



kadın doğum

JOURNAL OF OBSTETRICS and GYNECOLOGY dergisi

CİLT : 5
VOLUME:5

SAYI : 2
NUMBER:2

YIL: 2006
YEAR:2006

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, Ürojinekoloji

Bu dergi "Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş. Katkıları ile basılmıştır."

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 Periyodu : Yılda 4 sayı olarak Mart, Haziran, Eylül, Aralık aylarında yayınlanır.
Bir yıllık abone ücreti 2006 yılı için 50.000.000 TL (35 US \$) dir.
Bir sayı 16.500.000 TL dir (10 US \$).
Abonman Şartları : Abone olmak için abone ücreti
Garanti Bankası Kızılay Şubesi ,TL. Hesap No: 6688495 - 682043
USD Hesap No: 9095704 - 682043
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 2007

Reklam Tarifesi : Arka kapak (back cover) 1.500.000.000 TL (1000 US\$) , Ön kapak içi (inside cover) 1.200.000.000 TL (800 US \$),
Arka kapak içi (Inside of the back cover) 1.000.000.000 TL (750 US \$) , 1. sayfa (first page) 1.200.000.000 TL (800 US \$) ,
iç sayfalar (other pages) 750.000.000 TL (500 US\$)

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

Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Eğitim Programı.....	1050
Overin Primer Ependimomasi: Olgu Sunumu ve Literatür Taraması.....	1060
Dr. Nebil Bal, Dr. Serkan Erkanlı, Dr. Serap Arat, Dr. Esra Kuşçu, Dr. Beyhan Demirhan,	
Endometrial Hiperplazi: Güncel Gelişmeler.....	1064
Dr. Serkan Erkanlı, Dr. Esra Kuşçu	
HPV, Serviks Kanseri ve HPV Aşuları; Derleme.....	1071
Dr. Cem Baykal, Dr. Hande Delier, Dr. Petek Arıoğlu	
Rüptüre Olmamış Ektopik Gebeliklerin Tedavisinde Tek Doz ve	
Multidoz Methotrexate Protokollerinin Karşılaştırılması.....	1077
Dr. Mehmet Güney, Dr. Baha Oral, Dr. Tamer Mungan	
Kombine Spinal Epidural Anestezi İle Gerçekleştirilen	
Sezaryenlerde Hipotansiyon Gelişimi ve Efedrin Kullanımı.....	1082
Dr. Bakiye Uğur, Dr. Selda Şen, Dr. Mustafa Oğurlu, Dr. Erdal Gezer, Dr. Ali Rıza Odabaşı,	
Dr. Hasan Yüksel, Dr. Selda Demircan Sezer	
Primer Ovaryan Gebelikte Gözlem Tedavisi.....	1087
Dr. İsmet Gün, Dr. Evrim Erdemoğlu, Dr. Ebru Erdemoğlu	
Anovulatuvar İnfertil Hastaların Ovulasyon İndüksiyonunda	
Bir Aromataz İnhibitörü Olan Letrozol'un Etkinliği.....	1089
Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. Tayfun Genç, Dr. Cihan Öztopçu, Dr. Cemal Atalay	
Tamoksifen Tedavisi Sonrası Uterin Malign Miks Müllerian Tümör.....	1093
Dr. Funda Atalay, Dr. Çiğdem İrkan, Dr. Işın Pak	
Postmenopozal Osteoporoz Tedavisi İçin Raloksifen Kullanımının	
Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri Üzerine Etkisi	1095
Dr. Ferit Saraçoğlu, Dr. Nuray Boyar, Dr. Cihan Öztopçu, Dr. Cemal Atalay	
Endometrial Reseptivite	1103
Dr. Ümit Göktolga, Dr. Suat Hazer, Dr. Seyit Temel Ceyhan, Dr. Namık Kemal Duru,	
Dr. Tansu Küçük, Dr. Cem Korkmaz, Dr. Esat Orhon, Dr. İskender Başer	
Spontan ve Müdahaleli Gebelik Kayıpları: GATA Sonuçları.....	1112
Dr. S.Temel Ceyhan, Dr. İskender Başer, Dr. Ali Ergün, Dr. Sadettin Güngör,	
Dr. Ümit Göktolga, Dr. Ulaş Fidan	

HAKEM HEYETİ LİSTESİ

Prof. Dr. Cemalettin Akgüreş
Doç. Dr. Tahir Aksu
Prof. Dr. Aytekin Altıntaş
Prof. Dr. Tansu Arasil
Prof. Dr. Macit Arvas
Doç. Dr. Yılmaz Atay
Uz. Dr. Cemal Atalay
Doç. Dr. Ercan M. Aygen
Prof. Dr. Ali Ayhan
Doç. Dr. Ruşen Aytaç
Prof. Dr. Sevim Balci
Doç. Dr. Özcan Balat
Prof. Dr. İskender Başer
Doç. Dr. Merih Bayram
Prof. Dr. Yusuf Bayraktar
Prof. Dr. Tugan Beşe
Prof. Dr. Tufan Bilgin
Prof. Dr. Lügen Cengiz
Prof. Dr. Candan Cengiz
Doç. Dr. Metin Çapar
Doç. Dr. Ali Çetin
Prof. Dr. M.Turhan Çetin
Prof. Dr. M.Nedim Çiçek
Prof. Dr. Mehmet Çolakoglu
Klk. Şefi İnci Davas
Doç. Dr. Fuat Demirci
Doç. Dr. Süleyman Cansun Demir
Prof. Dr. Fuat Demirkan
Prof. Dr. Namık Demir
Klk. Şefi Bayazıt Dikmen
Doç. Dr. Serdar Dilbaz
Prof. Dr. Saffet Dilek
Prof. Dr. Uğur Dilmen
Prof. Dr. Tekin Durukan
Uz. Dr. Tamer Ecer
Prof. Dr. Mithar Erenus
Doç. Dr. Ali Ergün
Prof. Dr. İlhan Erkan
Prof. Dr. Oktay Erten
Doç. Dr. Elif Gül Yapar Eyi
Doç. Dr. Orhan Gelişen

Doç. Dr. Remzi Gökdeniz
Klk. Şefi Nimet Göker
Doç. Dr. Nermin Göğüş
Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Görkemli
Prof. Dr. Bülent Gülekli
Prof. Dr. Talip Gül
Prof. Dr. Haldun Güner
Yrd. Doç. Dr. Sadettin Güngör
Doç. Dr. Berkan Gürakan
Prof. Dr. Timur Gürkan
Prof. Dr. Rifat Gürsoy
Doç. Dr. Osman Haldundevelioğlu
Prof. Dr. Hikmet Hassa
Doç. Dr. İsmail Mete İtil
Prof. Dr. Sedat Kadanali
Doç. Dr. Ayşe Kafkaslı
Doç. Dr. Semih Kaleli
Uz. Dr. Murat Kalemli
Prof. Dr. Mansur Kamacı
Prof. Dr. Onur Karabacak
Prof. Dr. Zehra Neşe Kavak
Prof. Dr. İ.Safa Kaya
Doç. Dr. Necip Kepkep
Doç. Dr. Melahat Dönmez Kesim
Prof. Dr. Yalçın Kimya
Doç. Dr. İdris Koçak
Prof. Dr. Arif Kökçü
Uz. Dr. Rifat Köse
Doç. Dr. Esra Kuşçu
Prof. Dr. M.Tezar Kutluk
Doç. Dr. Tansu Küçük
Prof. Dr. Mustafa Küçük
Prof. Dr. Rıza Madazlı
Doç. Dr. Tamer Mungan
Doç. Dr. İptisam İpek Müderris
Prof. Dr. Ergün Onur
Doç. Dr. Özyay Oral
Doç. Dr. Engin Oral
Doç. Dr. Havva Oral
Prof. Dr. Esat Orhon
Prof. Dr. Fatma Tuncay Özgünen

Prof. Dr. Erdiç Özkınay
Prof. Dr. Zafer Öner
Doç. Dr. Aydın Özarsan
Doç. Dr. Semih Özeren
Prof. Dr. Kemal Öztekin
Uz. Dr. Cihan Öztopçu
Prof. Dr. Recai Pabuccu
Prof. Dr. Cemal Posacı
Prof. Dr. Feride Söylemez
Doç. Dr. Feride Şahin
Prof. Dr. Yılmaz Şahin
Doç. Dr. Dursun Ali Şenses
Prof. Dr. Turgay Şener
Prof. Dr. Halis Şimşek
Doç. Dr. M.Zeki Taner
Prof. Dr. Ömür Taşkın
Prof. Dr. Erol Tavmergen
Prof. Dr. A.Başar Tekin
Prof. Dr. Zafer Selçuk Tuncer
Doç. Dr. Cem Turan
Prof. Dr. Mehpare Tüfekçi
Doç. Dr. Mustafa Uğur
Prof. Dr. Mustafa Ulukuş
Doç. Dr. Gürkan Uncu
Doç. Dr. Bülent Urman
Prof. Dr. Turhan Uşlu
Doç. Dr. Orhan Ünal
Prof. Dr. Mine Üner
Prof. Dr. Cihat Ünlü
Prof. Dr. Mehmet Ali Vardar
Doç. Dr. Ömer Tanık Yalçın
Prof. Dr. Atilla Yıldırım
Uz. Dr. Uzun Yıldırım
Prof. Dr. Hüseyin Yılmaz
Uz. Dr. Nafiye Yılmaz
Uz. Dr. Ayçağ Yorgancı
Prof. Dr. Murat Yurdakök
Doç. Dr. Mehmet Ali Yüce
Doç. Dr. Hulusi Bülent Zeyneloğlu

YAZARLARIN DİKKATİNE

1-Kadın Doğum Dergisi yılda 4 kez olmak üzere üç ayda bir yayınlanır. Kadın Hastalıkları ve Doğum biliminin her alanında (üreme endokrinolojisi, jinekolojik onkoloji, maternal fetal tıp, ürojinekoloji, infertilite ve yardımcı üreme teknikleri , menapoz, çocuk ve adolesan jinekolojisi, androloji, cinsel fonksiyonlar vs) ya da kadın doğumu ilgilendiren diğer tıbbi konulardaki derleme (güncel konuların yeni literatürlerin ve yazarın kendi tecrübelerinin ışığında incelendiği yazılar) , deneysel ve klinik araştırmalar , vaka takdimleri yayın için kabul edilir.

2-Yazılar Kadın Doğum Dergisi yayın kurulu başkanlığına beyaz kağıdın tek yüzüne yazılarak 3 kopya+1 disket (1.4MB, 3.5") halinde gönderilecektir. Disketteki kayıt Mikrosot Word formatında 12 punto , çift satır aralıklarıyla , ariel tarzında , sol yanından 3 cm sağ yanından 2 cm boşluk bırakılarak yazılmış olacaktır. Her sayfa numaralanmalıdır.

