim çalışmamızda farklı sonuç alınmasının nedeni Tubo Ovarian Apse görülme sıklığı düşük olduğundan çalışma grubunun az sayıda kişiden oluşması veya hastaların hastaneye başvuru süresinin geç olmasıyla alakalı olabilir.

Hastalarda geçirilmiş operasyon öyküsüne bakıldığında 39 hastadan 14 tanesinin (%35,8) geçirilmiş operasyon mevcut olup geçirilmiş operasyonların 13 tanesi (%92,8) batın içi geçirilmiş operasyonlar olduğu tespit edilmiştir. Batın içi operasyon geçirmiş olguların da 11 tanesi (%78,5) Tubo Ovarian Apse tanısıyla daha önce opere edilmiş hastalardı. Ancak bizim çalışmamızda karın içi operasyon geçiren vakaların antibiyotik tedavisine yanıt alınamayarak operasyona alınması arasında yapılan ilişkilendirme, anlamlı olarak saptanmadı ($p>0,05$). Literatürde bu konuya ilişkin bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Hastaların geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalık öykülerine bakıldığında 39 hastadan elde edilen verilerde geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalık öyküsüne rastlanmadı. Her ne kadar tubo ovarian apse, pelvik inflamatuvar hastalığın bir komplikasyonu gibi belirtile de (4) kliniğimizde yapılan çalışmada böyle bir sonuca rastlanmadı.

Yine Akyol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çalışmaya alınan 21 hastadan 3 tanesinde geçirilmiş pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü mevcuttu (2). Elde edilen verilerde geçirilmiş Pelvik İnflamatuvar Hastalık öyküsüne rastlanmamasının nedeni, hastaların Pelvik İnflamatuvar Hastalığın semptomlarını önemsememesi, hastalık ilerledikten sonra sağlık kurumuna başvurmaları ya da daha önceden geçirilen enfeksiyonların farkına varamamaları olarak düşünülebilir. 33 hastadan elde edilen verilerde herhangi bir eş enfeksiyon öyküsüne rastlanmadı.

Hastaların hastanede yatış süreleri incelendiğinde, 740 gün arasında değiştiği görüldü. Ortalama yatış süresi 10,6 gün olarak hesaplandı. 15 gün üzeri yatış günü mevcut olan hastalarda yara yeri enfeksiyonu, apse kültürlerinde üreme olması nedeniyle ek antibiyotik tedavi kullanımı ve bu nedenle hastanede yatış sürelerinin uzaması mevcuttu. 10 gün üzeri yatış süresi olan 12 (%30,7) hasta tespit edildi. Yeniel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 10 gün üzeri yatış süresi olan hasta sayısı %51,4 olarak tespit edilmiştir (33). Kliniğimizde yapılan çalışmada hastaların operasyon yüzdesi % 79,5 olmakla birlikte hastanede yatış sürelerinin ortalamasının düşük olması hastaların zamanında operasyona alındıkları ve komplikasyon gelişmesinin önlendiği şeklinde düşünülebilir.

39 vakanın yatış beyaz küre değerleri incelendiğinde 31 tanesinde(%79,4) beyaz küre değeri 11,000/ mm³ üzerinde olarak bulunmuştur. 8 vakada (%20,5) normal sınırlarda seyretmiştir. Hastaların yatış beyaz küreleriyle antibiyotik tedavisine yanıtı değerlendirildiğinde, antibiyotik tedavisine yanıt alınamayarak opere edilen grubun ortalama yatış beyaz küresi 16619/mm³, antibiyotik tedavisine yanıt alınan grubun ortalama beyaz küresi 11650/mm³ olarak bulunmuştur. Ayrıca hastaların yatış beyaz küreleriyle antibiyotik tedavisine yanıt vermeleri ilişkilendirildiğinde, beyaz küre yüksekliğiyle antibiyotik tedavisine yanıt olmaması arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p< 0,05). Beyaz küre sayısına bakılarak daha başlangıçta hastanın gidişatı hakkında fikir yürütülebileceği görülmüştür.

39 vakadan 35 (% 94,9) tanesinde yatış itibarıyla Klindamisin + Gentamisin tedavisi başlandı. Ancak bu hastaların 9 tanesinde (%27,2) tedaviye yanıt alınamadığı düşünülerek 2. gün Penisilin türevi bir antibiyotik olan Duocid tedaviye eklenmiştir. Bu 9 hastanın 7 tanesinde (%77,7) antibiyotik tedavisine yanıt alınamayarak operasyon uygulandı. Sadece Klindamisin + Gentamisin tedavisi alan hastaların sayısı, 24 tane (%61,5) olup bunlardan 19 tanesinde (%79,1) antibiyotik tedavisine yanıt alınamayarak operasyon uygulanmıştır. Landers ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, klindamisin + gentamisin tedavisinin başarı oranı %70 olarak bulunmuş ve çalışmanın sonunda Tubo Ovarian Apse olgularının %75'nin antibiyotik tedavisine yanıt verdiği tespit edilmiştir (8). Yine Akyol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, cerrahi tedavinin tubo ovarian apse olgularının % 28,5'inde

uygulanmış, hastaların %71,4'ünde antibiyotik tedavisine (klindamisin + gentamisin) yanıt alınmıştır. Yeniel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, operasyon gerektiren Tubo Ovarian Apse olgularının oranının %57,5 olduğunu tespit etmişlerdir (4).

Hastalar fizik muayene bulguları açısından incelendiğinde 38 hastadan elde edilen verilerde hastaların tümünde pelvik muayenede hassasiyet ve lökore saptandı. Hastalarda vajinal kanama şikâyetiyle başvuran yoktu. Adnekslerde muayene ile ele gelen kitle, 38 hastadan sadece 8 tanesinde (%21,1) palpe edildi. Hastaların antibiyotik tedaviye cevabı yönünden bir değerlendirme yapıldığında, opere edilen 30 tane hastadan 23 tanesinde (% 76,7) pelvik muayenede adneksiyal alanda kitle tespit edilemedi. Hâlbuki hastaların hepsinde yapılan transvaginal ultrasonografi ile kitle tespit edildi. Hastaların antibiyotik tedaviye yanıtı ile pelvik muayenede adneksiyel alanda kitle palpe edilmesi ilişkilendirildiğinde anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05). Denilebilir ki tanıda altın standart, yapılacak transvaginal ultrasonografidir.

38 hastadan 34 tanesinin (% 89,4), pelvik muayenede, multipar olduğu saptanmış, hastalardan sadece 4 tanesinin (%10,6), nulipar olduğu görülmüştür, literatürde tubo ovarian apse olgularının nulipar olma oranının %2550 arasında olduğu belirtilmektedir (3). Akyol ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada nulipar hasta oranı %14 olarak belirtilmektedir (4). Bu farklılığın nedeninin Türk toplumunda düşük sosyo-ekonomik çevrelerin korunma yöntemlerine sıcak bakmaması olduğu düşünülebilir.

39 vakadan 6 tanesinin (%15,3) yatış ateşi 38 derecenin üzerinde bulunmuştur. Ortalama ölçülen ateş değeri 37,8 derece olarak bulunmuştur. Hastaların hospitalizasyon süresince 38 derece ve üzeri ölçülen ateş sayısı, ölçülen yüksek ateş sayısı 15 tane hastada (% 38,5) mevcuttu. Özgür Yeniel ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 37,5 derece üzeri yüksek ateş kabul edilerek, 33 Tubo Ovarian Apse'li vakadan 12 tanesinde (%36,3) yüksek ateş saptanmıştır (7). Bizim yaptığımız çalışmada hastaların yatışta ölçülen ilk ateş değeri ve yatışı boyunca ölçülen yüksek ateş sayısı ile antibiyotik tedavisine yanıtı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

39 hastanın tamamında, yapılan ultrasonografide apseye ait kitle tespit edilmiştir. Kitlelerin ortalama boyutu 5,7 x 4,48 cm olarak tespit edilmiştir. 23 vakada (% 58,9) absenin sağ tarafta, 15 tanesinde (% 38,4) sol tarafta, 1 vakadaysa (%2,6) bilateral olduğu tespit edilmiştir. Literatürde Tubo Ovarian Apseler 8 cm'den büyük olduğu takdirde antibiyotik tedavisine verdiği yanıtın azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (3). Bizim çalışmamızda operasyon grubunda kitlelerin daha büyük olduğu saptanmıştır.

Yeniell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Tubo Ovarian Apse tanısı konulan hastaların % 47,5'inin 20 yaş altı cinsel ilişki öyküsünün bulunduğu saptanmıştır (7). Kaynaklarda da belirtildiği gibi 20 yaş altı cinsel ilişki öyküsünün Tubo Ovarian Apse için risk faktörü olabileceği tezini güçlendirmektedir. Ayrıca Tubo Ovarian Apse tanılı bilgi alınabilen 37 vakadan operasyona alınan vakalarda, ilk cinsel ilişki yaş ortalaması 19.13 yaş, sadece antibiyoterapi uygulanan vakalarda ilk cinsel ilişki yaş ortalaması 19,12 yaş olarak saptanmıştır. Bu iki grup ilk cinsel ilişki yaşı bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Landers ve arkadaşlarının 232 Tubo Ovarian Apse tanısı konan hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada bu hastaların %74'ünde antibiotik tedavisiyle tedavi sağlanmıştır (8). Antibiotik tedavisi alan hastalar da Klindamisin içeren ve içermeyen tedavi alanlar olarak iki grupta incelenmiştir. Klindamisin içerikli antibiotik tedavisi alan grubun tespit edilen

Tubo Ovarian Apse boyutlarında daha hızlı bir küçülme olduğu saptanmıştır (8). Goharkhay ve arkadaşlarının 58 hastayı içeren bir hasta grubuyla yaptığı çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış, bir grup sadece antibiyotik tedavisiyle tedavi edilmiş, diğer grupta ise bilgisayarlı tomografi veya Ultrasonografi eşliğinde drenaj yapılarak antibiyotik tedavisi verilmiştir. Çalışma sonucunda drenaj yapılarak antibiyotik tedavisi alan olgularda cerrahi girişim gereksinimi doğmamış ve bu grubun diğer gruba göre hastanede kalış süreleri daha kısa olarak bulunmuştur (10).

Sonuç olarak, Tubo Ovarian Apse tanısı alan olguların %79,5'i antibiyotik tedavisine yanıt vermeyerek operasyona alınmaktadır. Çalışmamız Tubo Ovarian Apselerin tedavisinde cerrahi tedavinin daha anlamlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca Tubo Ovarian Apseli olgularda rahim içi araç kullanımı ve hastaneye yatışta bakılan beyaz küre değeri yüksekliği antibiyotik tedavisine yanıt alınamaması konusunda önemli etkindir.

Tablo 1: Operasyon yapılan ve yapılmayan vakalarda kontrasepsiyon yöntemlerinin dağılımı,

		KORYÖNTEM			
		RYA (%)	KONDOM (%)	YOK (%)	OKS (%)
OPERASYON	VAR	18 (%58,1)	1 (%3,2)	10 (%32,3)	1 (%3,2)
	YOK	4 (%50,0)	2 (%25,0)	2 (%25,0)	0 (%0,0)
TOPLAM		22 (%56,4)	3 (%7,7)	12 (%30,8)	1 (%2,6)

KAYNAKLAR

- 1- Thadepalli H, Gorbach SL, Keith L. Anaerobic infections of the female genital tract : Bacteriological and therapeutic aspects . Am J Obstet Gynecol 117: 1034-9, 1973.
- 2- Kaplan AL, Jacobs WM, Ehresman JB. Aggressive management of pelvic abscess. Am J Obstet Gynecol 98: 482-7, 1967.
- 3- Harold C. Wiesenfeld, Richard L. Sweet, Progress in the management of tuboovarian abscesses. Clinical Obstetrics and Gynecology. 36:433444,1993
- 4- D. Akyol et al, Tubo Ovarian abscess: Risk Factors and Clinical Features in Turkish Population, Tr. J. of Medical Sciences. 28 : 691692, 1998
- 5- Golde SH; Israel R; Ledger WJ, Unilateral tuboovarian abscess: a distinct entity. Am J Obstet Gynecol 15;127(8):80710, 1977
- 6- Abbuhl SB et al, PID in Patients With Bilateral Tubal Ligation Am J Emerg Med, 15; 2714, 1997
- 7- Özgür Yeniell et al, Clinical and Laboratory Findings in Cases of Pelvic Enflamatory Disease Complicated by tuboovarian abscess, T Klin J Gynecol Obst 13:379383., 2003
- 8- Landers DV; Sweet RL, Tubo-ovarian abscess: contemporary approach to management. Rev Infect Dis ;5(5):87684, 1983
- 9- Teisala K, Heinonen P K, Punnonen R. Transvaginal ultrasound in the diagnosis and treatment of tuboovarian abscess. British Journal of Obstetrics and Gynecology. 97:178180,1990.
- 10-Goharkhay N, Verma U, Maggiorotto F, Comparison of CT- or ultrasound-guided drainage with concomitant intravenous antibiotics vs. intravenous antibiotics alone in the management of tubo-ovarian abscesses. Ultrasound Obstet Gynecol. 29(1):659, 2007

MAGNEZYUM

Magnezium

Dr.Ferit Saraçoğlu

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi

ÖZET

Magnezyum insan vücudundaki önemli elementlerden birisidir. Hücre içi bir katyon olup vücutta 300 den fazla enzimin çalışmasına yardımcı olmaktadır. Kalsiyumun fizyolojik bir antagonistidir. Bu makalede hipe ve hiper magnezemi ve tedavileri tartışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: magnezyum, kalsiyum, kramp

ABSTRACT

Magnesium is one of the important elements in human body. It is an intracellular cation and helps the function of more than 300 enzymes in the body. It is a physiological antagonist of calcium. In the present paper hypo and hyper magnesemia and magnesium treatment is discussed in details.