Yazıların ya da resimlerin kayıbından dergi sorumlu tutulamaz. Bu nedenle araştırmacıların yazının ve resimlerin bir kopyasını kendilerinde bulundurmaları uygundur.

3- Dergide yazılar Türkçe olarak yayınlanır. Yazılarda mümkün olduğunca Türkçe tıbbi terimlerin kullanılması yayın kurulunca desteklenmektedir.

4- Bütün yazılarda aşağıdaki sıra gözetilmelidir.

- a- Konunun Türkçe başlığı,
- b- Yazarların ve araştırmacıların isimleri sıra ile başlık altına gelecek şekilde , ilk isimden başlayarak yazılmalı, yazarların görev yeri , bilim dalı, bölüm ve enstitüsü ile şehir ve ülke adresleri ve elektronik posta adresleri (birinci yazarın) açık olarak ilk sayfanın altına konulmalıdır.
- c- Konunun yabancı dilde (İngilizce) başlığı,
- d- Türkçe ve İngilizce , 150 kelimeyi geçmemek üzere özet,
- e- Her yazı için Türkçe ve yabancı dilde özeti sonunda beşi geçmemek üzere anahtar kelime konulur.
- f- Giriş
- g- Materyal ve Metod
- h- Bulgular
- i- Tartışma
- j- Kaynaklar

Kaynak numaraları metin içerisinde geçiş sırasına göre verilmeli , kaynak numarası parantez içerisinde gösterilmelidir. Aslı görülmeden diğer bir kaynak aracılığıyla bilgi edinilen makaleler mümkünse kaynaklar arasına alınmamalı , zorunlu hallerde ise bilgi alınan ara kaynak parantez içinde belirlenmelidir. Kaynakta alfabetik sıralama yapılmaz. Alınan materyalin kaynağına uygunluğu sorumluluğu yazara aittir. Yazarlar tüm kaynakları yazı içinde göstermelidir.

Dergilerin isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmış biçimde verilmelidir. Index'de geçmeyen dergilere kısaltma yapılmaz. Yazarlar sıralanırken 6 yazardan sonrası için " ve ark." Yazılmalıdır.

Örnek :

Karlık İ, Kesim M, Erol M. Fötal solunum hareketleri ile erken doğum eyleminin izlenmesi . Kadın Doğum Dergisi 1995; 11(1) : 8-11.

Kitaplardan alınan bölümler için

DiSaia PJ, Creasman WT. Invasive cervical cancer . DiSaia PJ , Creasman WT (Ed). Clinical Gynecologic Oncology .Saunders Yayınevi, Beşinci baskı, New York 1997; 51-106

Çok yazarlı kitaplardan alınan bölüm için;

Önderoğlu L. Fetal İnvaziv Girişimler. Saraçoğlu F (editör), Fetal Tanı ve Tedavi, Güneş Yayınevi, Ankara 1988, 359-76.

5- Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Bu durum yazarların imzası ile bir yazı şeklinde belirtilmelidir . Daha önce kongrede tebliğ ve özeti yayınlanmış çalışmalar , bu husus belirtilmek üzere kabul edilebilir. Yayın için gönderilmiş çalışmalarını gecikme veya diğer bir nedenle başka bir yerde bastırmak isteyen yazarların Yayın Kuruluna yazılı olarak bilgi vermeleri gerekir. Yayın Kurulu dergi için gönderilmiş yazılarda makale sahiplerinin bu maddeyi kabullendiklerini varsayar.

6- Dergide yayınlanacak yazılar metin , şekil, tablo, kaynakça dahil 15 sayfa , vaka takdimleri ise 5 sayfa geçmemelidir.

7- Tablo , çizelge ve resimlerin alt yazı ve (veya) başlıkları metinden ayrı bir kağıda yazılarak hazırlanmalıdır. Çizelge ve şekiller de 3 kopya olarak gönderilmeli ve aynı zamanda diskette de yer almalıdır. Siyah beyaz fotoğraflar parlak kağıda basılmış olmalıdır. Resimlerin arka yüzleri metinde geçiş sırasına göre numaralanmalı, yazarın adı ve ayrıca üst kenarları bir okla belirtilmelidir. Bu işlem kurşun kalemle bastırılmadan yapılmalıdır.

8- Ayrı baskı isteyen yazarlara istendiği takdirde ücreti karşılığında gönderilebilir. Ayrı basım talepleri önceden bildirilmelidir.

9- Renkli basılması istenen resimlerin ilave baskı giderleri yazarlara aittir.

10- Herhangi bir araştırma yazısında , araştırmayı destekleyen veya yürüten kurum ve kuruluşlar hakkında bilgi yazının sonunda verilmeli, kurum veya kuruluşun tam adı ve desteklenen projenin numarası yazılmalı , bu konudaki bilgiler ve teşekkür 4 satırı geçmemelidir.

11- Kısaltmalar, ilk kullanıldıkları zaman, parantez içinde açık yazılır. Özel kısaltmalar kullanılmaz. Yazı başlığında kısaltma kullanılmamalıdır.

12- Metin içerisinde geçen ilaçların ticari ismi yerine generik isimleri , bu ilaç ya da cihaz ülkemizde ilk kez uygulanıyorsa verilebilir.

13- Kurallara uymayan yazılar kabul edilmez, telif hakkı ödenmez. Basılması uygun görülmeyen yazılar iade edilmez. Yayın Kurulu gönderilen yazıda yazının bilimsel içeriğine dokunulmadan- uygun gördüğü değişiklikleri yapabilir. Araştırma yazılarına derleme yazılarına göre öncelik tanınır.

Özet Örneği

Klinik ve deneysel araştırma yazılarında özetler aşağıdaki düzende , her biri birer paragraf olarak dört alt başlık (1- Amaç / Objectives 2- Materyal ve Metod / Materials and Methods 3- Bulgular /Results 4- Sonuçlar /Conclusions) altında yazılmalıdır. Beşinci olarak anahtar kelimeler (Key Words) yazılacaktır. Özet yazımında genel bilgiler ve referanslara yer verilmeyecek , anlaşılması güç kısaltmalar kullanılmayacaktır. İstatistiksel testlerle desteklenmedikçe yorum yapmaktan, yuvarlak ve asalak cümlelerden kaçınılacaktır. Cümlelerde dilbilgisi olarak geçmiş zaman kullanılacaktır. Derleme özetleri, ana hatları ile özetleyen şekilde ve 150 kelimeyi geçmeyen düz yazı şeklinde olmalıdır.

Örnek

Özet:

Amaç: Gebelikte asemptomatik bakteriüri ve postpartum endometrit arasındaki ilişkiyi araştırmak.

Materyal ve Metod: Rastgele seçilmiş 132 gebeden doğum öncesi , orta idrarı kültür yapmak amacıyla alındı. Son bir ayda antibiyotik kullanan , infeksiyon bulguları olan ve operatif doğum uygulanan olgular çalışmaya alınmadı. 1 ml idrarda 10^5 bakteri varlığı bakteriüri olarak değerlendirildi. Tüm olgularda doğumdan 48 saat sonra endometrial sürüntüden kültür yapıldı. 38°C üzeri ateş , uterin hassasiyet , kötü kokulu loşi ve pozitif kültür endometrit olarak değerlendirildi.

Bulgular : Asemptomatik bakteriüri saptanan 14 olgunun 9 tanesinde endometrit saptandı.

Sonuçlar : Vajinal doğum yapan olgularda intrapartum bakteriüri postpartum endometrit ile anlamlı şekilde ilişkiliydi ($p<0.001$).

Anahtar Kelimeler: Asemptomatik bakteriüri, postpartum endometrit.

Abstract :

Objective : The association between asymptomatic bacteriuria and postpartum endometritis in pregnant women was assessed.

Materials and Methods: Midstream urine was taken for bacterial culture from randomly selected 132 pregnant women in labor. Excluding criteria were antibiotic usage in the last month, Existence of a clinical infectious disease ,and operative delivery. Existence of 10^5 bacteria in one mililiter urine was accepted as bacteriuria. Also endometrial swab for bacterial culture was taken from these cases ,48 hours after delivery. The diagnosis of endometritis was based on a temperature greater than 38°C , uterine tenderness, malodor in lochia and positive culture.

Results: Postpartum endometritis developed in 9 of the 14 women who diagnosed asymptomatic bacteriuria .

Conclusions: Intrapartum bacteriuria was significantly associated with postpartum endometritis in women delivering vaginally ($p<0.001$).

Key Words : Asymptomatic bacteriuria , Postpartum endometritis.

YAZIŞMA ADRESİ

KADIN DOĞUM DERGİSİ

Mithatpaşa Caddesi No 49/8 , Yenışehir Ankara 06420

Tel : (312) 435 4594 , Fax: (312) 435 0357

e-mail: editor @kadindogumdergisi.com

Lütfen yazılarınızla birlikte aşağıdaki formu da doldurup yollayınız.

KADIN DOĞUM DERGİSİ

Tarih :

Kayıt No :

Makale Başlığı :

Sayın Editör

Yayınlanması dileğiyle Kadın Doğum Dergisine gönderdiğimiz makalenin yazarları olarak bu çalışmanın ;

- 1-Bilimsel ve etik sorumluluğunun tarafımız ait olduğunu,
- 2- Daha önce yurt içinde ve yurt dışında Türkçe veya yabancı bir dilde yayınlanmadığını ,
- 3- Başka bir yayın organına yayınlanmak üzere gönderilmediğini,
- 4- Tüm yayın haklarının Kadın Doğum Dergisine ait olduğunu,
- 5- Diğer yazarlara ulaşılamaması halinde, tüm yazarların çalışmadan haberdar olduklarını ve diğer yazarların sorumluluklarını , yazışma yazarı olarak, üzerine aldığımı kabul ve beyan ederim.

Not: Lütfen mürekkepli kalemle okunaklı ve eksiksiz olarak doldurup imzalayınız.

.....
İmza

Yazışma Yazarı :

Adresi :

Tel:

Faks:

e-mail:

Ülkemizde kaç tane kadın hastalıkları ve doğum uzmanına ihtiyaç olduğu konusunda ortaya konmuş bir rakama rastlamadığımız gibi bakanlığın da bu konudaki hedefleri belirlenmiş değildir. Kanımca Türkiye'de 15 000 kişiye bir kadın doğum uzmanı yeterli olabilecektir. Buna göre ülke ihtiyacının 4500-5000 uzman olduğu söylenebilir. Halbuki sayının şimdiden 6000 i geçtiği bilinmektedir. Türkiye'deki esas sorunun Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanı sayısından çok mevcut hekimlerin kalitesinin yükseltilmesi ve ülke sathına düzgün yayılımının sağlanmasıdır. Yeni yetişen asistanların kalitesi eğitim merkezlerinin belirlenen standartlara ulaşmasıyla sağlanabilecekken mevcut uzmanlar için mezuniyet sonrası eğitim toplantıları ve çeşitli kurslarla yükseltilebilecektir. Uzman sayısındaki şişme, eğitim hastanelerinin rutin hizmet ve nöbetleri yürütmede asistanlara dayanmak yerine uzmanları, başasistan ve yardımcı doçentleri kullanmasıyla, dolayısıyla asistan sayılarını azaltmakla engellenebilecektir.

Ülkemizde Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlığı eğitimi Sağlık Bakanlığına bağlı eğitim ve araştırma hastanelerinde, Tıp Fakültelerinde verilmektedir. Ancak hastaneler arasındaki bölgesel farklar, alt yapı, bilgi birikimi, tecrübe, kütüphane, laboratuvar imkanları, öğretim üyesi sayıları vb faktörlerin etkisiyle standart bir eğitim söz konusu olamamaktadır. Bazı hastaneler doğum ağırlıklı çalışırken bazılarında cerrahi ağırlık söz konusu olabilmektedir. Bu farklılıklar ülkede ihtiyaçlara cevap verebilecek donanıma sahip uzman yetiştirilmesini de zorlaştırmaktadır. Bu sıkıntılar nedeniyle bir süreden beri Bakanlıkça yürütülen çalışmalar son aşamasına gelmiş olarak kısa süre önce Ankara'da bulunan tüm eğitim hastanelerinin şefleri bir çalıştayda bir araya gelerek TJOD nin çalışmaları da göz önüne alınarak mesleğimizde uzman eğitimi için gerekli müfredatı ve bir asistanın uzman olmadan önce en az yapması gereken vaka sayılarını saptayarak bir rapor halinde bakanlığa sunmuştur. Bir asistan belirtilen sayıda vakayı yapmadan veya daha önce getirilmiş olan ve bir süre sonra yürürlüğe girmesi beklenen bir merkezi sınavı geçemeyen asistanların uzmanlık sınavına girmesi mümkün olmayacaktır. Böylece teorik ve pratik eğitimde belirli bir kalite tutturulabilecektir. Yapılan çalıştay sonucunda ortaya çıkan mesleğimizin sınırlarını ve amaçlarını da tanımlayan rapor ekte sunulmuştur.

Doç.Dr.Ferit Saraçoğlu

Editör

Editor@kadindogumdergisi.com

Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Eğitim Programı

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM BİLİM DALININ TANIMI:

1. Normal ve riskli gebeliklerde, gebeliğe bağlı yada gebeliği etkileyen hastalıklarda anne ve fetüsün sağlığına yönelik tanı, takip, tedavinin (genetik tanı ve tedaviler, teratoloji, intrauterin enfeksiyonlar, fetal eko, fetal redüksiyon vb invaziv girişimlerin), yapılması, doğumlarının yada terminasyonlarının, gerçekleştirilmesi, doğum analjezisi ve lokal ve bölgesel anestezi yapılmasıdır.

2. Üreme organları olan uterus, tüpler, overler, memeler, vulva, vajen ve genital sistemin diğer yapılarıyla ilgili benign ve malign hastalıkların, enfeksiyonların önlenmesi, tanısı, her türlü medikal ve cerrahi (endoskopik cerrahi dahil) tedavilerinin yapılması.

3. Onkoloji hastalarında cerrahiye takiben ek tedavi uygulayabilir, gerektiğinde patolojik, radyasyon onkoloğu ve medikal onkologla iş birliğine gidebilir.

4. Üreme sağlığı ile ilişkili genetik, çocuk ve adolesan jinekolojisi (tıbbi/cerrahi), infertilite, yardımcı üreme teknikleri, kök hücre / klonlama çalışmaları vb uygulamaları , androloji, menapoz osteoporoz, yaşlanan kadının genel değerlendirilmesi , aile planlaması ve buna benzer reproduktif fonksiyonlarla yada değişikliklerle ilgili durumların tanı, takip ve medikal/cerrahi tedavilerinin yapılması,

5. Pelvik taban disfonksiyonları ve diğer nedenlere bağlı üriner inkontinansların tanı (sistoskopi, ürodinami vb yapılması), medikal/cerrahi tedavilerinin ve takiplerinin yapılması, Genital fistüllerin tanı ve tedavilerinin yapılması. Üriner ve gastrointestinal sistemle ilgili enfeksiyonların ve fonksiyonel bozuklukların (kabızlık, hemoroid, IBS vb) tıbbi tedavilerinin verilmesi.

6. Kadın hastalıkları ve doğum bilim dalının kapsadığı tüm alanlarda tanı, invaziv girişimler ve medikal/cerrahi tedavi amacıyla ultrasonografi yapabilir , multidisipliner çalışmayla x-ışını ve diğer görüntüleme yöntemlerini tanı ve tedavide kullanabilir.

7. Gerekli eğitimi almak koşuluyla kadın hastalıkları ve doğum bilim dalını ilgilendiren alanlarda skopi altında invaziv ve anjiyografik işlemlerin yapılması,

8. Kadın üreme sağlığını etkileyen psikosomatik, psikoseksüel, endokrin ve sistemik hastalıkların tanı, takip ve medikal tedavilerinin yapılması,

9. Doğumsal, edinsel ürogenital sistem anomali veya

anatomik bozukluklarının tanı ve tedavisi,

10. Jinekolojik Cerrahi ve medikal tedaviler sırasında gerekli olan diğer ek cerrahi/medikal girişimlerin yada oluşan komplikasyonların cerrahi /medikal olarak düzeltildiği multidisipliner çalışan, eğitim ve araştırma yapan anabilim dalıdır. Gerektiğinde ilgili tüm disiplinlerle birlikte çalışır.

AMACI

Yukarıda belirtilen, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalının kapsamış olduğu alanda Türk halkının ihtiyaçlarını da kapsayacak şekilde, en ileri düzeydeki teorik ve pratik eğitimin verilmesidir

HEDEFİ

Verilecek Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalı uzmanlık eğitiminin hedefleri ;

- Belirlenecek müfredata uygun tıbbi ve cerrahi eğitimin verilmesidir.
- Mesleğini tek başına uygulayabilecek ve bir kadın hastalıkları ve doğum kliniğinin çalışmalarını yürütebilecek uzmanlar yetiştirilmesidir.
- Mesleki gelişmeleri izleyen, analitik düşünebilen, multidisipliner çalışabilen, mezuniyet sonrası eğitimine ve kanıta dayalı tıp uygulamalarına önem veren uzmanlar yetiştirilmesidir.
- Hasta haklarına ve mesleki etik kurallarına uyan uzmanlar yetiştirilmesidir.
- Ülkemizin üreme sağlığı konusundaki sorunlarıyla ilgili eğitim almış, yeterli bilgi ve tecrübeye sahip, hedeflere uygun görevler yapabilecek uzmanlar yetiştirilmesidir.
- Sosyal yönden gelişmiş, çalışmaları ve sunumları ve araştırmaları için gerekli bilgisayar programlarını, tüm araç gereç ve tıbbi cihazları kullanabilen iletişim yeteneği yüksek uzmanlar yetiştirmektir.
- Asgari Standart eğitim almış uzmanların yetiştirilmesidir.

FİZİKİ ALTYAPI

Bir Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalı aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır;

- Akademik Bölüm
- Poliklinikler
- Yataklı tedavi bölüm
- Jinekoloji servisi
- Doğum servisi , Eylem ve doğum salonu
- Ameliyathane
- Aile Planlaması Bölümü
- Yeni Doğan Bölümü
- Araştırma Merkezi (kurum lab. dan yararlanma, bölümün lab. vs)

Tüm birimlerde merkezi ısıtma sistemi, jeneratör ve kesintisiz güç kaynağı, arşiv sistemi (güncel teknolojiye uygun), protokol /ameliyat /adli rapor defterlerinin (bilgisayardada olabilir) bulunması gerekmektedir. Tüm bölümlerde yangına karşı gerekli tedbirler alınmalı, zeminler ve duvarlar düz satırlı, pürüzsüz, kolay temizlenebilir ve dezenfeksiyona uygun olmalıdır.

AKADEMİK BÖLÜM

Akademik bölüm

1- Sekreteryä

2- Öğretim Üyeleri Odaları

3- Kütüphane (Merkezi Kütüphane dışında),

4- internet bağlantısı

5- Konferans salonu (Merkezi Olabilir)

6- Küçük toplantı salonundan oluşur.

POLİKLİNİKLER

Bekleme bölümü hastane polikliniğinin genel bekleme bölümü yada birim içerisinde (en az 25 m²) olabilir. 25 yatağa kadar olan kliniklerde hasta bekleme salonu dışında en az 3 muayene odası (gebe+jinekoloji) ve bu odalar içerisinde hastanın görünmeden muayeneye hazırlanabileceği bölümlerin olması gereklidir. Bu odalardan gebe bakılanların en az 10 m² (ultrasound konulacaksa en az 12m² + klima), jinekolojik hasta bakılanlarına en az 12 m² olması gereklidir. Bu odalarda bir lavabo, bir masa (duvara montede olabilir), hasta ve doktorun konuşabilmesi için iki, hemşire için bir sandalye (tabure) bulunması gereklidir. Muayene odaları dışında ayakta tetkik ve tahlil (biopsiler, vb) ve tedavilerin (Koterizasyon vb) yapılacağı jinekolojik muayene odası özelliğinde bir küçük müdahale odasının bulunması gerekir. Müdahale odasında 1 adet kolposkopi bulunmalıdır. Acil durumlar için merkezi oksijen (olmadığı takdirde tüple), aspiratör, airway entübasyon /laringoskop, acil ilaçlar bulunmalıdır. En az 2 sedye ve tekerlekli iskemlenin bulunması gerekir. Merkezi arşiv bulunmayan hastanelerde poliklinikte arşivin de bulunması gerekir.

Kurum içerisinde yada bölüm içerisinde sosyal hizmet uzmanı, psikolog, istatistikçi ve diyetisyenler bulunmalıdır. Bölüm içerisinde poliklinikte görülen hasta kayıtlarının tutulacağı bilgisayarlı bir arşiv sistemi bulunmalıdır.

SERVİSLER

Hasta servislerinde muayene ,pansuman ve gerekli müdahalelerin yapılacağı bir odanın, en az 1 uzman, 1 uzmanlık öğrencisi doktor odasının ve 1 hemşire odasının bulunması gereklidir. Her serviste bir nöbetçi doktor odası ve bu odada wc+lavabo / banyo olmalıdır. Her serviste bir hemşire deski bulunmalıdır. Her serviste hastalara yönelik banyo ve yeterli sayıda tuvaletin bulunması gerekir. Tekli yada çoklu odalar bulunabilir ancak çoklu hasta odalarında en fazla 4 yatak ve kendi lavabo ve tuvaleti bulunmalıdır, hastalar oda içerisinde rahat hareket edebilmeli, gerektiğinde refakatçisi kalabilmelidir.