Keywords: Magnesium, calcium, cramps

1. Magnezyum nedir?

Magnezyum, insan vücudu için hayati önem taşıyan 11 mineralden biri olup, enerji gerektiren tüm metabolik olayların yürütülmesinde başrolü oynamaktadır. 1775 yılında Black tarafından ilk defa gösterilmiştir. Kimyasal simgesi Mg dir. Doğada yaygın olarak bulunur; deniz suyu, kaynak suları ve tüm yeşil bitkiler magnezyum taşır. Magnezyum, insan ve hayvan yaşamı için mutlaka bulunması gereken bir elementtir.

2. Doğada magnezyum nerelerde bulunur?

Magnezyum doğada saf halde bulunmaz, genelde bileşikler halinde bulunur. En sık rastlanan bileşikler klorid, silikat, karbonat, sülfat ve diğerleridir. Deniz suyu, doğada en yüksek konsantrasyondaki magnezyum bileşiğini (magnezyum klorid) bulundurmaktadır. Günlük kullanılan içme sularında 1.34 g/L , yumuşak sularda 2.5 mg/L , sert sularda ise 150mg/L'te kadar magnezyum bulunur.

Batıda olduğu gibi ülkemizde de içme suyu olarak kapalı ambalajlardaki sular, içim kolaylığı ve hijyenik oluşu nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Eğer bu sulardaki mineral miktarları incelenecek olursa, 2-10 mg/Lt magnezyum bulunduğu görülür. Bu sulara başta magnezyum ve kalsiyum olmak üzere minerallerin az bulunduğu görülür. İdeal bir suda 90 mg/Lt magnezyum, bunun iki katını aşmayan kalsiyum ve 10mg/Lt'yi geçmeyen sodyum bulunur.

Magnezyum, porfirin yapıya girerek klorofilin merkez atomunu oluşturur, fotosentez başta olmak üzere tüm enerji ve enzimatik reaksiyonlara katılır. Bitkilerin ihtiyacı olan enerjiyi, ışımaya yolu ile dünyaya gelmekte olan fotonları yakalayarak sağlar.

Bitkiler ihtiyaç duydukları magnezyumu topraktan

alırlar. Azalan magnezyum elementi ürünün azalmasına, renk bozukluklarına neden olur.

Kabuklu çerezler ve hububatlar yüksek oranda magnezyum içerir. Meyveler, sebzeler, et ve balık orta derecede magnezyum içerirken süt ve süt ürünleri ile içecekler düşük miktarda magnezyum içerir.

Hayvansal ve bitkisel gıda maddelerinde magnezyum yaygın olarak bulunmakla birlikte oranları büyük farklılık gösterir. Öncelikle baklagiller, yeşil yapraklı bitkiler ve tahıl ürünleri magnezyum içeriği açısından zengindir. Kaplıca suları ve maden suları da magnezyum kaynağıdır.

3. İnsan vücudunda magnezyum nerede depolanır?

Magnezyum hücre içi bir katyondur, potasyumdan sonra en çok bulunan mineraldir. Ortalama bir erişkinin 75 kilo olduğunu varsayarsak vücutta 24-28 gram magnezyum bulunur. Vücutta magnezyumun % 65 - 70 kadarı kemiklerde bulunur ve kemik matrisinin güçlenmesinde rol oynar. Kemiklerde yer alan magnezyumun büyük bir kısmı, elementin eksikliğinde kullanılabılır biçimdedir. Kemik dışı magnezyum depolarımız ise kalp kası, beyin, karaciğer, tiroid bez ve böbreklerdir. Sadece %1 oranında serumda bulunur. Serum magnezyumunun %55'lik kısmı iyonize halde, %30'u proteinlere bağlı halde ve %15 kadarı da bileşikler halinde bulunur. Bu noktada iken serumdaki serbest magnezyum miktarının ölçülmesinin vücuttaki magnezyumun %1'inin %55'ini yansıttığına dikkat ediniz. Yaş ilerledikçe magnezyum oranlarında değişiklikler olur, ileri yaşlarda %45'e varan oranlarda kayıplar olabilir. Hücre içerisindeki magnezyum dağılımını da incelersek %60 magnezyumun mitokondride (hücrede enerji üretilen kısım) yer aldığı, sadece %5-10 kadarının ise serbest halde hücre sitoplazmasında olduğu görülür.

Normal serum magnezyum seviyeleri 0.8-1.0mmol/Lt. Bu miktarın %55'lik kısmı iyonize formda, %32'si proteine bağlı olarak, %13'ü değişik bileşikler halinde (sitrat, fosfat, v.b) bulunur. Bu oluşumlardan sadece iyonize olan kısım biyolojik olarak aktiftir. Magnezyum serum seviyesi günün saatlerine göre değişen (sirkadyen) bir ritm gösterir.

Klinik çalışmalar vücuttaki magnezyum miktarının yaş ile değiştiğini göstermiştir. Dokulardaki magnezyum miktarı bebeklikten erişkin döneme geçişte 2 katına çıkmaktadır.

Doğadaki varlığı

Dünya yüzeyi: 1.94%	Deniz suyu 0.52%
1. Magnezyum karbonat	1. magnezyum klorid
2. Magnezyum silikat	2. magnezyum bromür
3. Magnezyum klorid	3. magnezyum sülfat
4. Magnezyum sülfat	

İnsan vücudunda magnezyum dağılımı	
Doku	Total vücut magnezyum oranı %
Kemikler	
Hücre içi	
Eritrositler	0.7
Kaslar (iskelet kasları ve kalp)	20.0
Diğer hücreler (oranlar ör. Karaciğer)	10.0
Kan	1.3

4. Magnezyumun vücuttaki fizyolojik fonksiyonları nelerdir?

Magnezyum artı 2 değerlikli olduğundan geriye dönüşü olan şelat tipli bağlar yapabilir. Magnezyum 300'den fazla enzimin çalışmasına yardımcı olur. Karbonhidrat (kabaca şekerler) metabolizmasında en temel görevleri alır.

Magnezyum vücutta enerji gerektiren tüm metabolik olaylarda önemli rol oynar. Biyolojik sistemde enerji demek olan ATP'nin kullanılabilmesi için magnezyum ile şelat yapmış olmalıdır. Bu nedenle Magnezyum-ATP kompleksi olarak isimlendirilir. Hemen tüm kinaz enzimlerinde de magnezyum iyonu bulunur, magnezyumun hayati olarak bulunduğu bir başka yer polimerazlardır. Protein yapımından sorumlu olan bu enzimler, DNA, RNA gibi canlı hayatı için temel olan proteinlerin yapımından sorumludur. RNA'nın yapısının korunması magnezyumun bir başka şaşırtıcı özelliğidir.

Magnezyum elektriksel olarak kalsiyum ile aynı değeri taşır, bu nedenle kalsiyum ile yarışmaya girer ve kalsiyuma doğal bir antagonizma (zıt etki) gösterir. Bu etkisi ile kalsiyumun özellikle kalp kası ve sinirler üzerindeki aşırı ve

olumsuz etkilerinin tedavisinde kullanılır. (doğal kalsiyum antagonisti ve doğal β-bloker) bunlara örnek olarak aritmiler verilebilir.

Biyolojik membranlar (zarlar) magnezyum iyonları ile fosfolipitler (özellikle kardiolipin) ilişkisi girerek membran stabilizasyonunu sağlarlar.

- Magnezyum pozitif yüklü divalent iyon olarak, negatif yüklü iyonlarla kompleks oluşturur. Magnezyumun bir çok biyolojik etkileri şelat oluşturma özelliğine bağlanmaktadır.
- Magnezyumun 300 kadar enzimi aktive eder ve özellikle enerji temin eden veya depolayan hemen hemen bütün metabolik reaksiyonlar için gereklidir.
- Magnezyum özellikle enerjinin saklandığı metabolik işlemlerde önem kazanır. Magnezyum olmadan vücutta enerji dönüşümü olamaz.
- Magnezyum fizyolojik kalsiyum antagonistidir.
- Kalsiyum ve lipidlerle birlikte hücre geçirgenliğinin düzenlenmesinde önemli rol oynar.
- Sinir sisteminde aşırı iletimi engeller.

5. Vücuttaki (+) dengenin sürdürülebilmesi için günlük alınması gereken minimum magnezyum miktarı ne kadardır?

Bir yetişkin günde alacağı magnezyum miktarı yaşı ve cinsiyetine bağlı olarak Alman Beslenme Birliği (DGE) ve Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO)'na göre **300 ila 350 mg. Olmalıdır.**

Günümüzde işlenmiş gıda maddelerine günlük diyetimizde fazlaca yer verilmesi artık yiyeceklerimizden yeterli magnezyum alamamıza neden olmaktadır. Ayrıca stres, tek taraflı beslenme (örneğin diyetler, ayaküstü yemek) günlük magnezyum ihtiyacını artırmaktadır.

Tavsiye edilen magnezyum tüketimi hakkında referans değerler (mg/gün), D-A-CH, Alman Beslenme Örgütü, 2000

BEBEKLER	Kız	Oğlan			
0 -4 ay	24	24			
4-12 ay	60	60			
ÇOCUKLAR	1-4 yaş	80	80		
	4-7 yaş	120	120		
	7-10 yaş	170	170		
	10-13 yaş	230	250		
	13-15 yaş	310	310		
GENÇLER VE YETİŞKİNLER		Kadın	Erk.	Hamile Kad.	Emziren Kad.
	15-19 yaş	400	350	450	450
	19-25 yaş	400	310		
	25-51 yaş	350	300		
	51-65 yaş	350	300		
	>65 yaş	350	300		

6. Magnezyum eksikliğinin sebepleri nelerdir?

a)Yetersiz magnezyum alımı: Az yemek alışkanlığı, içecek seçimi (magnezyum oranı düşük suların içimi), toprağın magnezyumdan zayıf olması, dengesiz beslenme (zayıflama rejimi, fast food) magnezyumun alımında yetersizliğe neden olmaktadır.

b)Artan gereksinim: Büyüme ve gelişme dönemi, hamilelik ve emzirme esnasında, zihinsel ve fiziksel stresin fazla olduğu zamanlarda magnezyuma ihtiyaç artar. Ayrıca fazla miktarda alkol tüketimi, fosfatça zengin içeceklerin ve tuzun yüksek miktarda tüketimi ve normalden fazla magnezyum atılımına sebep olan ilaçlarla yapılan tedavi esnasında magnezyum gereksinimi artar.

c)Absorpsiyon bozukluğu: Kronik diyare veya malabsorpsiyon sendromu gibi magnezyumun barsaklarda emilimini azaltan hastalıklar ve ince barsak rezeksiyonu gibi durumlarda magnezyum emilimi bozulur.

d)Artan atılım: Kronik alkolizm, Diabetes mellitus ve değişik kaynaklı poliüride ve diüretik veya laksatiflerin kullanımından sonra renal yada gastrointestinal itrahin artması sonucunda hipomagnezemi oluşur.

7. Magnezyum eksikliği vücutta ne gibi sonuçlar doğurur?

Kaslar: Magnezyum eksikliğinin tipik göstergesi, çoğu zaman geceleri ortaya çıkan, sinir tutulmalarına bağlı, boyun, ense ve omuz kaslarında ağrıya neden olan gerilmelerdir. Bu belirtiler magnezyum eksikliği ile birlikte artış gösterir. Kas gerginliği vücudun gerginliğinde önemli bir artışa işaret eder ve çoğu zaman stres ve sinir haline eşlik eder. Gözde seğirme ve parmak uçlarında karıncalanma da yine magnezyum eksikliğinin belirtileri olabilir.

Kalp: Organizmadaki biyomekanik süreçlerde magnezyum çoğu zaman kalsiyumun rakibidir ve kalsiyumun (normalde uyarıcı olan) etkisinin aşırısı kaçmasını önler. Bu nedenle de magnezyum eksikliği kalp şikayetlerinin ve kalp ritim bozukluklarının artmasına neden olabilir.