Her odanın penceresi bulunmalı, yeterince aydınlık olmalıdır. Her hasta yatağının yanında hasta komidinin ve deve boynunun bulunması gerekir. Hastanın hemşireyi çağırabileceği bir çağrı tertibatının bulunması gerekir. Her odada her hasta için bir eşya dolabı bulunmalıdır. Tüm odalarda merkezi oksijen/vakum tertibatı bulunmalıdır. Servis tabanı düz, pürüzsüz, kolay silinebilir tercihen PVC kaplı olmalıdır. Kapılar sedye girebilecek genişlikte ve odalar sedyenin hareket edilebileceği büyüklükte olmalıdır. Serviste tanısal ve invaziv girişimlerin yapılabilmesi için en az 12 m² lik bir ultrasonografi odasının bulunması gereklidir. Acil Servisin içerisinde en az bir jinekolojik muayene odasının bulunması gereklidir.

Serviste merkezi bilgisayarla birlikte, bölümde bilgisayarlı arşiv sisteminin bulunması gereklidir.

Serviste en az 1 sedye ve tekerlekli iskemle bulunmalıdır.

AMELİYATHANE

Hasta yakınlarının kolay ulaşamayacağı bir Ameliyathane (bölüme özel yada merkezi ameliyathane içerisinde diğer bölümlerle birlikte çalışıyor olabilir) bulunmalıdır. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünün gece gündüz ameliyat yapılabilecek en az iki ameliyathanesinin bulunması gereklidir. Bu ameliyathaneler genel ameliyathane kurallarına uygun olarak inşa edilmiş, 20 m² den büyük, merkezi gaz teşkilatına sahip olmaları gerekir. Hemen dışında yıkanma bölümleri bulunmalıdır. Ameliyathane içerisinde hastaların ameliyat öncesi bekleyebileceği yataklı bir bölümün ve ameliyatı takiben hastanın yakından izlenebileceği bir ayılma kısmının (en az 2 hastalık) olması gerekmektedir. Ameliyathaneler doğrudan jeneratörle bağlantılı olmalıdır. Ameliyathanelerde pencere bulunmamalı, yerler antistatik/antibakteriyel malzemeye kaplanmalıdır. Klimatizasyonu / filtrasyonu steril ameliyathane standartlarına uygun olmalıdır. Gerekli görülen hastaların faydalanabilmesi için kurum merkezi yoğun bakım ünitesinde Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine ait en az 2 yatağın bulunması yada bu hizmetin klinik içerisinde verilmesi sağlanacaktır. Doktorların ameliyat notlarını yazabileceği (bilgisayarlı) veya teype okuyabileceği bir bölüm bulunmalıdır.

DOĞUMSALONLARI

Eylemdeki hastaların daha rahat ve yakın takiplerinin yapılabilmesi için doğrudan doğum salonlarıyla bağlantılı, en az 3 hastalık bir eylem bölümünün olması gereklidir, Eylem odalarında her hasta başında bir fetal monitör bulunmalıdır.

Tüm hasta başlarında merkezi gaz ve vakum sistemi bulunmalıdır. Bu bölümde ve yataklar arasında bir sedye kolaylıkla hareket edebilmelidir. Serviste kritik kısımlar doğrudan hastane jeneratörüne bağlı olmalıdır. Doğum Salonları En az iki tane olup (>20 m²) içerisinde yıkanma bölümü, merkezi gaz teşkilatı, ve jeneratör bağlantısı bulunmalıdır. Klimatizasyonu bulunmalı, yerler antistatik/Antibakteriyel malzemeye kaplanmalıdır.

AİLE PLANLAMASI

Bu bölümde poliklinikler kısmında belirtilen standartlara uygun hasta bekleme bölümünün, danışmanlık ve muayene odalarının, toplu konferans ve eğitimler için toplantı odasının bulunması gerekmektedir. Aile planlaması kliniği içerisinde veya merkezi ameliyathane içerisinde ayaktan lokal anestezi ile yada laparoskopik olarak tüp ligasyonlarının, Menstruel Regülasyon, küretaj gibi işlemlerin yapılabileceği genel anestezi olanaklarına da sahip bir standart ameliyathane ve ayılma bölümünün olması gerekmektedir. Merkezi yada kendine ait otoklav tertibatının bulunması gereklidir.

YENİ DOĞAN

Yine doğum salonuna bağlantılı yeni doğan resusitasyon bölümünün ve gerektiğinde yenidoğanların gözlem altında tutulabileceği bir küvez-fototerapi odasının bulunması gereklidir. Bu bölümler hastane çocuk kliniği ile ilişkili bir birim olmalıdır. Çocuk bölümü olmayan hastanelerin ilk müdahale sonrası gerekli sevk zincirini oluşturmak zorunluluğu vardır.

LABORATUAR

Androlojik çalışmalar (inseminasyon için sperm hazırlanması vb), ürokinamik çalışmalar vb lab. işlemleri için duvar ve tabanı kolay temizlenebilir, iyi aydınlatılmış en az iki oda bulunmalıdır. Androloji lab yakınında uygun bir sperm verme bölümü de hazırlanmalıdır.

GEREKLİ DONANIMLAR

1-POLİKLİNİK

- Jinekolojik muayene masası
- Gebe muayene masası
- Boyölçerli tartı
- Negatoskop
- Işık kaynağı
- Spekülümlar (değişik boy ve tipte)
- Smear alma gereçleri (fırça, lam, sprej ,zarf vs)
- Masa ve 3 sandalye
- Çöp Kutusu
- Tenakülüm 1 adet
- Ring Forseps 1 Adet
- Povidon iyot
- Sıvı vazelin
- Muayene eldivenleri
- Biyopsi şişeleri
- Tansiyon aleti
- Steteskop
- Fetoskop
- Küçük tromel
- Fetal el monitörü
- Mikroskop

2-LABORATUAR

- Santrifüj
- Etüv

- Spektrofotometre
- Mikroskop
- Pipet takımı
- Makler Chamber
- Glukometre
- Hemoglobinometre (elde taşınabilen)

3- KÜÇÜK MÜDAHELE

- Elektro Koter
- Kryoterapi
- LEEP Cihazı
- Vakum cihazı
- Işık kaynağı
- Kolposkopi
- Ofis histeroskopi
- Ambu cihazı
- Acil tepsisi
- Dilatasyon ve küret seti
- Novak Küret
- Cilt biopsi punch aleti
- Küçük biopsi seti
- Servikal biopsi aleti
- Karman seti ve uçları
- Serviks punch biopsi aleti
- 1 tenakulum
- ring forseps
- spekulumlar
- Disposable endometrial biopsi aleti

4-AMELİYATHANE

- Ameliyat masası
- Ameliyat lambası
- Anestezi makinası
- İnfüzyon pompası
- Hasta monitörü
- Defibrilatör
- Yeterince çelik dolap
- Vakum aspiratör
- Cerrahi videoendoskopi (histeroskopi, laparoskopi, vb) seti- kayıt cihazı ve el aletleri
- Cerrahi Setler
- Cerrahi örtü ve gömlek setleri
- Küvetler
- Mayo masaları
- Serum ısıtmak için etüv
- Transfer sedyesi
- Ameliyat notlarının yazılacağı ve saklanacağı bilgisayarlı arşiv sistemi
- Ameliyatları Görüntüleme ve kayıt sistemi

5- DOĞUM SALONU

- Doğum masası
- Anestezi makinası
- Aspiratör
- Bebek aspiratörü

- Cerrahi aletler
- İnfüzyon pompası
- Steril örtü ve gömlek setleri
- Obstetrik forsepsler
- Vakum Cihazı
- Laringoskop
- Erişkin ve yeni doğan ambusu
- Sedye
- Çelik dolaplar
- Yeni doğan resusitasyon ünitesi

6- YENİ DOĞAN BÖLÜMÜ

- Küvez (en az 2 adet)
- Neonatal monitör
- Fototerapi (en az 2 adet)

7- SERVİS

- Acil arabası (crash cart)
- Sedye
- Tekerlekli araba
- Fetal mōnitör
- Ultrasonografi Renkli Doppler
- Ürodinami cihazı
- Hasta Monitör
- EKG
- Suction cihazı
- Buhar makinası
- İnfüzyon pompaları

Not..Laboratuarlar, Röntgen cihazı, Mamografi, Kemik Dansitesi Ölçüm cihazı merkezi olabilir.

EĞİTİM

Her kurum haftanın iki gününü eğitim günü olarak belirleyerek eğitim yapar. Üniteler halinde çalışan özel dal hastanelerinde her unite ayrıca kendi teorik ve pratik eğitimini sürdürür. Haftanın hangi günü hangi toplantının düzenleneceği ilgili eğitim kurumu tarafından belirlenir. Eğitimle ilgili tüm sunumlar yıllık olarak arşivlenir. Bu programda belirtilen eğitimi hasta, öğretim üyesi, cihaz yada alt yapı eksiklikleri nedeniyle gerçekleştiremeyen eğitim kurumları YÖK yada TC Sağlık Bakanlığına bağlı eğitim kuruluşlarıyla işbirliğine giderek eğitimin tamamlanması sağlanır.

Tutum Eğitimi:

- Tüm uzmanlık öğrencileri, bölüm içerisinde çalışmaya başlamadan önce, hastane ve Eğitim Kurumları'nda bir aylık adaptasyon sürecine girmelidirler.
- Tüm uzmanlık öğrencileri bilgilendirilmiş onam konusunda eğitilmelidir.
- Tüm uzmanlık öğrencileri, sorumlu doktor olarak servis görevlerine başlamadan önce iyi klinik uygulamalar hakkında bilgilendirilmelidir.
- Tüm uzmanlık öğrencileri, pelvik muayeneye başlamadan

önce, kadın hastalara yaklaşım hakkında eğitilmelidirler.

- Uzmanlık öğrencileri tıpta etik kurslarına katılmalıdırlar.
- Eğitim Kurumları'nda, her türlü çalışmada (retrospektif de olsa) etik kurul izni istenmelidir.
- Haftalık yapılan olgu sunumlarında, özellikle tıbbi terminasyon ve sezaryen endikasyonlarında alternatif tedaviler ile etik yönler tüm öğretim üyelerinin katılımıyla beraber tartışılmaktadır.
- Uzmanlık öğrencilerinin hastalara yaklaşımlarına yönelik yıl içerisinde Psikiatri Klinikleri veya psikologlar tarafınca eğitim dersleri verilmelidir.
- Tüm uzmanlık öğrencilerine danışman eğitim elemanı tayin edilmeli, mevcut sorunlarını bireysel olarak istedikleri her an bu eğitim elemanı ile paylaşabilmelidir.

Uzmanlık öğrencilerinin Eğitimlerindeki Bireysel Sorumlulukları:

- Danışman öğretim üyeleri ile görüşerek bireysel çalışma düzen ve planlarını kurmalıdır.
- Tüm eğitim derslerine mümkün olduğunca katılmalı, kendisi ile beraber diğer uzmanlık öğrencilerin de eğitiminde rol almalıdır.
- Öğrendiği ve araştırdığı konuları toplantılarda sunabilmeli ve savunabilmelidir.
- Eğitimin öncelikle kendileri için planlandığı sorumluluğuna erişmeli, anlayamadığı her konuda danışabilmeli ve daha iyi eğitim programlarının oluşturulabilmesi için katkıda bulunmalıdır.