Sinir sistemi: Magnezyum, kalsiyumun rakibi olarak ayrıca adrenalin gibi stres hormonlarının salınımını önler. Yetersiz alınan magnezyum sinirlilik, konsantrasyon bozukluğu, performans düşüşü ve artan hırçınlık olarak kendisini gösterir. Migren hastalarında magnezyum eksikliği nöbetlerin de artmasına neden olabilir.

Eğer serum magnezyum konsantrasyonu 0.5 mmol/l altına düşerse merkezi sinir sisteminde şiddetli bozukluklar meydana gelir ve bu durum 0.2 mmol/l altındaki konsantrasyonlarda hayati tehlike oluşturur. Kronik kademeli hipomagnezemiye oldukça sık rastlandığı halde, pratikte bu tip eksiklik semptomları nadir olarak ortaya çıkar.

Magnezyum eksikliğinde ortaya çıkan belirtiler :

- Baş ağrısı, sersemleme, zayıf konsantrasyon, sinirlilik
- Migren
- Gerilim tipi baş ağrısı, yüz, boyun, omuz ve tüm omurilik bölgesindeki kaslarda kramplar
- Kardiyak aritmiler
- Gastrointestinal kramplar, bulantı, kusma
- İdrar yollarında kramplar
- Ellerde parestezi (iğnelenme hissi) uyuşukluk
- Uyluk ve baldırlarda kramplar
- Ayak tabanında ve ayak parmaklarında kramplar, parestezi

8. Magnezyum eksikliği yaşayan bir kişi bu ihtiyacı nasıl karşılar?

Vücudumuz için gereken magnezyum yemeklerle ve içilen sular ile alınmaktadır. Toprağın özellikleri, yiyeceklerin veya içeceklerin hazırlanma şekli, ya da içecek alışkanlığına göre vücuda alınan magnezyum miktarında farklılıklar olabilir. Deniz suyu, kaynak suları ve tüm yeşil bitkiler magnezyum taşımaktadır. Ispanak gibi yeşil sebzeler içerdikleri klorofilin yapısında magnezyum olduğu için iyi birer magnezyum kaynağıdır. Ayrıca kuru yemişler , tohumlar ve tüm hububatlar magnezyum içerirler. Ayrıca muz, avakado, kakao, dil balığı gibi yiyecekler de magnezyumun önemli kaynaklarındandır

9.Magnezyum ihtiyacını karşılamada doğal yollar yetersiz kalırsa, bu ihtiyaç nasıl karşılanabilir?

Magnezyum ihtiyacını karşılamada doğal yolların yetersiz kalması durumunda, özellikle beslenmeye bağlı olmayan magnezyum stoklarının azaldığı durumlarda ilaçla magnezyum desteği gerekmektedir. Magnezyumun özel durumlar dışında oral yolla verilmesi tercih edilir. Bu amaçla her biri 610 mg magnezyum citrat ihtiva eden, çiğnemenin ağızda eritilen pastiller veya 1830 mg element içeren şaşeler (Magnesium diasporal pastil yada granül) alınabilir. Granil halinde verilen magnezyum ilaçlarıysa su yada meyve suyu vb içinde eritilerek kullanılır. Acil durumlarda veya ciddi magnezyum eksikliğinde damar içi magnezyum verilmesi gerekebilir. Şiddetli klinik eksiklik semptomlarını ortadan kaldırmak için uzun süreli magnezyum kullanımı gereklidir. Magnezyum depolarının tamamıyla dolmasından önce klinik semptomlarda gelişme olması yanıltıcı olmamalı ve en az 6 haftalık uzun dönem tedaviler uygulanmalıdır.

10. Fazla magnezyum alımı ne gibi etkiler oluşturabilir?

Doğal olarak gıdalarda bulunmakta olan magnezyumun henüz bir yan etkisi tespit edilmemiştir, fakat aşırı magnezyum alımının tesirleri, takviye olarak alınan çeşitli magnezyum tuzlarının alımında gözlenmiştir. Aşırı magnezyum alımının ilk belirtisi ishaldir. Magnezyumun bu etkisinden faydalanılarak müshil olarak da kullanılmaktadır.

Takviye magnezyum alımında magnezyumun ters etkilerine karşı böbrek işlevi bozuk olan kişiler daha çok risk

altındadırlar ve bu kişilerde normal dozlarda alınan magnezyum içeren müshil veya asit gidericiler, toksisite semptomları ortaya çıkmasına neden olabilir. Aşırı yüksek magnezyum oranları (hypermagnesemia) kan basıncında düşüğe (hipotansiyon) sebep olur. Hastada halsizlik, dalgınlık, kalp ritminde bozukluk, böbrek işlevi bozuklukları, reflekslerin azalması yada kaybolması gibi magnezyumun fazlalığının diğer belirtileri de görülür. Hipermagnezemia olaylarında, kaslarda zayıflık ve nefes alıp vermede güçlük gözlenebilir. Ciddi hipermagnezemia da kalp krizi ve kalbin durmasıyla sonuçlanabilir.

11. Magnezyumun özellikle kullanılması gereken durumlar varmıdır?

a)Çocuklar ve Gençler: Alman Beslenme Örgütü yetişme çağına bağlı olarak 13-19 yaşlarında magnezyum ihtiyacı özellikle yüksek olduğundan çocuk ve gençlerde yeterince magnezyum alınmasına dikkat edilmesini tavsiye etmektedir.

b)Sporcular: Spor faaliyetleri sırasında kas etkinliğinin artışına bağlı olarak magnezyum tüketimi de artarken, öte yandan fazla terleme yoluyla da vücuttan atılan magnezyum miktarı da yükselir. Kas işlevlerinin ve bedensel performansın uzun süre kalıcı olmasını sağlayabilmek amacıyla sporcuların ortaya çıkan magnezyum kaybını rejenerasyon aşamasında dengelemesi gerekir.

c)Hamile ve Emziren kadınlar: Hamileler ve emziren kadınların çoğunlukla beslenme yoluyla kapatılamayan bir magnezyum ihtiyacı söz kousudur. Hamileliğin sorunsuz geçmesi ve çocuğun sağlıklı gelişmesi için annenin yeterli miktarda magnezyum alması önemlidir. Özellikle hamilelikte yaşanan bacak kramplarının önlenmesinin çözümü magnezyumdan geçer. Yine erken doğum riskinin azaltılmasında da yeterli magnezyum alımının önemi büyüktür.

d)Diyabetikler: Kan şekeri seviyesindeki artış nedeniyle diyabetiklerde idrar artımı fazladır ve bu da magnezyum kaybına neden olur. Hatta magnezyum eksikliği insülin reseptör aktivitesini kötüleşmesine neden olur. Bu da hücrel glukoz alımını düşürür. Diabetes mellitus adı verilen türdeki şeker hastalığında düşük kalorili beslenme nedeniyle artan magnezyum ihtiyacı çoğu zaman karşılanamamaktadır.

e)Stresli İnsanlar: Stresli durumlarda magnezyum ihtiyacı daha yüksek olur. Stres hormonları olan adrenalin ve noradrenalin damarlarda daralmaya neden olur ve bu da kalp atış

ritmini arttıracak derecede kan basıncında artışa neden olur. Magnezyum yeterince alınmazsa magnezyum eksikliği de stres belirtilerini artırır. Kişi gergin, sinirli, telaşlı ve hırçın olur.

f)Yaşlı insanlar: Artan yaşla birlikte bedensel etkinlik ve buna bağlı olarak da alınan gıdada azalma görülürken, magnezyum ihtiyacında değişiklik olmaz ve bu ihtiyaç alınanın çok üstünde kalır. Ayrıca yaşlılıkla birlikte ortaya çıkabilen şeker hastalığı, kemik erimesi gibi hastalıklar da magnezyum desteği gerektirir. Yaşlı insanlar bu nedenle de yeterince magnezyum almaya dikkat etmelidir.

12. Stockholm'deki Karolinska Tıp Kurumu'nda yapılan 13 yıllık araştırmada, magnezyum elementinin özellikle sigara tiryakilerinin felce yakalanma tehlikesini azalttığını ortaya koydu. Bu konu hakkında ne düşünüyorsunuz?

Nobel Ödülü veren Karolinska Enstitüsü'nden Dr. Susanna Larsson ve arkadaşlarının tütün tiryakisi 26 bin erkek üzerindeki araştırmasında, magnezyumun yararı açık olarak kanıtlanmıştır. Etki mekanizması henüz tam bilinmese de, günde 589 mg magnezyum alınması kan basıncını düşürmekte, damar tıkanmasına bağlı felç tehlikesini de yüzde 15 düşürmektedir.

13. Magnezyum kullanılmasının dismenore tedavisinde etkisi varmıdır ?

Adet öncesi gerginliği (PMS) ve dismenoresi olan kişilerde yapılan çalışmalarda belirgin bir magnezyum eksikliğine rastlanılmıştır. Bu kişilere adet öncesi başlayıp adet boyunca devam eden , oral magnezyum verilmesi sonucu adet öncesi gerginlik, baş ağrıları ve dismenorede belirgin azalma, davranış değişikliklerinde düzelme izlenmiştir.

14. Magnezyum kullanılmasının gebelik kramplarında etkisi varmıdır?

Dahle et al., Am. J. Obstet. Gynecol. 173 (1995) 175-180. 1995 yılı- American Journal of Obstetrics & Gynecology dergisinde yayınlanan çalışmada beldirlerinde kramplı olan 73 hamile kadın 3 hafta süreyle magnezyum (15 mmol/gün) ya da plasebo (kontrol gurubu) ile tedavi edilmiştir. Hamilelikten kaynaklanan bacak krampları üç haftalık magnezyum tedavisi sonrasında azaldığı halde kontrol gurubunda herhangi bir azalma görülmemiştir. Bu sonuçlarda göstermektedirki gebelikte kramplara karşı magnezyum tedavisi yararlı olmaktadır.

JİNEKOLOJİK MALİGNİTELERDE İMMÜNHİSTOKİMYANIN ROLÜ *The Role of Immunohistochemistry in Gynecologic Malignancies*

Dr. H. Korkut Dağlar*, Dr. Emel Dağlar**, Dr. Ferit Saraçoğlu*

* Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

** Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği

ÖZET

Son gelişmelerden önce jinekolojik neoplazilerde histolojik tanı morfolojik kriterlere bağlı idi ancak patoloğlar arasında belirgin tanı farklılıkları, mevcut yöntemlere ek tanı yöntemlerinin eklenmesi gerekliliğini ortaya koydu. İmmunhistokimyasal boyaların bulunuşu tümörlerde farklı eksprese olan proteinlerin tanınmasına yol açtı. Bu belirteçler tanının kesinleştirilmesi ve kolaylaştırılmasını sağladı. Bununla birlikte bu boyaların yanlış kullanılması tanıda sıkıntılarda yol açacaktır. İmmunhistokimyasal boyaların doğru vakalarda kullanılması tanı güvenilirliğini arttıracaktır.

Anahtar kelimeler: immunhistokimya, jinekolojik maligniteler, patoloji

ABSTRACT

Until recently the histologic diagnosis of gynecologic neoplasia was based on morphologic criteria. However the differences in diagnosis between pathologists necessitates new methods for the diagnostic precision. The advent of immunohistochemistry has resulted in the discovery of cellular proteins. These markers have the potential to enhance diagnostic consistency and facility. However immunohistochemistry is not always helpful and many pitfalls to its use exists. Utility of immunohistochemistry in suitable cases enhances the diagnostic consistency.

Keywords: Immunohistochemistry, gynecologic malignancies, pathology

Jinekolojik patolojide amaç normali anormalden, benigni malignden ayırmak ve malign bir süreç varsa hücre orijinini saptamaktır. Hematoksilen δ eosin boyama patolojik tanıda esas yöntemdir ve gelecekte de bu özelliğini kaybetmeyecek gibi görünmektedir. Hasta tedavisini planlamada önemli unsurlardan biride patoloğun morfoloji konusundaki yorumudur. Net tanı her zaman tedavi başarısını yükseltir. Çok tecrübeli patoloğlar arasında bile bazı vakalarda fikir birliği yoktur. Benzer histolojik özelliklere sahip lezyonların ayrıtı tanısında yeni teknikler (immunhistokimya, tümör spesifik proteinler, nükleik asitler) kullanıma girmiştir. Bu tekniklerden biri immunhistokimya ve parafinize dokulardaki protein ekspresyonunu saptamayı sağlar. Immunhistokimyanın amacı esas olan hematoksilen δ eosine yardımcı olmaktır. Bu yazıda amaç immunhistokimyanın ne olduğu ve jinekolojik patolojilerde ayrıtı tanıda nasıl kullanıldığının anlaşılmasıdır.