Teorik Eğitim

a- Seminerler: Teorik eğitim, haftalık seminerler ve vaka takdimleri ile yapılacaktır. Uzmanlık öğrencisiler klinikte çalışmaya başladıklarında Genel Jinekoloji ve Obstetrik, Ürojinekoloji, Jinekolojik Onkoloji, Üreme Endokrinolojisi ve İnertilite ve Maternal Fetal Tıp ile ilgili takip etmesi gereken kitaplar kendilerine bildirilir ve çalışma materyallerini temin etmesi istenir.

b- Konsey Toplantıları: Önemli vakaların tartışılarak karara bağlanması için en az haftada bir yapılacaktır.

c- Dergi Klubü: Onbeş günde bir olmak üzere dergi saati yapılarak uzmanlık öğrencisilerin bilimsel çalışmalardan haberdar olmaları ve bilimsel çalışmaların nasıl yapıldığı konusundaki bilgileri artırılmaya çalışılır.

d- Jinekopatoloji Toplantısı : En az ayda bir kez patoloji kliniği ile ortaklaşa düzenlenmekte ve o ay içerisinde ameliyat edilmiş, özelliği olan vakaların patolojileri tartışılmaktadır.

e- İstatistik Toplantısı: Haftada bir kez yapılmalı ve o hafta içerisinde yatırılan, ameliyat edilen, doğurtulan vakaların dökümleri, endikasyonları ve sonuçları tartışılarak eğitim verilmelidir.

f- Mortalite Toplantısı: Her Mortalite olduğunda yapılacak ve hastanın durumu, yapılanlar yada varsa ilave yapılması gerekenler tartışılacaktır.

•Kongre / Sempozyum /Workshop: yurt içi veya dışında yapılacak bu tür toplantılara katılımların teşvik edilmesi

•Araştırmalar : Her uzmanlık öğrencisinin tezi dışında da bilimsel çalışmalara katılımının sağlanması özendirilmelidir, bir bilimsel çalışmanın nasıl yapılacağı konusunda eğitilmelidir.

PRATİK EĞİTİM

a- Hasta Başında Eğitim: Sorumlu öğretim üyesi veya klinik şefi uzmanlık öğrencilerle günlük olarak hasta başı eğitim vizitleri yaparlar. Yatan her hasta sorumlu öğretim üyesi veya klinik şefi ve hastadan sorumlu uzmanlık öğrencisiyle birlikte muayene edilerek tartışılır.

b- Doğum/Ameliyat/Girişimler: Her uzmanlık öğrencisinin hangi sene ne yapması gerektiği tespit edilmiştir.

KURSLAR

Tüm uzmanlık öğrencilerinin Sağlık Bakanlığınca düzenlenen Neonatal Resusitasyon Kursu, Gençelin Üreme Sağlığı, Anne Sütü Eğitimi gibi kurslarını alması sağlanacak, ayrıca Tıpta Etik Uygulamalar, Hayvan Deneyleri vb kursları alması özendirilecektir.

Eğitim kurumlarının sürekli tıp eğitimine yönelik bölgesel yada merkezi kurslar yada kongreler düzenlemesi ve bu toplantıların TTB tarafından kredilendirilmesi sağlanacaktır.

SINAVLAR

Uzmanlık öğrencilerinin teorik bilgi düzeylerini saptamak, eğitimlerde üzerinde daha fazla durulması gereken konuları saptayabilmek için yılda en az bir tercihen iki kez çoktan seçmeli bir değerlendirme sınavı yapılır. Sınav sonuçları adaya şahsen bildirilerek bundan sonraki çalışmalarının nasıl olması gerektiği birlikte tartışılır.

EĞİTİCİLER

Uzmanlık öğrencilerinin eğitimleri sadece eğitim kadrosunda yer alan uzmanlar, başuzmanlık öğrenciler, öğretim üyeleri, şef muavini veya şefler tarafından yapılır.

Tüm uzmanlık öğrencileri, aşağıda verilen minimal gereklilikleri yapabilmelidir. Bu aktiviteler sırasında, karşılaştıkları problemleri eğiticileriyle paylaşarak bilgi ve becerilerini geliştirebilme fırsatını yakalamalıdır.

Pratik eğitimlerde her uzmanlık öğrencisinin en az yapması gereken girişim sayıları şunlardır:

1.CERRAHİ İŞLEMLER

- Abdominal histerektomi-25 adet
- Vajinal histerektomi- 10 adet
- Laparotomi-20 adet
- Laparaskopi-Histeroskopi 20 adet
- Operatif laparaskopi-10 adet (kendisi yada asistans)
- Radikal operasyonlar- 25 vakada asistans
- Vajinal (diğer) operasyonlar-10 adet

2.DOĞUM

- Vajinal doğum-100 adet
- Sezaryen-40 adet
- Forseps uygulaması 5 adet
- Vakum uygulaması 5 adet
- Amniosentez 5 adet
- Epizyotomi 25 adet

3.AİLE PLANLAMASI

- Gebelik tahliyesi 25 adet
- Tüp ligasyonu- 10 adet
- RİA uygulaması- 20 adet
- Diğer kontraseptif uygulaması- 20 adet

4.POLİKLİNİK

- Smear almak 100 adet
- Endometrial örnekleme veya d/c 25 adet
- Kolposkopi- 50 adet
- Servikal biopsi 10 adet
- LEEP- 5 adet
- Vulvar / Vajinal girişimler- 5 adet
- Obstetrik USG- 200 adet
- TA Pelvik USG- 50 adet
- Vajinal USG- 100 adet
- Histerosalpingografi 10 adet
- Ofis Histeroskopi 10 adet
- Ürodinami- 5 adet

Rotasyonlar:

Eğitim Kurumları'ndaki uygulanan rotasyonlar aşağıda belirtilen program çerçevesinde uygulanmalıdır. Tüm uzmanlık öğrencileri rotasyon dönüşümünde yaptıkları faaliyetleri ilgili bölümün öğretim üyelerine tasdik ettirip, uzmanlık öğrencisi karnelerine işlerler. Ayrıca her uzmanlık öğrencisi, yaptığı rotasyon hakkındaki eleştirilerini de rapor ederek Eğitim Kurumları'na teslim eder.

Rotasyonlar ve süreleri ;

1-Acil Tıp (1 ay)

Birinci / İkinci yıl uzmanlık öğrencileri katılır. Bu rotasyondaki beklentiler:

- Acil hastanın değerlendirilmesi .
- Bilinci kapalı hastada değerlendirme, primer yaklaşım.

- Dahili acil hastanın primer değerlendirilmesi ve yaklaşım

- Diabetik ketoasidoz
- Akut myokardial infarktüs
- Elektrolit bozuklukları
- Pulmoner ödem
- Pulmoner tromboemboli

- Acil kanamalı hastaya yaklaşım, primer değerlendirme.

1. İnvasif monitorizasyon teknikleri (Femoral, Subklavian kateter takılması vb)

2- Anesteziyoloji (2 ay)

Birinci / İkinci yıl uzmanlık öğrencileri katılır. Bu rotasyondaki beklentiler:

Genel anestezi (1 ay)

- Entübasyon yapılması
- Kardiopulmoner arrest ve resüsitasyon.
- İnvasif monitorizasyon teknikleri (Santral yol açılması (Femoral, Subklavian kateter takılması),
- Preoperatif jinekolojik hastanın anestezi riskleri açısından değerlendirilmesi.
- Jinekolojik hastada genel anestezi teknikleri.

Doğum-Jinekolojik analjezi ve anestezi (15 gün)

- Doğumda epidural anestezi (5 hasta).
- Sezaryende epidural spinal anestezi (5 hasta).
- Küçük cerrahi girişimlerde (Laparoskopi, D&C, Endometrial biyopsi...) anestezi.

Yoğun Bakım (15 gün)

- Yoğun bakım endikasyonları,
- Ventilatör endikasyonları,
- Hasta izlemi.

3- Üroloji (2 ay)

İkinci / Üçüncü yıl uzmanlık öğrencileri tamamlar . Beklentiler:

- Jinekolojik cerrahi esnasında ürolojik komplikasyon olabilecek bölgelerin vizualize edilerek gösterilmesi
- Jinekolojik operasyonlarda olabilecek ürolojik komplikasyonların tedavisinin öğretilmesi (Mesane yaralanması, üreter kesisi vb)
- Pelvik taban yetersizliklerinde uygulanan cerrahi girişimler
- Ürodinami ve sistoskopi ile ilgili temel ve pratik bilgilerin öğretilmesi

4- Genel Cerrahi (4 ay)

Üçüncü / Dördüncü yıl uzmanlık öğrencileri tamamlar . Beklentiler:

Meme polikliniği (15 gün)

- Meme muayenesi,
- Kist aspirasyonu,
- Meme biyopsisi öğretilmesi.

Meme cerrahisi (15 gün)

- Meme biyopsisi
- Lumpektomi

- Aksiller diseksiyon
- Radikal meme ameliyatları

Gastrointestinal sistem cerrahisi (2 ay)

- Preoperatif postoperatif hasta izlemi
- Total parenteral nütrasyon endikasyonları
- Elektrolit ve sıvı tedavisi
- Şok tedavisi, şok hastasında izlem (Septik, hipovolemik)
- Kolostomi açılması kapatılması
- Barsak perforasyonu onarımı
- Barsak Bypass cerrahisi
- Stapler kullanımı

5- Patoloji (1 ay)

Dördüncü / Beşinci yıl uzmanlık öğrencileri tamamlar . Beklentiler:

- Patoloji spesmeninin makroskopik değerlendirilmesi
- Spesmenin hazırlanmasında incelenmesinde pratik aşamalar
- Frozen hazırlanması ve değerlendirilmesi
- Benign malign jinekolojik preparatın mikroskopik değerlendirilmesinde ipuçları
- Moleküler patoloji teknikleri, değerlendirilmesi.

6- Seçmeli rotasyon (1 ay bu süre 15 gün 15 gün olarak iki ayrı bölümde de yapılabilir)

Dördüncü / Beşinci yıl uzmanlık öğrencileri tamamlarlar

Seçilebilecek bölümler aşağıda gösterilmiştir;

- Deneysel araştırma laboratuvarı
- Medikal onkoloji
- Genetik
- Neonatoloji
- Biyoistatistik
- Epidemiyoloji
- Plastik cerrahi
- Girişimsel radyoloji
- Medikal endokrinoloji
- Aile planlaması
- Fizyoloji
- Anatomi
- Biyokimya
- Embryoloji
- Yardımcı üreme teknikleri
- Kardiovasküler cerrahi
- Adli Tıp
- Enfeksiyon hastalıkları
- Etik
- Radyoterapi

Uzmanlık öğrencileri dış rotasyonlarından geriye kalan sürede çalıştıkları kurumun belirleyeceği sürelerde jinekoloji ve doğum kliniklerinde , varsa diğer alt ünitelerde çalışarak 5 yıllık eğitimlerini tamamlarlar.

PRATİK EĞİTİM

a- Hasta Başında Eğitim: Sorumlu öğretim üyesi asistanlarla günlük olarak hasta başı eğitim vizitleri yaparlar. Yatan her hasta sorumlu öğretim üyesi ve hastadan sorumlu asistanla birlikte muayene edilerek tartışılır.

b- Doğum/Ameliyat/Girişimler: Her uzmanlık öğrencisinin hangi sene ne yapması gerektiği tespit edilmiştir.

Asistanlar eğitimleri süresince Doğum, Jinekoloji, ve Aile Planlaması alanında belirlenen sürelerde dönüşümlü olarak çalışacaklardır. Bu rotasyonların hedefleri ise şu şekilde belirlenmiştir;

DOĞUM:

1. YIL:

- Antepartum bakım
- Fetal monitorizasyon
- Spontan doğumlar
- Epizyotomi
- Sezaryenlerde batını kapama ve cilt sütürleri
- Pre-post op hasta hazırlanması ve bakımı
- Pansumanlar
- Ameliyatlarda batın kapama ve cilt sütürleri

2. YIL:

- Birinci yıl asistanlarına eğitim verme
- Kıdemli asistan gözetiminde obstetrik polikliniği
- Seviye 1 Ultrasonografi
- Gebeliğe ait komplikasyonları tanıma
- Sezaryen endikasyonlarını koyabilme
- Sezaryen de 1. asistan
- Tüp ligasyonu

3. YIL:

- İkinci yıl asistanlarına eğitim verme
- Vakum ve Forseps uygulaması
- Seviye 1-2 Ultrasonografi
- Sezaryen yapma
- Riskli hastaların (eklampsisi, amnion sıvı embolisi vb.) takibi ve sorumluluğu

4-5. YIL :

- Üçüncü/dördüncü yıl asistanlarına eğitim verme
- Doğum polikliniği
- Uzman gözetiminde operatif doğum pratik eğitimi verme
- Amniosentez
- Seviye 2 Ultrasonografi ve fetal anomalileri tanıma
- Yoğun bakım takibi

JİNEKOLOJİ/

1. YIL:

- Cerrahi prensiplerin öğrenilmesi
- Pre-post op hasta hazırlanması ve bakımı
- Pansumanlar

- Ameliyat endikasyonları
- Ameliyat teknikleri
- Malignansilerin evreleri
- Kemoterapi prensipleri
- Radyoterapi prensipleri
- Ameliyatlarda batın kapama ve cilt sütürleri

2. YIL:

- Birinci yıl asistanlarına eğitim verme
- Kolposkopi eğitimi alır
- Kıdemli asistan gözetiminde jinekoloji polikliniği
- Küçük müdahaleler (küretaj, HSG, koter, cryo, vb.)
- Ultrasonografi
- Biopsiler
- Ameliyatlarda tüp ligasyonu
- Endoskopik cerrahinin temel prensiplerinin öğrenilmesi

3-4. YIL:

- İkinci yıl asistanlarına eğitim verme
- LEEP
- Sistosel ve rektosel onarımı
- Tanısal endoskopi
- Appendektomi
- Abdominal ve vajinal histerektomiler
- Stress İnkontinans Cerrahisi
- Retroperitoneal bölgeye hakim olma
- Parasentez
- Follikülometre
- Ovulasyon indüksiyonu ve inseminasyon

5. YIL:

- Üçüncü/dördüncü yıl asistanlarına eğitim verme
- Jinekoloji polikliniği
- Cerrahi Endoskopi (dış gebelik, kistektomi, basit adezyolizis, tüp ligasyonu)
- Mesane ve barsak onarımı

AİLE PLANLAMASI

- Danışmanlık hizmetleri
- Kontrasepsiyon yöntemleri
- Tüp ligasyonu (laparoskopik yada mini laparotomi)
- Menstrasyon Regülasyonu, Dilatasyon ve Küretaj
- Cinsel Temasla Bulaşan Hastalıkların Tedavisi

Asistanlar yukarıda belirtilen işlemlerin tümünü sorumlu uzman yada öğretim üyesinin gözetiminde yaparlar. Çalıştıkları kurum uzmanlık öğrencilerinin kıdem durumuna göre bir çalışma düzeni oluşturur.

UZMANLIK EĞİTİMİ SIRASINDA İŞLENECEK TEORİK KONULAR

JİNEKOLOJİ

- 1- Anatomia
- A- genital sistem

- B- Pelvis
- C- Üriner sistem
- D- Karın Duvarı
- E- GİS
- F- Memeler
- 2- Embryoloji
 - A- Genital Sistem
 - B- Üriner sistem
- 3- Fizyoloji
 - A- Nöro fizyoloji
 - B- Endokrin fizyoloji
 - C- Menstruasyon ve ovulasyon fizyolojisi
 - D- Üriner sistem fizyolojisi
 - E- Memeler
- 4- Hikaye alma ve Pelvik Organların ve memelerin muayenesi
- 5- Yardımcı Muayene Yöntemleri (ultrasonografi, doppler, kolposkopi, fetal monitorizasyon, puls oksimetre vb)
- 6- Küçük cerrahi tanı ve tedavi yöntemleri (vasküler kateterizasyon, servikal biyopsiler, endometrial biyopsiler, küretaj, koterizasyon, kryoterapi, laser, LEEP vb)
- 7- Genital Organ Anomalileri
- 8- Kadın Genital Organlarının Benign Hastalıkları
 - A- Vulvanın Benign Hastalıkları
 - B- Vajenin Benign Hastalıkları
 - C- Serviksin Benign Hastalıkları
 - D- Uterusun Benign Hastalıkları
 - E- Tüplerin Benign Hastalıkları
 - F- Overlerin Benign Hastalıkları
- 9- Kadın Genital Sisteminin Premalign Hastalıkları
 - A- Vulvar intraepitelial neoplaziler
 - B- Vajinal intraepitelial neoplaziler
 - C- Servikal intraepitelial neoplaziler
- 10- Jinekolojik Kanserlerin epidemiyolojisi
- 11- inekolojik kanserlerde sitoloji ve tarama teknikleri
- 12- Kadın Genital Sisteminin Malign Hastalıkları
 - A- Vulvanın Malign Hastalıkları
 - B- Vajenin Malign Hastalıkları
 - C- Serviksin Malign Hastalıkları
 - D- Korpusun Malign Hastalıkları
 - E- Endometriumun Malign Hastalıkları
 - F- Tüplerin Malign Hastalıkları
 - G- Overlerin Malign Hastalıkları
 - H- Memelerin Malign Hastalıkları
- 13- Memelerin Hastalıkları
 - A- Benign Hastalıklar
 - B- Malign Hastalıklar
- 14- Kadın Genital Sistemi Enfeksiyonları
 - A- Pelvik inflamatuvar hastalıklar
 - B- Cinsel temasla bulaşan hastalıklar
- 15- Abortuslar ve tekrarlayan gebelik kayıpları
- 16- Dış Gebelik
- 17- Pre ve post operatif komplikasyonlar ve bakımları
- 18- Pelvik relaksasyon
 - A- desensus
 - B- sistosel

- C- rektosel
- D- enterosel
- 19- Tanısal ve cerrahi endoskopi
 - A- laparoskopi
 - B- histeroskopi
 - C- tüboskopi
 - D- kuldoskopi vs
- 20- Ürodinami
- 21- Ürejinekoloji ve stress inkontinans
- 22- Stress İnkontinans Cerrahisi
- 23- Pediatrik ve adolesan jinekolojisi
- 24- Geriatrik Jinekoloji
- 25- Amenore
- 26- Disfonksiyonel uterin kanamalar
- 27- Dysmenore
- 28- Kadında ve Erkekde İnfertilite
- 29- Endometriozis
- 30- Yardımcı üreme teknikleri
- 31- Anovulasyon ve Ovulasyonun indüksiyonu
- 32- Hiperstimulasyon
- 33- Polikistik Over Sendromu
- 34- Hiperprolaktinemi
- 35- Premenstruel sendrom
- 36- Menapoz ve HRT
- 37- Osteoporoz ve Tedavisi
- 38- Psikosomatik Jinekoloji
- 39- Obesite ve Anorexia
- 40- Kadın ve Erkekde Cinsel Fonksiyon Bozuklukları
- 41- Cerrahi Teknikler
 - A- Abdominal ve Vajinal Histerektomi
 - B- Sezaryen
 - C- Vajinal operasyonlar
 - D- Onkolojik Cerrahi
 - E- Endoskopik Cerrahi
 - F- Mikrocerrahi
- 42- Adezyonların önlenmesi
- 43- Genital Organ Fistülleri
- 44- Türkiye'de ve dünyada üreme sağlığı
- 45- Aile Planlaması
 - A- Hormonal ve non hormonal yöntemler
 - B- Cerrahi yöntemler

OBSTETRİK

- 1- Obstetrik Anamnez ve muayene
- 2- Gebelikte vücutta meydana gelen fizyolojik değişiklikler
- 3- Gebelik Endokrinolojisi
- 4- Genetik Hastalıklar
- 5- Embryoloji
- 6- Teratoloji
- 7- Ultrasonografi
- 8- Doppler
- 9- Elektronik Fetal Monitorizasyon (NST, CST, OCT, AST, puls oksimetri vs)

- 10- Gebelikte İlaç Kullanımı
- 11- Placenta ,Fonksiyonları ve bozuklukları
- 12- Kordon , hastalıkları , sarkması vs
- 13- Amnion sıvısı ve anormallikleri
- 14- Normal Gebelik ve perinatal bakım
- 15- Prenatal Tanı
- 16- Normal Eylem ve Doğum
- 17-Epizyotomi
- 18- Eylem anormallikleri
- 19- Doğumun tıbbi ve cerrahi İndüksiyonu
- 20- Sezaryen
- 21- Operatif Doğum (forseps, vakum vb)
- 22- Puerperium
- 23- Postpartum Kanamalar ve anormal puerperium
- 24- Makat doğumlar
- 25- Çoğul Gebelikler
- 26- Riskli gebelikler
- 27- Abortuslar
- 28- Preterm Eylem
- 29- Servikal Yetmezlik
- 30- Son trimester kanamaları
- 31- İntrauterin büyüme gelişme geriliği
- 32- Gün Aşımı
- 33- Makrozomi
- 34- Rh Uygunsuzluğu
- 35- Gebelik ve Sistemik Hastalıklar (DM, Kalp Hastalıkları, Tiroid hastalıkları , renal hastalıklar vb)
- 36- Gebelikte Cerrahi
- 37- Obstetrik Anestezi analjezi
- 38- Perinatal enfeksiyonlar
- 39- Gebelikte Hipertansif Hastalıklar
- 40- Malprezantasyonlar
- 41- Yenidoğan ve özellikleri
- 42- Yenidoğanın canlandırılması ve risk altındaki yeni doğanın bakımı
- 43- Yenidoğanın sünneti
- 44- Yenidoğanın fizyolojik sarılığı