Immunhistokimya ana prensip hücredeki bir protein yada antijenin ticari bir antikor ile saptanmasıdır. Daha sonra bu antijen antikor kompleksi bir boya ile boyanarak mikroskopta görünür hale getirilir. Farklı tampon ve antikorların geliştirilmesi yanı sıra farklı dokularda kullanılması immunhistokimya gelişmelere yol açmıştır. Antikorlar formalinle fikse yada parafine gömülmüş dokularda kullanılabilir. Parafine gömülü dokularda çalışılabilmesi arşiv preparatlarında da kullanımını sağlamıştır. Boyama öncesi parafin kesitlerinin tampon solüsyonunda ısıtılması antikorların sensitivitesini arttırmaktadır. Immunhistokimya boyama elde

yapılabildiği gibi teknolojiye gelişmelerle makinalarda yapılabilir. Buda bir preparatın tekrar tekrar boyanabilmesini ve aynı anda birden fazla boyanın çalışılabilmesini sağlıyor.

Immunhistokimya tanı koymada çok yararlıdır ancak tamamen problemsiz bir yöntem değildir. Antikor protein üzerindeki epitopa bağlanmaktadır. Diğer proteinlerde benzer epitoplara sahip olabilirler ki buda verilen antikorun spesifitesini düşürür. Nonspesifik bir boyanma tekniği olan güveni azaltabilir. Dokunun iyi fikse olmaması, dokunun yoğun kollajen içermesi, antikor konsantrasyonunu çok az yada çok fazla olması ve ayrıtı tampon solüsyonunun bozuk olması nonspesifik boyanmaya yol açabilir (1). Tüm laboratuvarlar her antikor için kontrol boyama yaparak pozitif yada negatif sonuç grubu oluştururlar böylece patoloğ kontrol gruplarıyla karşılaştırarak boyamayı değerlendirir.

Genellikle antikorun adı klinisyene ne alanda kullanıldığına dair bir ipucu vermez. Bir çok antikor CD "cluster designation" ve numara verilerek adlandırılır. Çeşitli laboratuvarlar belirli bir epitopa karşı farklı antikorlar saptayabilirler. Aynı antikor için farklı CD numaraları verilebilir. Bu özellikle hematolenfoid dokularda belirgindir (Örneğin CD20 B hücrelerinde. CD3 T hücrelerinde yaygındır).

Belli hücrelere spesifik antikorlar bulunmakla beraber çoğu zaman tek bir pozitif boyanma hücre tipini göstermez sadece patoloğa hücrenin belli bir proteini içerdiğini gösterir.

Bir hücrenin yada tümörün genel boyanma karakteristiğinin patalog tarafından bilinmesi histolojik bulguların immunhistokimya ile kombine edilmesini sağlar. Bir dokunun tek bir antikor ile boyanması ya da antikorun tek bir dokuyu boyaması neredeyse imkansızdır. Bu yüzden boyalar genelde panel olarak kullanılırlar.

İmmünhistokimya'nın kullanımı

Normal yapılarda (damarlar, lenfositler), infeksiyöz organizmalarda (HPV), neoplastik olmayan durumlarda (amiloid) kullanılmakla birlikte esas olarak tümör patolojisinde kullanılır.

Tablo 1:Neoplazmlar anahatlarıyla epitelyal, mezenkimal (stromal) ve hematolenfoid olarak sınıflandırılır

Tümör tipi	CK	Vimentin	LCA
Epitelyal	+	–	–
Mezenkimal	–	+	–
Lenfoid	–	–	+

Sitokeratinler (CK) filament proteinleridir ve sıklıkla benign-malign epitelyal hücrelerde (bezler, skuamöz hücreler) eksprese olurlar. Sitokeratinler molekül ağırlıklarına ve bulunma sıralarına göre alt gruplara ayrılırlar. Vimentin de filament proteinidir ve mezenkimal hücrelerde (düz kas, endometrial stroma) pozitif boyanır. Lökosit common antijen (LCA) bir membran glikoproteinidir ve lenfoid dokuları boyar (2).

Genel olarak bu şekilde boyalar ayrılırsa sonuç almak her zaman kolay değildir. Örneğin kötü diferansiye adenokarsinom ile skuamöz hücreli karsinom morfolojik olarak karışabilir ve sitokeratin her ikisinde de pozitif boyanır bu yüzden tek bir boyadan ziyade panel olarak boyaların istenmesi daha uygundur.

Tablo 2: Adenokanserle skuamöz hücreli kanser ayrımı

	p63	CK5/6	B72.3	BerEp4	Leu M1
Adeno ca	–	–	+	+	+
Skuamöz	+	+	–	–	–

Primeri bilinmeyen tümörlerde kullanımı

Birçok metastatik lezyon olduğundan primeri saptamak patolojide sıklıkla karşılaşılan bir sorundur. Tedavi ve prognozu değiştirdiğinden bu ayrımı saptamak önemlidir. Overe en çok metastaz yapan non jinekolojik tümörler meme ve kolon kaynaklı olanlardır. Benzer histolojik özelliklere sahip neoplazmlarda farklı sitokeratinler ayrıca tanıda önemlidir. Primer ovaryen kanserle kolon kanseri metastazı ayrımında CK7 ve CK20 yaygın olarak kullanılır (3). Müsinöz olmayan over kanserleri CK7 ile pozitif boyanırken CK20 ile boyanmaz. Terside kolon kanserleri için doğrudur.

Tablo 3:Ovaryen ve kolon kanser ayrımı

	CK7	CK20	CDX-2	WT-1
Müsinöz	+	+	–	–
Nonmüsinöz	+	–	–	+
Kolon	–	+	+	–

Over ca ve kolon ca ayrımında önemli diğer 2 belirteçte CDX-2 ve WT-1'dir. Boyanma paternleri Tablo 3'te belirtilmiştir. WT-1 ovaryen karsinomlarda pozitifdir ancak ekspresyonu histolojik subtiplere göre değişir (4) ayrıca meme, gis, pankreas ve bilier sistem primer lezyonlarında negatifdir (5). CDX-2 kolon kanserinde pozitifdir (6,7,8).

Ovaryen adenokarsinom ile metastatik meme kanseri ayrımında GCDP-15 ve vimentin kullanılır (Tablo 4). Meme kanseri GCDP-15 ile pozitif, vimentin ile negatif boyanır terside ovaryen karsinomlar için geçerlidir (5). Primer over kanserlerinin % 40'ında östrojen ve/veya progesteron reseptörü pozitifdir (3,9). Meme kanserlerinde de bu reseptörler pozitif olabileceğinden primer tümör metastaz ayrımında faydalı değildir.

Tablo 4: Ovaryen ve meme kanser ayrımı

	Vimentin	GCDP-15
Over ca	+	–
Meme ca	–	+

Mezotelyoma ve ovaryen seröz karsinom ayrımında kullanımı

Omentumun yaygın olarak tümör dokusuyla tutulu olduğu ancak overlerin yüksek grade'li adenokanserle minimal yada tutulu olmadığı durumlarda ayrıca tanıda primer peritoneal karsinom ve mezotelyoma düşünülür. Mezotelyoma için spesifik boyalar Tablo 5'te gösterilmiştir (10). Bu boyaların panel olarak istenmesi ayrımı kolaylaştırır.

Tablo 5: Mezotelyoma ve ovaryen seröz kanser ayrımı

	Calretinin	CK5/6	B72.3	BerEp4	LeuM1
Over ca	–	–	+	+	+
Mezotelyoma	+	+	–	–	–

Calretinin ve CK5/6 mezotelyoma için en iyi belirteçlerdir (10,11,12,13,14,15,16,17). Mezotelyomada B72.3, BerEp4 ve LeuM1 negatifdir (10,11,12,17 ,18,19,20, 21,22,23,24,25).

Endometrial ve endoservikal adenokarsinom ayrımında kullanımı

Pelvisteki büyük kitlelerde orijinin endometrium veya endoservikal alan olması jinekologların sıklıkla karşılaştığı bir zorluktur. Tedavi planlaması tamamen değişeceğinden ayrım çok önemlidir. Klinik ve morfolojik olarak ayrım küçük biopsi örneklerinde zor olmaktadır. Sitokeratin bu ayrımında yarar sağlamaz çünkü bu iki kanser benzer sitokeratin immunfenotiplerine sahiptirler. Vimentin her ne kadar mezankimal diferansiasyon için bir belirteç olsada bazı diğer dokularda da eksprese olabilir. Bu dokulardan biriside endometrial hücrelerdir (26). Vimentin; Bcl-2 (antiapoptoik protein), Östrojen-progesteron reseptörü (ER/PR), p16 ve CEA ile kombine edilirse endometrial ve endoservikal orijin ayırt edilebilir (27,28,29,30,31,32,33) (Tablo 6).

Tablo 6: Endometrial ve endoservikal adenokarsinom ayrımı

	Vimentin	Bcl-2	CEA	ER/PR	P16
Endometrial	+	+	-	+	-
Endoservikal	-	-	+	-	+

CEA ekspresyonu endoservikal kanserlerde her zaman pozitifdir (34,35,36). Ayrımında östrojen ve progesteron reseptörleri ve p16'da kullanılır (27,33,31). Östrojen ve progesteron reseptörleri endometrial adeno ca'da pozitif iken endoservikal adenokarsinom'da negatiftir. HPV ile ilişkiyi p16 gösterir ve servikal adenokarsinom'da pozitif iken endometrioid tip adenokarsinom'da negatiftir (27).

Endometrial stromal sarkom ve sellüler leiomyom ayrımı

Endometrial stromal sarkom ve sellüler leiomyom ayrımı jinekolojik patolojide önemli bir problemdir. Endometrial stromal sarkom lokal invazyon ve metastaz yaparken sellüler leiomyomlar benigndir. CD10 ve düz kas aktininin (SMA) bu ayrımı sağladığı gösterilmiştir. CD10 monomerik tip 2 integral membran proteinidir (37). Endometrial stroma (benign yada malign) CD10 ile kuvvetlice boyanır (38,39,40,41,42) fakat düz kas aktini ile fokal olarak boyanır. Sellüler leiomyomlar tam ters boyama paternine sahiptir (43) (Tablo 7). CD10 pozitivitesi stromanın benign yada malign olduğunu göstermez sadece endometrial stromal diferansiasyonu gösterir. Immunhistokimya paterni düz kas yada stromal diferansiasyonu gösterir. Stromal diferansiasyon saptanmışsa nodül yada sarkom ayrımını yapmaz. Bu ayrım stromanın myometriumu infiltre edip etmediğini saptamaya bağlıdır.

Tablo 7: Endometrial stromal sarkom ve sellüler leiomyom ayrımı

	CD10	Düz kas aktini	h-caldesmon
Endometrial stromal sarkom	+	-	-
Leiomyom	-	+	+

Cd10 ve düz kas aktini dışında bu ayrımında kullanılan diğer bir belirteçte h-caldesmon'dur. h-caldesmon düz kas diferansiasyonunu destekler (44,45). Caldesmon; tropomyozin,

calmodulin ve aktin ile kompleks oluşturduğundan düz kas kontraksiyonlarında rol oynadığı düşünülüyor (46). h-caldesmon caldesmonun yüksek molekül ağırlıklı izoformudur. Endometrial stromada ekspresyonu yoktur (39,41).

Yüksek grade'li CIN ve immatür skuamöz metaplazi ayrımı

P16 cyclin bağımlı kinaz-4 inhibitörüdür (47,48,49) ve benign servikal lezyonlarla yüksek grade'li servikal lezyonların ayrımını sağlar. P16 yüksek grade'li lezyonlarda ve HPV ile ilişkili düşük grade'li lezyonlarda (LGSIL) % 100 boyanma sağlar (48). P16 ile diffüz boyanma yüksek riskli HPV varlığını gösterir (51,54,55). Normal, atrofik ve inflame servikal skuamöz epitel p16 ile minimal yada negatif boyanır. Sayısız çalışma servikal örneklerde tanının patoloğlar arasında farklılık gösterdiğini saptamıştır (52). Bir başka çalışma hematoksilen δ eosin ve p16 kombinasyonunun bu tanı farklılığını azalttığını saptamıştır (50).

Endoservikal küretaj materyalleri çalışılırken dikkat edilmeli çünkü p16 nonneoplastik endometrial epitelde eksprese olur bu da servikte yanlışlıkla CIN yada in situ adenokarsinom tanısına yol açabilir (53,54).

Ki-67 bu ayrımında kullanılan diğer bir belirteçtir ve preinvaziv servikal skuamöz lezyonlardaki kullanımı çok araştırılmıştır (55,56,57,58,59). Ki-67 yüksek grade'li CIN'lerin immatür skuamöz metaplaziden ayrımını sağlar (60,61,62).

Servikal skuamöz lezyonların değerlendirilmesinde Ki-67 ve p16 çok yararlıdır ve birbirlerini tamamladıklarından kombine edilerek kullanılmalıdır.

Sonuç

Tüm immunhistokimyasal boyalar panel olarak ve hematoksilen δ eosinle kombine olarak kullanılmalıdır. Tek bir boya ile hiçbir lezyonda kesin bir sensitivite ve spesifite beklenmemelidir. Bahsedilen immunhistokimyasal boyalar anlatılan tablolar dışında farklı lezyonlarda da pozitif ya da negatif boyanmaya yol açabilir ancak bu yazıda amaç sık karşılaşılan durumları tartışmaktır. Farklı immunhistokimyasal boyalar hücrenin farklı kısımlarını (nükleus, sitoplazma, membran) boyadığından patoloğun deneyimi önemlidir. immunhistokimya boyama tecrübeli bir laboratuarda yapılmalıdır çünkü boyanın titrasyonu, maksimal sensitivite ve spesifite yakalanabilmesi için çok önemlidir. Pozitif ve negatif internal ve eksternal kontroller fazla boyamanın yanlışlıkla pozitif sonuç olarak değerlendirilmesini azaltır.

Bazı boyalar prognozu belirlemede yardımcı olsada şu unutulmamalıdır ki immunhistokimya tek başına benign ve malign süreçleri birbirinden ayırmaz. Bu yüzden hematoksilen δ eosin boyama ile yapılan histolojik inceleme halen patolojik tanıda en önemli basamaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Shutter J, Atkins KA, Ghartey K, Herzog TJ. Clinical applications of immunohistochemistry in gynecological malignancies. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(2):311-315.
- 2- Kurman RJ., ed. Blaustein's pathology of the female genital tract, 5th edn. New York: Springer, 2002.
- 3- Legendijk JH, Mullink H, van Diest PJ, Meijer GA, Meijer CJ. Immunohistochemical differentiation between primary adenocarcinomas of the ovary and ovarian metastases of colonic and breast origin: comparison between a statistical and an intuitive approach. *J Clin Pathol*. 1999;52:283290.
- 4- Acs G, Pasha T, Zhang PJ. WT1 is differentially expressed in serous, endometrioid, clear cell, and mucinous carcinomas of the peritoneum, fallopian tube, ovary, and endometrium. *Int J Gynecol Pathol*. 2004;23:110118.
- 5- Mittal K, Soslow R, McCluggage WG. Application of immunohistochemistry to gynecologic pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:402-423.
- 6- Groisman GM, Meir A, Sabo E. The value of Cdx2 immunostaining in differentiating primary ovarian carcinomas from colonic carcinomas metastatic to the ovaries. *Int J Gynecol Pathol*. 2004;23:5257.
- 7- Raspollini MR, Baroni G, Taddei A, Taddei GL. Primary cervical adenocarcinoma with intestinal differentiation and colonic carcinoma metastatic to cervix: an investigation using Cdx-2 and a limited immunohistochemical panel. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127:15861590.
- 8- Tornillo L, Moch H, Diener PA, Lugli A, Singer G. CDX-2 immunostaining in primary and secondary ovarian carcinomas. *J Clin Pathol*. 2004;57:641643.
- 9- Villena-Heinsen C, Meyberg R, Axt-Flidner R, Reitnauer K, Reichrath J, Friedrich M. Immunohistochemical analysis of 1,25-dihydroxyvitamin-D3-receptors, estrogen and progesterone receptors and Ki-67 in ovarian carcinoma. *Anticancer Res*. 2002;22:22612267.
- 10-Ordenez N. Role of immunohistochemistry in distinguishing epithelial peritoneal mesotheliomas from peritoneal and ovarian serous carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1998;22:120314.
- 11-Politi E, Kandaraki C, Apostolopoulou C, Kyritsi T, Koutselini H. Immunocytochemical panel for distinguishing between carcinoma and reactive mesothelial cells in body cavity fluids. *Diagn Cytopathol*. 2005;32:151155.
- 12-Lozano MD, Panizo A, Toledo GR, Sola JJ, Pardo-Mindan J. Immunocytochemistry in the differential diagnosis of serous effusions: a comparative evaluation of eight monoclonal antibodies in Papanicolaou stained smears. *Cancer*. 2001;93:6872.
- 13-Kitazume H, Kitamura K, Mukai K, et al. Cytologic differential diagnosis among reactive mesothelial cells, malignant mesothelioma, and adenocarcinoma: utility of combined E-cadherin and calretinin immunostaining. *Cancer*. 2000;90: 5560.
- 14-Dogliani C, Tos AP, Laurino L, et al. Calretinin: a novel immunocytochemical marker for mesothelioma. *Am J Surg Pathol*. 1996;20:10371046.
- 15-Fetsch PA, Abati A, Hijazi YM. Utility of the antibodies CA 19-9, HBME- 1, and thrombomodulin in the diagnosis of malignant mesothelioma and adenocarcinoma in cytology. *Cancer*. 1998;84:101108.
- 16-Ordenez NG. Value of thrombomodulin immunostaining in the diagnosis of mesothelioma. *Histopathology*. 1997;31:2530.
- 17-Brown RW, Clark GM, Tandon AK, Allred DC. Multiple-marker immunohistochemical phenotypes distinguishing malignant pleural mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 1993;24:347354.
- 18-Koutselini HA, Lazaris AC, Thomopoulou G, Papayannopoulou A, Kairi-Vasilatou E. Papillary serous carcinoma of peritoneum: case study and review of the literature on the differential diagnosis of malignant peritoneal tumors. *Adv Clin Pathol*. 2001;5:99104.
- 19-Ordenez NG. Value of immunohistochemistry in distinguishing peritoneal mesothelioma from serous carcinoma of the ovary and peritoneum: a review and update. *Adv Anat Pathol*. 2006;13:1625.
- 20-Ordenez NG. Value of the MOC-31 monoclonal antibody in differentiating epithelial pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 1998;29:166169.
- 21-Ordenez NG. Value of the Ber-EP4 antibody in differentiating epithelial pleural mesothelioma from adenocarcinoma: the M.D. Anderson experience and a critical review of the literature. *Am J Clin Pathol*. 1998;109:8589.
- 22-Bailey ME, Brown RW, Mody DR, Cagle P, Ramzy I. Ber-EP4 for differentiating adenocarcinoma from reactive and neoplastic mesothelial cells in serous effusions: comparison with carcinoembryonic antigen, B72.3 and Leu-M1. *Acta Cytol*. 1996;40:12121216.
- 23-Attanoos RL, Goddard H, Thomas ND, Jasani B, Gibbs AR. A comparative immunohistochemical study of malignant mesothelioma and renal cell carcinoma: the diagnostic utility of Leu-M1, Ber EP4, Tamm-Horsfall protein and thrombomodulin. *Histopathology*. 1995;27:361366.
- 24-Tuttle SE, Lucas JG, Bucci DM, Schlom J, Primus J. Distinguishing malignant mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma: an immuno-histochemical approach using a panel of monoclonal antibodies. *J Surg Oncol*. 1990;45:7278.
- 25-Ordenez NG. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: differentiation of mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1989;13:276291.
- 26-Dabbs D, Sturtz K, Zaino R. The immunohistochemical discrimination of endometrioid adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1996;27:1727.
- 27-Staebler A, Sherman ME, Zaino RJ, et al. Hormone receptor immunohistochemistry and human papillomavirus in situ hybridization are useful for distinguishing endocervical and endometrial adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2002;26:9981006.
- 28-Castrillon DH, Lee KR, Nucci MR. Distinction between endometrial and endocervical adenocarcinoma: an immunohistochemical study. *Int J Gynecol Pathol*. 2002;21:410.
- 29-McCluggage WG, Sumathi VP, McBride HA, et al. A panel of immunohistochemical stains, including carcinoembryonic antigen, vimentin and estrogen receptor aids the distinction between primary endometrial and endocervical adenocarcinomas. *Int J Gynecol Pathol*. 2002 Jan;21(1):11-5.
- 30-Zaino RJ. The fruits of our labours: distinguishing endometrial from endocervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2002;21:13.
- 31-McCluggage WG, Jenkins D. . p16 immunoreactivity may assist in the distinction between endometrial and endocervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2003;22:231235.
- 32-Schorge JO, Lea JS, Elias KJ, et al. P16 as a molecular biomarker of cervical adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:668673.
- 33-Ansari-Lari MA, Staebler A, Zaino RJ, Shah KV, Ronnett BM. Distinction of endocervical and endometrial adenocarcinomas: immunohistochemical p16 expression correlated with human papillomavirus (HPV) DNA detection. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:160167.

- 34-Dabbs DJ, Geisinger KR, Norris HT. Intermediate filaments in endometrial and endocervical carcinomas: the diagnostic utility of vimentin patterns. *Am J Surg Pathol.* 1986;10:568576.
- 35-Kudo R, Sasano H, Koizumi M, et al. Immunohistochemical comparison of new monoclonal antibody 1C5 and carcinoembryonic antigen in the differential diagnosis of adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol.* 1990;9:325336.
- 36-Maes G, Fleuren GJ, Bara J, et al. The distribution of mucins, carcinoembryonic antigen, and mucus-associated antigens in endocervical and endometrial adenocarcinomas. *Int J Gynecol Pathol.* 1988;7:112122.
- 37-McIntosh GG, Lodge AJ, Watson P, et al. NCL-CD10270: a new monoclonal antibody recognizing CD10 in paraffin- embedded tissue. *Am J Pathol* 1999;154:7782.
- 38-Chu PG, Arber DA, Weiss LM, et al. Utility of CD10 in distinguishing between endometrial stromal sarcoma and uterine smooth muscle tumors: an immunohistochemical comparison of 34 cases. *Mod Pathol.* 2001;14:465471.
- 39-Oliva E, Young RH, Amin MB, et al. An immunohistochemical analysis of endometrial stromal and smooth muscle tumors of the uterus: a study of 54 cases emphasizing the importance of using a panel because of overlap in immunoreactivity for individual antibodies. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:403412.
- 40-McCluggage WG, Sumathi VP, Maxwell P. CD10 is a sensitive and diagnostically useful immunohistochemical marker of normal endometrial stroma and of endometrial stromal neoplasms. *Histopathology.* 2001;39:273278.
- 41-Hirsch MS, Huettner PC, Cviko A, Quade BJ, Nucci MR. CD10 (CALLA) positive/h-caldesmon negative immunophenotype effectively distinguishes endometrial stromal tumors from uterine smooth muscle tumors. *Mod Pathol* 2002;15.
- 42-Toki T, Shimizu M, Takagi Y, Ashida T, Konishi I. CD10 is a marker for normal and neoplastic endometrial stromal cells. *Int J Gynecol Pathol* 2002;21:4147.
- 43-Agoff S, Grieco V, Garcia R et al. Immunohistochemical distinction of endometrial stromal sarcoma and cellular leiomyoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2001;9:1649.
- 44-Nucci MR, O'Connell JT, Huettner PC, et al. h-Caldesmon expression effectively distinguishes endometrial stromal tumors from uterine smooth muscle tumors. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:455463.
- 45-Rush DS, Tan JY, Baergen RN, et al. h-Caldesmon, a novel smooth muscle- specific antibody, distinguishes between cellular leiomyoma and endometrial stromal sarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:253258.
- 46-Sobue K, Tanaka T, Kanda K, Ashino N, Kakiuchi S. Purification and characterization of caldesmon77: a calmodulin-binding protein that interacts with actin filaments from bovine adrenal medulla. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:50255029.
- 47-Sano T, Oyama T, Kashiwabara K, et al. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. *Am J Pathol.* 1998;153:17411748.
- 48-Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, et al. Overexpression of p16 INK4A as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer.* 2001;92:276284.
- 49-Keating JT, Cviko A, Reithdorf S, et al. Ki-67, cyclin E and p16 are complimentary surrogate biomarkers for human papillomavirus-related cervical neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:884891.
- 50-Klaes R, Benner A, Freidrich T, et al. p16 (INK4A) immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:13891399.
- 51-Agoff SN, Lin P, Morihara J, Mao C, Kiviat NB, Koutsky LA. p16 INK4A expression correlates with degree of cervical neoplasia: a comparison with Ki-67 expression and detection of high-risk HPV types. *Mod Pathol.* 2003;16:665673. *Int J Gynecol Pathol.* 2002;21:1115.
- 52-Stoler M, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001;285:150005.
- 53-Nucci MR, Castrillon DH, Bai H, et al. Biomarkers in diagnostic obstetric and gynecologic pathology: a review. *Adv Anat Pathol.* 2003 Mar;10(2):55-68. Review.
- 54-Riethdorf L, Riethdorf S, Lee KR, Cviko A, Loning T, Crum CP. Human papillomaviruses, expression of p16, and early endocervical glandular neoplasia. *Hum Pathol* 2002;33:899904.
- 55-Mittal K. Utility of MIB1 in evaluating cauterised cervical cone biopsy margins. *Int J Gynecol Pathol.* 1999;18:211214.
- 56-McCluggage WG, Tang L, Maxwell P, Bharucha H. Monoclonal antibody MIB1 in the assessment of cervical squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynecol Pathol.* 1996;15:131136.
- 57-Mittal K, Mesia A, Demopoulos RL. MIB1 expression is useful in distinguishing dysplasia from atrophy in elderly women. *Int J Gynecol Pathol.* 1999;18:122124.
- 58-Pirog EC, Baergen RN, Soslow RA, et al. Diagnostic accuracy of cervical low-grade squamous intraepithelial lesions is improved with MIB1 immunostaining. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:7075.
- 59-Kruse A-J, Baak JPA, Helliesen T, et al. Evaluation of MIB-1 positive cell clusters as a diagnostic marker for cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:15011507.
- 60-Resnick M, Lester S, Tate JE, et al. Viral and histopathologic correlates of MN and MIB-1 expression in cervical intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol* 1996;27:234239.
- 61-Mittal K, Palazzo J. Cervical condylomas show higher proliferation than do inflamed or metaplastic cervical squamous epithelium. *Mod Pathol* 1998;11:780783.
- 62-Pirog EC, Chen YT, Isacson C. MIB-1 immunostaining is a beneficial adjunct test for accurate diagnosis of vulvar condyloma acuminatum. *Am J Surg Pathol* 2000;24:13931399.