GENEL

- 1- Doktor hasta ilişkisi
- 2- Hücre biyolojisi
- 3- Metabolizma
 - A- Karbonhidrat
 - B- Lipid
 - C- Nükleik Asit
 - D- Vitamin-Mineral ve Enzimler
- 4- Epidemiyoloji ve İstatistik

- 5- Kanıta Dayalı Tıp Uygulamaları
- 6- Biyofizik (koter, laser vb)
- 7- Hematoloji
 - A- Anemi ve tedavisi
 - B- Transfüzyon
 - C- Kan yoluyla bulaşan hastalıklar
 - D- DIC
- 8- Farmakoloji
 - A- Ağrı fizyolojisi ve analjezikler
 - B- Antibiyotikler
 - C- Hormonal ilaçlar
- 9- Cerrahi teknikler (düğüm atma, sütürler, aletler vs)
- 10- Yara iyileşmesi ve yara bakımı
- 11- Sterilizasyon, asepsi-antisepsi
- 12- Hepatitler
- 13- Kalp yetmezliği ve ARDS
- 14- Akut Böbrek Yetmezliği
- 15- Şok (hipovolemik, septik, kardiyojenik)
- 16- Sıvı ve Elektrolit Bozukluklarının tanı ve tedavisi
- 17- Gastrointestinal sistem fizyolojisi
- 18- Kolon ve Rektum hastalıkları
- 19- Onkoloji ve karsinogenezis ve tümör biyolojisi
- 20- Radyoterapi
- 21- Kemoterapi
- 22- Terminal hastaya yaklaşım
- 23- Erişkin Hastanın yoğun bakımı
- 24- Endokrin hastalıklar (tiroid, adrenal, pankreas vb)
- 25- İmmünoloji
- 26- Sağlıkla İlgili kanun , tüzük ve yönetmelikler
- 27- Rapor yazma
- 28- Jinekoloji ve Obsterikte Etik
- 29- Komputer ve sunum programlarını kullanma
- 30- İnternet ve internette araştırma yapmak
- 31- Prezentasyon ve İletişim teknikleri
- 32- Bebek Dostu Hastane Kavramı

YILLIK İZİNLER

Yıllık izinler 20 gün olup hangi aylarda kullanılacağı klinik başkanları/ Şefleri tarafından işleri aksatmayacak şekilde kararlaştırılır. Gerektiğinde izinler 10 ar günlük iki parça halinde, ayrı dönemlerde kullandırılabilir .

KÜTÜPHANE

Bölüm içerisinde referans kitapların ve önemli mesleki dergilerin bulunduğu bir kütüphanenin bulunması yada internet üzerinden on line tam metin ulaşılma imkanının bulunması gerekmektedir.

OVERİN PRİMER EPENDİMOMASI: OLGU SUNUMU ve LİTERATÜR TARAMASI

Primary Ependymoma Of The Ovary: A Case Report and Literature Review

Dr. Nebil Bal¹, Dr. Serkan Erkanlı², Dr. Serap Arat¹, Dr. Esra Kuşçu², Dr. Beyhan Demirhan¹,

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara.

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Overin primer saf endimomasi çok nadirdir. 43 yaşında kadın hasta hastanemize 1 yıldan bu yana devam eden pelvik ağrı nedeniyle başvurdu. Yapılan ultrasonografik incelemede sağ overde multiloküle kistik kitle görüldü. Over tümörü ön tanısı ile hastaya laparotomi yapıldı. Ameliyat sırasında histopatolojik tanı amaçlı dondurma-kesme yöntemi uygulandı ve tanı overin endimomasi olarak konuldu. Ameliyat sonrasındaki rutin histopatolojik incelemede, tümör hücrelerinin fibriller sitoplazmik oluşumlara sahip olduğu, damarların etrafında dizilim göstererek endimoma için karakteristik olan yalancı rozetler meydana getirdiği görüldü. İmmünohistokimyasal yöntemle uygulanan Glial Fibrillary Asidic Protein pozitif bulundu ve bu bulgu tümörün glial paterne sahip olduğunu doğruladı. Tümörde teratoma düşündürecek başka komponentler bulunmadı. Neuron Spesifik Enolaz, Kromogranin, Sitokeratin 7 tümör hücrelerinde immünohistokimyasal olarak pozitif bulundu. Histopatolojik kesin tanı overin primer endimomasi olarak kondu. Ayırıcı tanıda overin yüzey epiteli tümörlerinden seröz papiller tümör veya endometrioid tümör düşünüldü. Ependimomanın overin primer epitelyal tümörlerinden ayırımının yapılması tedavinin planlanması ve prognoz açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: over, endimoma

ABSTRACT

Primary ependymomas of ovary is very seldom. 43 years old woman was accepted to our outpatient clinic because of abdominal pain for more than a year. Multicystic ovarian mas was diagnosed and a laparotomy was performed on her. The histopathologic diagnosis was primary ovarian ependymoma. Glial Fibrillary asidic protein was positive in the immunohistochemical staining which confirms the glial pattern of the tumor. There was not any component of teratoma and neuron specific enolase, chromogranin and cytokeratin 7 was also positive in the tumor cells. Differential diagnosis from the surface epithelial tumors of the ovary in these cases are important for the treatment and prognosis.

Key Words: ovary, ependymoma

GİRİŞ

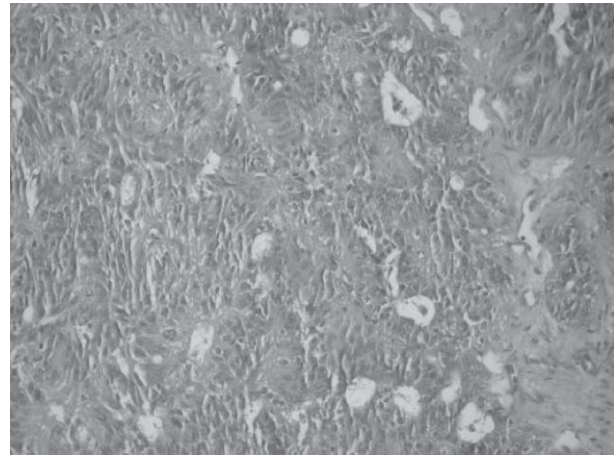
Ependimoma sıklıkla santral sinir sisteminde gelişir. Overin primer endimomasi oldukça nadir olup ilk kez 1984 yılından Kleinman (1) ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Günümüze kadar İngilizce literatürde 16 primer over endimomasi olgusu bildirilmiştir (1-16). Bu tümörler, Dünya Sağlık Örgütü'nün Over Tümörleri Histopatolojik Sınıflamasında monodermal teratomalar grubu içine alınmıştır (2-3). Histopatolojik görünimleri, overin diğer primer veya metastatik tümörlerini taklit edebilir ve bu da doğru tanıyı etkileyen önemli bir faktördür. İmmünohistokimyasal çalışmalar ayırıcı tanıda çok önemli bir role sahiptir (1-13).

Bu çalışmada, sağ overinde kistik kitlesi bulunan, ameliyat sırasında yapılan dondurma-kesme yöntemi ile overin endimomasi tanısı alan 43 yaşında bir kadın hasta olgusunu sunacağız.

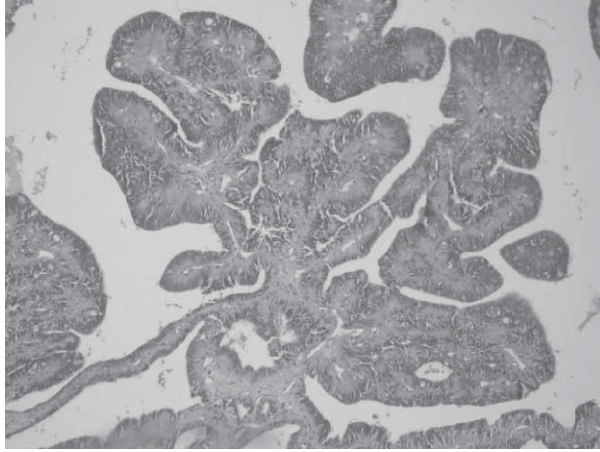
OLGU

43 yaşında gravidası 2 paritesi 1 olan kadın hasta bir yıldan beri devam eden sağ kasık ağrısı ile başvurdu. Pelvik muayenede sağ tarafta yaklaşık 11 cm boyutunda kitle saptandı. Fizik muayenede başka bulguya rastlanmadı. USG'de sağ overde 11 x 12 cm boyutlarında multiloküle solid ve kistik alanlara sahip kitle görüldü. Tümör markerları normal düzeyde idi (CEA: 2ng/ml, Ca-125: 17.2 U/ml, Ca 19-9:12 U/ml). Abdominopelvik bilgisayarlı tomografide başka herhangi bir

kitle veya metastaz bulgusuna rastlanmadı. Ovarian kitle ön tanısı ile laparotomi yapılan hastada sağ salpingoofektomi uygulanarak materyal dondurma-kesme çalışması için patolojiye gönderildi. Makroskopik olarak kitle 12 x 10.5 x 8 cm boyutlarında olup multiloküle kistik özellikte idi ve solid ile papiller alanlara sahipti. Kistik alanlarda seromüsinöz material mevcuttu. Mikroskopik olarak solid, kistik ve papiller alanlar ile perivasküler yalancı rozetler yapan palizetlik dizilişli endimomal hücreler görüldü (Resim 1,2).



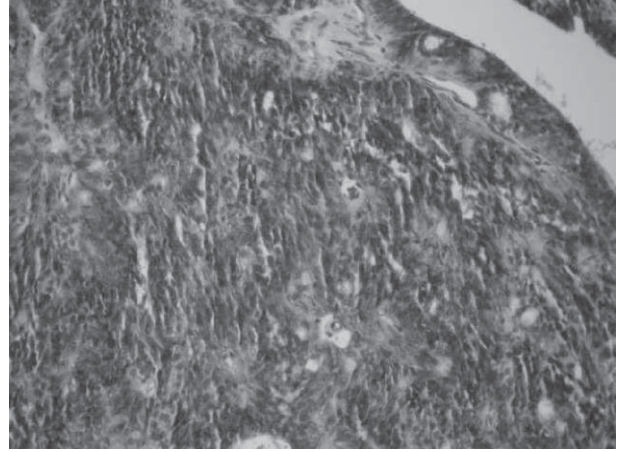
Resim 1. Over endimomasında perivasküler yalancı rozetler (H&E × 200).