VARİKOSEL

Varicocele

Dr. Kubilay İnci, Dr. Ali Ergen

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Varikozel spermatik kord içindeki pleksus pampiniformis venlerinin anormal genişlemesidir. Primer infertil erkeklerde görülme sıklığı %30-40 iken, sekonder infertil erkeklerde bu oran %69-81'e ulaşmaktadır. Varikozelin etiolojisinde anatomik değişkenler, doğumsal ve/veya edinsel valf disfonksiyonuna bağlı gelişen venöz reflü ve venöz obstrüksiyon gibi değişik teoriler ileri sürülmektedir. Varikozelin erkek infertilitesi ile olan ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir ve testis hacmi, sperm sayısı ve motilitesinin ve Leydig hücre fonksiyonlarının azalmasına neden olmaktadır. Palpabl varikozeli olan infertil çiftlerde kadın partnerinin normal ya da tedavi edilebilir bir infertilite nedeni olması ve erkek partnerin bozuk semen analizine ya da bozuk sperm fonksiyon testlerine sahip olması varikozektomi endikasyonu olarak belirlenmiştir. Tedavi yöntemleri arasında mikrocerrahi ile uygulanan teknikler altın standarttır. Varikozektomi sonrası sperm parametreleri ortalama %70 oranında iyileşmekte, %30-50 oranlarında spontan gebelik bildirilmektedir.

Anahtar kelimeler: varikozel, erkek infertilitesi, cerrahi tedavi

ABSTRACT

Varicocele is the abnormal dilatation of the pampiniform plexus veins of the spermatic cord. Varicocele is found in 30%-40 of men with primary infertility, and in 70% to 81% of men with secondary infertility. The etiological factors include anatomic varieties, venous reflux or obstructions due to congenital or acquired valve dysfunctions. The relationship between varicocele and male infertility has been known and varicocele has adverse effects on testicular volume, sperm concentration, sperm motility and Leydig cell function. Varicocele treatment should be offered to the male partner when a varicocele is palpable, the couple has documented infertility, the female partner has normal fertility or potentially correctable infertility, and the male partner has abnormal semen variables or abnormal sperm function tests. Microsurgical varicocele repair is the gold standard technique in management. After varicocelectomy, improvement in seminal parameters is demonstrated to be approximately 70% and the reported spontaneous pregnancy rates are 30% to 50%.

Key words: varicocele, male infertility, surgical treatment

Varikozel spermatik kord içindeki pleksus pampiniformis venlerinin anormal genişlemesine verilen isimdir. On yaşından önce görülmemekle birlikte genel popülasyonda görülme sıklığı %15-22 iken, primer infertil erkeklerde bu oran %30-40'dır (1-4). Sekonder infertil erkeklerde bu oran %69-81'e ulaşmaktadır (5-7). Varikozelin erkek infertilitesi ile olan ilişkisi ve varikozelin zamanla artan testis hasarına yol açtığı uzun zamandır bilinmektedir (8,9). Varikozelin fertilitate üzerine etkilerini inceleyen WHO'un çalışmasında varikozelin, testis hacmi, sperm sayısı ve motilitesinin ve Leydig hücre fonksiyonlarının azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (10).

Varikozel %78-93 oranında solda görülür, kalan %7-22'si primer olarak bilateralidir. Tek başına sağda varikozel çok enderdir ve sağın internal spermatik venin tümör nedeniyle obstrüksiyonuna işaret edebilir. Solda daha fazla görülmesinin nedeni sol spermatik venin sağdan 8-10 cm daha uzun olması ve sol renal vene sağ spermatik venin vena kava inferiora bağlandığı açıdan daha dik bir açı ile bağlanması ile açıklanmaktadır. Böylece hidrostatik basınçta artışa neden olup, pampiniform venlerin dilatasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca vena kava inferiorun rölatif olarak fazla olan akımı sağ spermatik ven için vakum etkisi yapmaktadır. Varikozelli olgularda hidrostatik basınç yaklaşık 5 kat artmaktadır.

Varikozelin etiyojisi tartışmalı olmakla beraber anatomik değişkenler, doğumsal ve/veya edinsel valf disfonksiyonuna bağlı gelişen venöz reflü ve venöz obstrüksiyon gibi değişik teoriler ileri sürülmektedir (11,12). Primer varikozelde genelde valf disfonksiyonu sorumlu iken sekonder varikozelde retroperitoneal kitle gibi dışarıdan bası söz konusudur. Dilate spermatik venlerde yapılan çalışmada longitudinal kas tabakasında değişiklikler ve ven duvarındaki sinir yapılarında ve vaza vazorumda azalma gösterilmiştir 9. Bu bulgular kontraktıl mekanizmada bir bozulma olduğunu göstermektedir.

Varikozelin testiküler fonksiyon üzerine etkisi

Varikozelin testiküler fizyolojiyi nasıl etkilediği kesin değildir, bu konuda birçok teori ileri sürülmektedir.

Renal ve adrenal metabolitlerin reflüsü bozulan spermatogenezi açıklamaya yönelik ileri sürülen teorilerden biridir. Ancak spermatik ven periferik ven ile karşılaştırıldığında kortizol düzeyleri açısından fark olmaması bu açıklamadan uzaklaşılmasına neden olmuştur (13).

Skrotal ısının varikozelli hastalarda daha yüksek olduğu ve spermatogenezin bundan etkilendiği teorisi en çok kabul gören teoridir (14,15). Varikozeli olan olgularda

skrotal ısı ortalama 2,6 C artmaktadır ve bu karşı testisi de etkilemektedir (16). Artan skrotal ısının hangi mekanizma ile spermatogenezi bozduğu net olarak bilinmemektedir. Seminifer tübül ve/veya Leydig hücre düzeyinde nükleer DNA ve RNA bağlayıcı proteinlerde direkt termal hasar sonucu spermatogenezin bozulduğu ileri sürülmektedir (17,18). Olası bir diğer mekanizma topoizomerez 1 ve DNA polimeraz aktivitesinde azalmadır (18). DNA rekombinasyonu ve polimeraz aktivitesi için gerekli olan germ hücre enzimleri optimal olarak 33-34 °C'de çalışmaktadır ve bu enzimlerin çalışması varikosele bağlı testiküler ısının artmasıyla bozulmaktadır (19). Böylece DNA hasarı artmaktadır. Ayrıca artan testiküler ısının ısıya duyarlı diğer enzimlerin çalışmasını engellemesi olası mekanizmalar arasında sayılmaktadır. Superoksid dismutaz enziminin etkilenmesi sonucunda reaktif oksijen radikalleri artmakta ve doymamış yağ asitlerinden zengin olan sperm plazma membranının peroksidasyonuna neden olarak sperm fonksiyonlarını bozabilmektedir. Varikoseli olan fertil ya da infertil erkeklerin semen örneklerinde varikoseli olmayan erkeklere göre daha yüksek oranlarda reaktif oksijen radikalleri bulunduğu bildirilmiştir (20). Bununla beraber varikoseli olmayanlarda antioksidan kapasitenin daha yüksek olduğu bulunmuştur (21). Ancak varikoseli olan hastalarda artmış reaktif oksijen radikallerin verdiği hasar diğer faktörlerin yokluğunda infertiliteye neden olacak kadar yeterli olmayabilir (22). Ayrıca hayvan modellerinde, protein sentezinin bozulması, epididimal sperm içeriğinin ve motilitesinin azalması, testiküler, epididimal ve erkek aksesuar bezlerin ağırlığının azalması ve spermatid fonksiyonlarının bozulması gösterilmiştir (23). Varikosele sertoli hücrelerinin transferin ve androjen bağlanma proteininin ekspresyonunda belirgin azalma olmakta ve dolayısıyla sertoli hücrelerinin fonksiyonlarının bozulmaktadır (24).

Artmış venöz basınç ile testiküler sirkülasyonun bozulmasının spermatogenezi bozması bir başka patofizyolojik açıklamadır (25,26). Artmış venöz basınç intratestiküler onkotik ve hidrostatik basınçlarda değişikliğe neden olabilir ve spermatogenezi bozabilir; önemli hormonlar için parakrin ve taşınma ortamını değiştirebilir, mikrovasküler sıvı değişimini bozabilir. Varikosele oluşturulmuş ratlarda adenin nükleotid konsantrasyonunun azalması ve NAD-sitokrom-c redüktaz aktivitesinin düşmesi bu varsayımları desteklemektedir (27,28). Ayrıca bu çalışmalarda enerji metabolizmasında ve mitokondrial oksidatif fosforilasyonda bozulma gösterilmiştir. Venöz staz nedeni ile hipoksi oluşmakta ve reaktif oksijen türevlerinde artışa neden olmaktadır (29).

Varikosele reaktif oksijen türevleri artmakta beraberinde antioksidan kapasite azalmakta ve böylece oksidatif stres artmaktadır (30,31). Ayrıca varikoselin derecesi arttıkça oksidatif strese artmaktadır (31). Oksidatif stres, sperm motilite ve canlılığında azalmaya, kapasitasyon ve akrozom reaksiyonunda bozulmaya ve sperm-oosit birleşme kapasitesinde azalmaya neden olur (32). Ayrıca artmış oksidatif

stres ile beraber DNA hasarı da artmaktadır (33). DNA hasarı için olası mekanizmalar artmış oksidatif stres, defektif kromatin paketlenmesi, başarısız apoptozis ve endojen endonükleazın indüklediği DNA fragmentasyonudur (34). Varikoselektomi sonrası oksidatif stres ve DNA hasarı azalmaktadır (33).

Normal spermatogenez sırasında apoptozis ile fazla erkek sperm üretimi engellenir ve DNA'sı hasarlı spermeler yok edilir. Varikosel ile birlikte artmış apoptozis söz konusudur (31,35). Testis içinde apoptozis Fas sistemi tarafından kontrol edilmekte ve Fas'ın çözünebilir formu olan sFas tarafından apoptozis engellenmektedir (36). Varikoseli olan oligospermik hastalarda sFas seviyesinin oligospermik ancak varikoseli olmayan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulunması, düşük sFas düzeyinin varikoseli hastalarda artan apoptozisin bir nedeni olabileceğini düşündürmektedir (37). Normal hücrelerde bulunmayan endotelial nitrik oksit sentetazın (eNOS) apoptotik germ hücrelerinde varlığı bildirilmektedir (38). Bu bulgu varikoseledeki germ hücre apoptozisinde nitrik oksit (NO) ve eNOS'un rolü olabileceğini düşündürmektedir.

İleri sürülen teorilerden biri hipotalamus-hipofiz-gonad aksındaki bozukluklardır. Tüm hastalarda hormonal değişiklik saptanmasa da en azından varikosellilerin bir grubunda bu aksta defekt olduğu, belirtilmektedir. Preoperatif GnRH'a aşırı yanıt elde edilen olgularda postoperatif seminal parametrelerinde düzelme görülmektedir (39). Rat modellerinde spermatogenezin sürdürülebilmesi için en az 20 ng/ml intratestiküler testosteron konsantrasyonu gerektiği (40) ancak varikosel modelinde serum testosteron konsantrasyonunda etkilenme olmaksızın intratestiküler testosteron konsantrasyonunda azalma belirlenmiştir (41). Ayrıca WHO'nun varikoselin hormonal parametreler üzerine etkisini araştırdığı bir çalışmada varikoseli olan 30 yaş üstü erkeklerde 30 yaş altına göre serum testosteron seviyesi anlamlı olarak düşük bulunmuştur (10). Bu bulgular varikoselin Leydig hücre fonksiyonlarını etkilediğini düşündürmektedir. Varikoseli hastalarda Leydig hücrelerin histolojik değerlendirmesi bu hücre yapılarının etkilendiğini ve bu hastaların varikoselektomiden yarar görmediğini bildirilmektedir (42).

Testiküler interstisyel sıvı, testiküler hücreler ve dolaşım arasında endokrin etkileşimi ve testiküler hücreler arasındaki parakrin mekanizmaları düzenler. Bu sıvının oluşumu testiküler kapillerlerin kan akımı ve geçirgenliği tarafından belirlenir. Varikosele bağlı internal spermatik vende gelişen artan hidrostatik basınç, testiküler kapiller ve vasküler geçirgenlikte değişiklik interstisyel sıvıda değişikliğe yol açar (43). Testiküler interstisyel sıvı oluşumunu kontrol eden faktörler ve bu faktörlerdeki değişiklikler testis işlevinde önemli yer oynamaktadır. İntratestiküler testosteron seviyesinin düşmesi, testiste artan venöz volüme bağlı dilüsyon ve venöz basıncın artmasına bağlı interstisyel ödem ve intra ve interselüler mekanizmaların bozulması ile açıklanmaktadır.

Tanı:

Tanı fizik muayene ile konulur. Hasta ayakta iken sıcak bir odada yapılmalıdır. Palpasyonla ancak valsalva sonrası venler hissediliyorsa "grade I", palpasyonla dilate venlerin saptanması "grade II" ve inspeksiyonda dilate venler görülüyorsa, "grade III" olarak derecelendirilir. Fizik muayene bulguları ile net bir sonuca ulaşılamıyorsa, skrotal doppler ultrasonografi yararlı olabilir. Skrotal doppler ultrasonografi ile palpabl olmayan varikoseller saptanabilir; ancak klinikte bunların önemi gösterilememiştir. Skrotal doppler ultrasonografi ile venlerin çapı ve kan akımın yönüne bakılır. Venlerin çapı 3,0-3,5 mm'ye ulaştığında palpabl olmakta ve 3,5 mm'nin üzerinde geri akım olmakta, 2,5 mm'nin altında geri akım olmamaktadır (44). Ancak skrotal doppler ultrasonografi ile klinik varikosel tanısı konulmasında değişik kriterler kullanılmaktadır. Birden fazla dilate ven ve bunlardan en az bir tanesi 3mm'den fazla ise klinik varikosel tanısı konulabilir (45,46). Ancak 3,5 mm sınırı daha güvenilir bir parametredir (47). Önemli olan klinik varikoselin tanısının konmasıdır, subklinik varikosellerde ameliyat endikasyonu yoktur.

Varikosel için spesifik bir semen anormalliyi yoktur. Varikoseli olan hastalardan yapılan semen analizlerinde %90 oranında motilitede azalma, %65 oranında 20 milyonun altında sperm sayısı tespit edilmiştir. Ayrıca MacLeod "stres paterni" tanımlamıştır (48). Bu paternin önemli karakteristiği "tapered" formlu spermelerin %15'ten fazla olmasıdır. Ayrıca immatür hücrelerde bulunabilir, motilitede azalma ve ciddi oligospermi de yine bu paternle eşlik edebilir. Ancak bu stres paterni varikosele spesifik değildir, bazı viral hastalıklarda, antispermatojenik ajanlarla tedaviden sonra da görülebilir (49-51).

Histopatoloji tipik değildir ve varikoseli bulunmayan infertil erkeklerdekine benzer. Spermatogenetik arrest, germinal epitelde dökülme, seminifer tübül bazal membranında kalınlaşma, sertoli hücre sayısında azalma, Leydig hücre hiperplazisi genel histopatolojik bulgulardandır.

Tedavi

2008 yılında "The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine" tarafından, palpabl varikoseli olan infertil çiftlerde kadın partnerinin normal ya da tedavi edilebilir bir infertilite nedeni olması ve erkek partnerin bozuk semen analizine ya da bozuk sperm fonksiyon testlerine sahip olması varikoselektomi endikasyonu olarak belirlenmiştir (52). Bunun yanında palpabl varikoseli ve normal olmayan semen analizi olan, ancak tanı anında çocuk sahibi olmak isteği bulunmayan hastalarda varikoselektomi adaydır. Her ne kadar spontan gebelik şansı düşük de olsa NOA ile birlikte varikoseli olan hastaların %21-55'sinde varikoselektomi sonrası ejakülatta sperm olması bu hastalarda da varikoselektomiyi ICSI öncesi ön plana çıkarmaktadır (53-55). Bir diğer tedavi edilmesi gereken grubu testiküler atrofi ile beraber varikoseli olan adolesanlar oluşturmaktadır.

Varikoselektomiden fayda görecekt hastaları belirleme amaçlı çalışmalarda testiküler atrofi olmaması, ejakülatta 50 milyondan fazla sperm olması, sperm motilitesinin %60 ve daha yukarıda olması ve FSH'nın 300 mg/ml'den az olması (56) ya da grade 3 varikosel, düşük serum FSH seviyesi ve yüksek sperm motilitesi (57) gibi faktörler öne sürülmüştür. Son yıllarda yayınlanan bir derlemede ise iyi prognostik faktörler yüksek grade'li varikosel (grade III), normal serum FSH düzeyi, total motilitenin %60'ın üzerinde olması ve total motil sperm sayısının 5 milyonun üzerinde olması olarak tanımlanırken, kötü prognostik faktörler ise subklinik varikoselin olması, Y kromozom mikrodelsyonu olması, testiküler atrofi ile beraber olması olarak tanımlanmaktadır (58).

Belirgin sol ve daha düşük grade'li sağ varikoseli olan hastalarda bilateral onarım sadece sol tarafın onarımından daha iyi sonuç vermektedir (59). Daha yüksek grade'e sahip olanlarda varikoselektomi sonrası semen analizinde daha fazla iyileşme görülmektedir (60,61). Ancak varikoselin grade'i arttıkça semen analizindeki bozulmada arttığından daha düşük grade'li varikoseli olanlarda seminal parametrelerdeki düzelme az olsa da gebelik oranları benzer olacaktır (59).

Tedavi yöntemleri arasında radyografik oklüzyon teknikleri, retroperitoneal operasyonlar, konvansiyonel inguinal ve subinguinal operasyonlar, laparoskopik operasyonlar ve mikrocerrahi teknikler uygulanıyor olsa da mikrocerrahi ile 0,5-1,5 mm'lik testiküler arterin korunması ile testiküler atrofi ve azospermiyi engellemesi ve lenfatiklerin daha iyi görünüp korunması ile operasyon sonrası %1'den az hidrosel ve %1'den az nüks görülmesi bu yöntemi altın standart yapmıştır (55,62).

Varikoselektominin etkinliğini değerlendiren çalışmaların büyük çoğunluğu kontrolsüz çalışmalardır. Varikoselektomi ameliyatı sonrası sperm parametreleri ortalama %70 oranında iyileşmektedir (56,63-67). Mikroskopik teknikle yapılan varikoselektomi sonrası %30-50 oranlarında spontan gebelik bildirilmektedir (68-71). Ayrıca varikosel sperm DNA hasarlarına neden olmakta (72-74) ve mikroskopik varikoselektomi ameliyatı DNA integritesini iyileştirmektedir (73). Varikosel Leydig hücre fonksiyonlarını bozmakta ve varikoselektomi sonrası serum testosteron seviyesinde artış var olan Leydig hücre disfonksiyonunu iyileştirdiğini göstermektedir (75). Varikoselektominin tedavisinin etkinliği konusunda prospektif randomize çalışmalar incelendiğinde Nieslag ve arkadaşları tarafından 125 varikoselli hastayı randomize edilmiş ve cerrahi ya da embolizasyon olan grupla takip edilen grup karşılaştırılmış 1 yıl sonunda sperm parametreleri girişim yapılan grupta düzelirken tedavi edilmeyen grupla gebelik oranları aynı bulunmuştur (76). Ancak hastaların çoğu grade I'dir ve rekürens ihtimali yüksek bir teknikte tedavi edilmişlerdir.

Bir diğer randomize, prospektif, çapraz, kontrollü çalışmada gruplar ikiye ayrılmış, birinci gruba tedavi

uygulanırken ikinci grup izlenmiştir. Birinci yılın sonunda cerrahi yapılan ve izleme alınan gruplarda sırasıyla gebelik oranları %60 ve % 10 bulunmuştur. Daha sonra izleme alınan gruba tedavi uygulanmış ve 2. yılın sonunda bu grupta gebelik oranları % 44'e yükselmiştir (77). Ayrıca varikoselektomi yapılan hastalarda gebelik oranlarından bağımsız olarak sperm parametrelerinde iyileşme gözlenmiştir.

Palpabl varikoselektomi sonrası semen parametrelerindeki değişimleri değerlendiren bir metaanalizde sayının ortalama 9,71 milyon/ml, (%95 CI, 7,34-12,08, $P < 0,00001$), total motilitenin ortalama % 9,92 (95% CI, 4,90-14,95, $P = 0,0001$) ve morfolojinin WHO standartlarına göre ortalama 3,16% (95% CI, 0,72-5,60, $P = 0,01$) arttığı gösterilmiştir (78). Bir diğer metaanalizde ise klinik varikoseli olan ve sperm parametreleri bozulmuş hastalarda varikoselektomi sonrası gebelik oranları değerlendirilmiştir ve varikoselektominin spontan gebelik oranlarını artırdığı gösterilmiştir (varikoselektomi sonrası spontan gebelik odd oranı varikoselektomi olmayanlara göre 2,87 (95% CI, 1,33-6,20, $p=0,007$) (79).

Yardımcı üreme teknikleri ile karşılaştırıldığında varikoselektomi patolojik durumun geri dönüşümü ile kalıcı bir

çözüm sağlarken, yardımcı üreme teknikleri her denemede tekrar edilmelidir. Ayrıca varikoselin tedavi edilmemesi giderek artan bir hasara neden olmakta ve kişinin gelecekteki fertilitasını azaltmaktadır (6,7,80). Doğrudan yapılan IVF'in doğum başına maliyeti ve etkinliği varikoselektomi sonrası yapılan IVF'den daha düşüktür (66). Ülkemizde henüz maliyet analizi yapılmamış olmasa da ABD'de yapılan bir çalışmada doğum başına maliyetin ICSI ile 89.091 USD, varikoselektomi 26.268 USD olduğu ortaya konulmuştur (67). Ortalama canlı doğum oranları ise varikoselektomi sonrası %30, her bir ICSI girişimi sonrası ise %28'dir. Bu bulgu diğer çalışmalarla da desteklenmiştir (81).

Sonuç olarak özellikle ülkemiz şartları düşünüldüğünde bazı özel durumlar dışında (varikosel beraberinde moleküler ya da genetik hasarın olması, ileri kadın yaşı gibi) varikoseli olan erkek partnerin bozuk semen analizine ya da bozuk sperm fonksiyon testlerine sahip olması ve kadın partnerinin normal ya da tedavi edilebilir bir infertilite nedeni olması durumunda ilk tedavi seçeneği olarak varikoselektomi önerilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Hargreave TB. Varicocele--a clinical enigma. Br J Urol 1993;72:401-8.
- 2- Kursh ED. What is the incidence of varicocele in a fertile population? Fertil Steril 1987;48:510-1.
- 3- Hendry WF, Sommerville IF, Hall RR, Pugh RC. Investigation and treatment of the subfertile male. Br J Urol 1973;45:684-92.
- 4- Cockett AT, Takihara H, Cosentino MJ. The varicocele. Fertil Steril 1984;41:5-11.
- 5- Saypol DC, Howards SS, Turner TT, Miller ED, Jr.. Influence of surgically induced varicocele on testicular blood flow, temperature, and histology in adult rats and dogs. J Clin Invest 1981;68:39-45.
- 6- Witt MA, Lipshultz LI. Varicocele: A progressive or static lesion? Urology 1993;42:541-3.
- 7- Gorelick JJ, Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. Fertil Steril 1993;59:613-6.
- 8- Russell JK. Varicocele in groups of fertile and subfertile males. Br Med J 1954;4873:1231-3.
- 9- Lipshultz LI, Corriere JN, Jr.. Progressive testicular atrophy in the varicocele patient. J Urol 1977;117:175-6.
- 10- The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. World health organization. Fertil Steril 1992;57:1289-93.
- 11- Braedel HU, Steffens J, Ziegler M, Polsky MS, Platt ML. A possible ontogenic etiology for idiopathic left varicocele. J Urol 1994;151:62-6.
- 12- Wishahi MM. Detailed anatomy of the internal spermatic vein and the ovarian vein. Human cadaver study and operative spermatic venography: Clinical aspects. J Urol 1991;145:780-4.
- 13- Steeno O, Koumans J, De Moor P. Adrenal cortical hormones in the spermatic vein of 95 patients with left varicocele. Andrologia 1976;8:101-4.
- 14- Wright EJ, Young GP, Goldstein M. Reduction in testicular temperature after varicocelectomy in infertile men. Urology 1997;50:257-9.
- 15- Goldstein M, Eid JF. Elevation of intratesticular and scrotal skin surface temperature in men with varicocele. J Urol 1989;142:743-5.
- 16- Mieusset R, Bujan L. Testicular heating and its possible contributions to male infertility: A review. Int J Androl 1995;18:169-84.
- 17- Nishiyama H, Danno S, Kaneko Y, Itoh K, Yokoi H, Fukumoto M, Okuno H, Millan JL, Matsuda T, Yoshida O, Fujita J. Decreased expression of cold-inducible rna-binding protein (cirp) in male germ cells at elevated temperature. Am J Pathol 1998;152:289-96.
- 18- Fujisawa M, Yoshida S, Kojima K, Kamidono S. Biochemical changes in testicular varicocele. Arch Androl 1989;22:149-59.

- 19-Fujisawa M, Yoshida S, Matsumoto O, Kojima K, Kamidono S. Deoxyribonucleic acid polymerase activity in the testes of infertile men with varicocele. *Fertil Steril* 1988;50:795-800.
- 20-Weese DL, Peaster ML, Himsl KK, Leach GE, Lad PM, Zimmern PE. Stimulated reactive oxygen species generation in the spermatozoa of infertile men. *J Urol* 1993;149:64-7.
- 21-Hendin BN, Koletis PN, Sharma RK, Thomas AJ, Jr., Agarwal A. Varicocele is associated with elevated spermatozoal reactive oxygen species production and diminished seminal plasma antioxidant capacity. *J Urol* 1999;161:1831-4.
- 22-Weese DL, Peaster ML, Hernandez RD, Leach GE, Lad PM, Zimmern PE. Chemoattractant agents and nerve growth factor stimulate human spermatozoal reactive oxygen species generation. *Fertil Steril* 1993;59:869-75.
- 23-Sofikitis N, Takahashi C, Kadowaki H, Okazaki T, Nakamura I, Shimamoto T, Saeki H, Miyagawa I. Surgical repair versus medical treatment of varicocele in the rat: Pharmacological manipulation of the varicocele testicle. *Eur Urol* 1992;22:44-52.
- 24-Li H, Dubocq F, Jiang Y, Tiguert R, Gheiler EL, Dhabuwala CB. Effect of surgically induced varicocele on testicular blood flow and sertoli cell function. *Urology* 1999;53:1258-62.
- 25-Sweeney TE, Rozum JS, Desjardins C, Gore RW. Microvascular pressure distribution in the hamster testis. *Am J Physiol* 1991;260:H1581-9.
- 26-Sweeney TE, Rozum JS, Gore RW. Alteration of testicular microvascular pressures during venous pressure elevation. *Am J Physiol* 1995;269:H37-45.
- 27-Hsu HS, Chang LS, Chen MT, Wei YH. Decreased blood flow and defective energy metabolism in the varicocele-bearing testicles of rats. *Eur Urol* 1994;25:71-5.
- 28-Hsu HS, Wei YH, Li AF, Chen MT, Chang LS. Defective mitochondrial oxidative phosphorylation in varicocele-bearing testicles. *Urology* 1995;46:545-9.
- 29-Smith R, Kaune H, Parodi D, Madariaga M, Rios R, Morales I, Castro A. Increased sperm DNA damage in patients with varicocele: Relationship with seminal oxidative stress. *Hum Reprod* 2006;21:986-93.
- 30-Turner TT, Lysiak JJ. Oxidative stress: A common factor in testicular dysfunction. *J Androl* 2008;29:488-98.
- 31-Agarwal A, Sharma RK, Desai NR, Prabakaran S, Tavares A, Sabanegh E. Role of oxidative stress in pathogenesis of varicocele and infertility. *Urology* 2009;73:461-9.
- 32-Buettner GR. The pecking order of free radicals and antioxidants: Lipid peroxidation, alpha-tocopherol, and ascorbate. *Arch Biochem Biophys* 1993;300:535-43.
- 33-Chen SS, Huang WJ, Chang LS, Wei YH. Attenuation of oxidative stress after varicocelectomy in subfertile patients with varicocele. *J Urol* 2008;179:639-42.
- 34-Cocuzza M, Sikka SC, Athayde KS, Agarwal A. Clinical relevance of oxidative stress and sperm chromatin damage in male infertility: An evidence based analysis. *Int Braz J Urol* 2007;33:603-21.
- 35-Mostafa T, Anis T, Imam H, El-Nashar AR, Osman IA. Seminal reactive oxygen species-antioxidant relationship in fertile males with and without varicocele. *Andrologia* 2009;41:125-9.
- 36-Pentikainen V, Erkkila K, Dunkel L. Fas regulates germ cell apoptosis in the human testis in vitro. *Am J Physiol* 1999;276:E310-6.
- 37-Fujisawa M, Ishikawa T. Soluble forms of fas and fas ligand concentrations in the seminal plasma of infertile men with varicocele. *J Urol* 2003;170:2363-5.
- 38-Zini A, O'Bryan MK, Magid MS, Schlegel PN. Immunohistochemical localization of endothelial nitric oxide synthase in human testis, epididymis, and vas deferens suggests a possible role for nitric oxide in spermatogenesis, sperm maturation, and programmed cell death. *Biol Reprod* 1996;55:935-41.
- 39-Fujisawa M, Hayashi A, Imanishi O, Tanaka H, Okada H, Matsumoto O, Kamidono S. The significance of gonadotropin-releasing hormone test for predicting fertility after varicocelectomy. *Fertil Steril* 1994;61:779-82.
- 40-Zirkin BR, Santulli R, Awoniyi CA, Ewing LL. Maintenance of advanced spermatogenic cells in the adult rat testis: Quantitative relationship to testosterone concentration within the testis. *Endocrinology* 1989;124:3043-9.
- 41-Rajfer J, Turner TT, Rivera F, Howards SS, Sikka SC. Inhibition of testicular testosterone biosynthesis following experimental varicocele in rats. *Biol Reprod* 1987;36:933-7.
- 42-Turner TT, Lopez TJ. Testicular blood flow in peripubertal and older rats with unilateral experimental varicocele and investigation into the mechanism of the bilateral response to the unilateral lesion. *J Urol* 1990;144:1018-21.
- 43-Turner TT, Miller DW. Protein synthesis and secretion by the rat seminiferous tubule in vivo not affected by experimental varicocele. *J Urol* 1996;156:1881-7.
- 44-Hoekstra T, Witt MA. The correlation of internal spermatic vein palpability with ultrasonographic diameter and reversal of venous flow. *J Urol* 1995;153:82-4.
- 45-Eskew LA, Watson NE, Wolfman N, Bechtold R, Scharling E, Jarow JP. Ultrasonographic diagnosis of varicoceles. *Fertil Steril* 1993;60:693-7.
- 46-McClure RD, Hricak H. Scrotal ultrasound in the infertile man: Detection of subclinical unilateral and bilateral varicoceles. *J Urol* 1986;135:711-5.
- 47-Meacham RB, Townsend RR, Rademacher D, Drose JA. The incidence of varicoceles in the general population when evaluated by physical examination, gray scale sonography and color doppler sonography. *J Urol* 1994;151:1535-8.
- 48-MacLeod J. Seminal cytology in the presence of varicocele. *Fertil Steril* 1965;16:735-57.
- 49-Ayodeji O, Baker HW. Is there a specific abnormality of sperm morphology in men with varicoceles? *Fertil Steril* 1986;45:839-42.
- 50-Rodriguez-Rigau LJ, Smith KD, Steinberger E. Varicocele and the morphology of spermatozoa. *Fertil Steril* 1981;35:54-7.
- 51-Nagler HM, Luntz RK, Martinis FG. Varicocele; in I. LL, Howard SS (eds): *Infertility in the male*. St Louis, Mosby, 1997, pp 336-59.
- 52-Report on varicocele and infertility. *Fertil Steril* 2008;90:S247-9.

- 53-Kim ED, Leibman BB, Grinblat DM, Lipshultz LI. Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure. *J Urol* 1999;162:737-40.
- 54-Lee JS, Park HJ, Seo JT. What is the indication of varicocelectomy in men with nonobstructive azoospermia? *Urology* 2007;69:352-5.
- 55-Matthews GJ, Matthews ED, Goldstein M. Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicocelectomy in men with azoospermia and severe oligoasthenospermia. *Fertil Steril* 1998;70:71-5.
- 56-Marks JL, McMahon R, Lipshultz LI. Predictive parameters of successful varicocele repair. *J Urol* 1986;136:609-12.
- 57-Kiuchi H, Koga M, Hirai T, Namba Y, Takeyama M, Nishimura K, Tsujimura A, Matsumiya K, Okuyama A. Predictive factors associated with successful varicocele repair a study of 139 infertile men with varicocele. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2005;96:480-6.
- 58-Cocuzza M, Cocuzza MA, Bragais FM, Agarwal A. The role of varicocele repair in the new era of assisted reproductive technology. *Clinics* 2008;63:395-404.
- 59-Scherr D, Goldstein M. Comparison of bilateral versus unilateral varicocelectomy in men with palpable bilateral varicoceles. *J Urol* 1999;162:85-8.
- 60-Jarow JP, Ogle SR, Eskew LA. Seminal improvement following repair of ultrasound detected subclinical varicoceles. *J Urol* 1996;155:1287-90.
- 61-Steckel J, Dicker AP, Goldstein M. Relationship between varicocele size and response to varicocelectomy. *J Urol* 1993;149:769-71.
- 62-Cayan S, Kadioglu TC, Tefekli A, Kadioglu A, Tellaloglu S. Comparison of results and complications of high ligation surgery and microsurgical high inguinal varicocelectomy in the treatment of varicocele. *Urology* 2000;55:750-4.
- 63-Tulloch WS. Varicocele in subfertility; results of treatment. *Br Med J* 1955;4935:356-8.
- 64-Pryor JL, Howards SS. Varicocele. *Urol Clin North Am* 1987;14:499-513.
- 65-Brown JS. Varicocelectomy in the subfertile male: A ten-year experience with 295 cases. *Fertil Steril* 1976;27:1046-53.
- 66-Dubin L, Amelar RD. Varicocelectomy: 986 cases in a twelve-year study. *Urology* 1977;10:446-9.
- 67-Marmar JL, Kim Y. Subinguinal microsurgical varicocelectomy: A technical critique and statistical analysis of semen and pregnancy data. *J Urol* 1994;152:1127-32.
- 68-Kumar R, Gupta NP. Subinguinal microsurgical varicocelectomy: Evaluation of the results. *Urol Int* 2003;71:368-72.
- 69-Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, Dwosh J, Gnecco C. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: An artery and lymphatic sparing technique. *J Urol* 1992;148:1808-11.
- 70-Chan PT, Wright EJ, Goldstein M. Incidence and postoperative outcomes of accidental ligation of the testicular artery during microsurgical varicocelectomy. *J Urol* 2005;173:482-84.
- 71-O'Brien J, Bowles B, Kamal KM, Jarvi K, Zini A. Does the gonadotropin-releasing hormone stimulation test predict clinical outcomes after microsurgical varicocelectomy? *Urology* 2004;63:1143-7.
- 72-Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, Said TM, Sikka SC, Thomas AJ, Jr. Evaluation of nuclear DNA damage in spermatozoa from infertile men with varicocele. *Fertil Steril* 2003;80:1431-6.
- 73-Zini A, Blumenfeld A, Libman J, Willis J. Beneficial effect of microsurgical varicocelectomy on human sperm DNA integrity. *Hum Reprod* 2005;20:1018-21.
- 74-Fernandez JL, Muriel L, Goyanes V, Segrelles E, Gosalvez J, Enciso M, LaFromboise M, De Jonge C. Simple determination of human sperm DNA fragmentation with an improved sperm chromatin dispersion test. *Fertil Steril* 2005;84:833-42.
- 75-Su LM, Goldstein M, Schlegel PN. The effect of varicocelectomy on serum testosterone levels in infertile men with varicoceles. *J Urol* 1995;154:1752-5.
- 76-Nieschlag E, Hertle L, Fischedick A, Abshagen K, Behre HM. Update on treatment of varicocele: Counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod* 1998;13:2147-50.
- 77-Madgar I, Weissenberg R, Lunenfeld B, Karasik A, Goldwasser B. Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. *Fertil Steril* 1995;63:120-4.
- 78-Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, Agarwal R, Short RA, Sabanegh E, Marmar JL. Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: New meta-analytical approach. *Urology* 2007;70:532-8.
- 79-Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S, Agarwal R, Short RA, Benoff S, Thomas AJ, Jr. Reassessing the value of varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. *Fertil Steril* 2007;88:639-48.
- 80-Chehval MJ, Purcell MH. Deterioration of semen parameters over time in men with untreated varicocele: Evidence of progressive testicular damage. *Fertil Steril* 1992;57:174-7.
- 81-Meng MV, Greene KL, Turek PJ. Surgery or assisted reproduction? A decision analysis of treatment costs in male infertility. *J Urol* 2005;174:1926-31; discussion 1931.