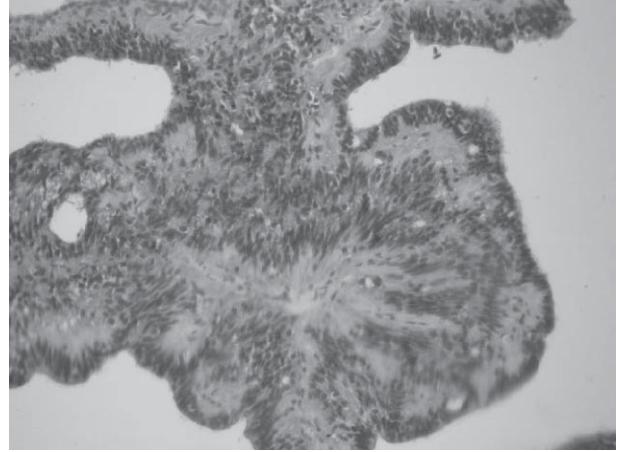
Resim 2. Ependimomalarda papiller yapılar (H&E x 200).

Ependimal rozetler, ortada santral bir lümen ve bunun etrafında palizatik dizilim gösteren uzun fibriller sitoplazmaya sahip tümör hücrelerinden oluşmaktaydı. Dondurma-kesme yöntemi ile yapılan çalışmada olgu overin ependimoması tanısı aldı. Bu tanı ile hastaya total abdominal histerektomi, iki taraflı salpingooforektomi, infrakolik omentektomi, apendektomi, bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapıldı. Ameliyat materyallerinin %10'luk formalin fiksasyonundan sonra çok sayıda örnek alındı. Tümörde nekroz veya başka bir teratomatöz komponent görülmedi. 10 büyük mikroskopik büyütme alanında 3-4 mitoz saptandı. İmmünohistokimyasal olarak Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) (Dako, N 1506, Denmark) (Resim 3), Neuron Spesifik Enolase (NSE) (Dako, N1516, Denmark) (Resim 4), sinaptofizin (Dako, N 1566, Denmark), vimentin (Dako, N 1583, Denmark), S-100 (Dako, N 1573, Denmark) ve bcl-2 (Dako, N 1573, Denmark) pozitif boyandı. EMA (Dako, N 1504, Denmark), sitokeratin (Dako, N 1590, Denmark) ve CD 99 (Neomarkers, H036-1.1, USA)

negatif boyandı. Olgumuza ait immünohistokimyasal bulgular tablo halinde özetlenmiştir (Tablo 1). Tümör klinik olarak Evre 1a idi. Bir yıldan bu yana hastalıklı olarak yaşamakta olan hasta herhangi bir radyoterapi ve kemoterapi almadı ve şu anda hastalıklı olarak takiptedir.



Resim 3. Ependimomada GFAP pozitifliği (GFAP x 200).



Resim 4. Ependimal hücrelerde NSE pozitifliği (NSE x 200).

Tablo 1. Olgumuzda immünohistokimyasal boyanma paternleri

İmmünohistokimyasal antikorlar	Yalancı rozetler	Kist döşeyici epiteli	Tübüler yapılar	Papiller yapılar
GRAP	+++	++	+++	+++
NSE	++	+	++	++
Vimentin	+++	++	+	+++
S-100	+	+	-	+
EMA	+	-	+	+
CK	+	+++	++	+
Bcl-2	++	++	++	++
CD 99	-	-	-	-

GFAP, Glial fibrillary acidic protein; NSE, neuron-specific enolase; EMA, epithelial membrane antijen; CK, sitokeratin; +, %25'ten az hücrede pozitif boyanma; ++, %25-%75 hücrede pozitif boyanma; +++, %75'ten fazla hücrede pozitif boyanma

TARTIŞMA

Sıklıkla santral sinir sisteminde gelişmesine ve 4. ventrikülün üst tarafında yerleşiyor olmasına rağmen ekstrakranial lokalizasyonlu endimomalar da tarif edilmiştir. En sık ekstrakranial yerleşim yerleri sakrokoksigal alan, sakrum, presakral dokular, over, paraovarian dokular, omentum, arka mediasten ve akciğerlerdir (2-8). Overin primer endimomaları oldukça nadirdir ve ilk defa Kleinman (1) ve arkadaşları tarafından 1984 yılında tarif edilmiştir. Overin endimomaları histolojik olarak santral sisteminde görülen tümörler ile benzer özelliktedir. Endimomalar matür kistik teratomun bir komponenti olarakta görülebilir. Saf primer over endimomaları Dünya Sağlık Örgütü'nün Over Tümörleri Sınıflamasında Monodermal Teratomalar içerisinde alınmıştır (2-8, 10).

Primer over endimomalarının histogenezisi bilinmemekle beraber bununla ilgili iki teori vardır. Bunlardan biri totipotent germ hücrelerin diferansiasyonu ile oluştuğlarıdır. İkinci teori ise Müllerian kanalın neometaplazisidir. Bu teorileri destekleyen bulgular endometrial ve over karsinomlarında epitelyal hücrelerde GFAP ekspresyonunun bulunmasıdır (2-7).

Ovarian endimomalarda ilk sitogenetik çalışma 1988 yılında Yang-Feng ve arkadaşları (13) tarafından yapılmış ve kromozom 5, 8, 18, 19, 20, 21'de birer ekstra kromozom, kromozom 7 ve 13'de ekstra ikiye kromozom bulmuşlardır.

Günümüze kadar İngilizce literatürde yayımlanan 16 ovarian endimom olgusu vardır (Tablo 2). Yayımlanan olgulara göre primer over endimomaları; genç yada orta yaşlı menapoz öncesi kadınlarda daha sık görülmektedir (1-13). Büyük çoğunluğu tek taraflı görülmelerine rağmen (3,5,7,8,13), 4 hastada bilateral tümör varlığı bildirilmiştir (4,6,10). Kitleler 4 ila 18 cm arasında değişen boyutlardadır ve bizim olgumuzda olduğu gibi solid, multiloküle kistik alanlar içermektedirler. Kesit yüzlerinde solid mural nodüller ve papiller yapılanmalar görülebilir (7,12). Overin primer endimomalarının histopatolojik görünümü santral sinir sisteminde görülen endimomalar ile benzer özelliktedir. Hücreden zengin olan bu tümörler, damarlar etrafında uzun eksenleri boyunca palizatik dizilim gösteren ve karakteristik yalancı rozet yapılarına oluşturan endimomal hücrelerden meydana gelirler

Tablo 2. Over endimomalarının klinik özellikleri, tedavileri ve prognozları

OTÖRLER	HASTA YAŞI	FIGO EVRES İ	CERRAHİ	KEMOTERAPİ	RT	TÜMÖR NÜKSÜ	KLİNİK GİDİŞ
Kleinman ve arkadaşları ⁸	25	IA	TAH, BSO	Yok	Yok	Yok	Hastalık yok (5. yılda)
Kleinman ve arkadaşları ⁸	16	IA	TAH, BSO	Yok	Yok	Yok	Ulaşılamadı
Kleinman ve arkadaşları ⁸	49	IA	TAH, BSO	Yok	Yok	Yok	Hastalık yok (4. yılda)
Kleinman ve arkadaşları ⁸	36	IIA	TAH, BSO	Yok	Yok	Yok	Hastalık yok (3. yılda)
Kleinman ve arkadaşları ⁸	35	III	TAH, LSO	CDDP, CPA	Yok	Var (4.5 yıl sonra)	Hastalıklı yaşam (5. yılda)
Kleinman ve arkadaşları ⁸	30	III	TAH, BSO, OT	Chlorambucil	Evet	Var (2 yıl sonra)	Hastalık nedeni ile ölüm (5. yıl)
Auerbach ve arkadaşları ¹⁵	39	III	TAH, LSO	CDDP, CPA	Yok	Var (5 yıl sonra)	Hastalıklı yaşam (5. yılda)
Carlsson ve arkadaşları ¹⁰	16	I	Cystectomy	Yok	Yok	Var (30 yıl sonra)	Hastalık yok (51. yılda)
Guerrieri and Jarlsfelt ⁷	68	IA	TAH, BSO	Yok	Yok	Yok	Hastalık yok (1. yılda)
Carr ve arkadaşları ¹⁶	25	IV	TAH, BSO	BLM, CDDP, VP-16	Evet	Yok	Hastalık yok (1. yılda)
Hirahara ve arkadaşları ⁵	19	I	TAH, BSO	Yok	Yok	Var (0.5 yıl sonra)	Hastalık nedeni ile ölüm (19. yıl)
Okazaki ¹⁷	41	IIIA	TAH, BSO	CDDP, CPA, ADM	Yok	Yok	Hastalık yok (4. yılda)
Mikami ve arkadaşları ⁴	26	IIIC	TAH, BSO	CDDP, VBL, PEP, VP-16	Evet	Var (7 yıl sonra)	Hastalıklı yaşam (18. yılda)
Garcia-Barriola ve arkadaşları ⁶	30	III	TAH, BSO	CDDP, CPA	Yok	Yok	Hastalık yok (2. yılda)
Takano ve arkadaşları ³	23	IIIC	LSO, SRS	BLM, CDDP, VP-16	Yok	Yok	Hastalık yok (1. yılda)
Erdogan ve arkadaşları ²	76	NA	TAH, BSO	Ulaşılamadı	Ulaşılamadı	Ulaşılamadı	Ulaşılamadı
OLGUMUZ	43	IA	TAH, BSO	Yok	Yok	Yok	Hastalık yok (1. yılda)

RT, Radyoterapi; TAH, Total abdominal histerektomi; BSO, Bilateral salpingo-ooferektomi; LSO, Sol salpingo-ooferektomi; SRS, İkinci tümör küçültme ameliyatı; CDDP, Sisplatin; CPA, Siklofosfamid; BLM, Bleomisin; ADM, Adriamisin; VP-16, Etoposide; PEP, Peplomisin.

Yer yer tümör hücreleri ile dōşeli fibrovasküler korrara sahip papiller gelişimler veya kistik yapılar bulunabilir. Mitotik aktivite çok düşüktür (10 büyük mikroskopik büyütme alanında 1-3 mitoz). GFAP tarifiilen fibriller uzantılı tümör hücrelerinin sitoplazmalarında pozitifdir (12). Bizim olgumuzda da tarifiilen bu histopatolojik özellikler mevcuttu. Az diferansiye over endimomaları hücreden daha zengin olup, sık ve atipik mitoz, nekroz ve mikrovasküler proliferasyon içerirler (3).

Literatürde sunulan olguların azlığı nedeniyle, bu tümörler için tanımlanan standart bir tedavi yöntemi yoktur. Yayınlanan olgulara uygulanan tedaviler ve prognozlarına ait bulgular tablo 2'de özetlenmiştir.

İmmünohistokimyasal yöntemle uygulanan GFAP, NSE, S-100 ve Vimentin intrakranial ve ekstrakranial endimomalarda pozitifdir. Guerrieri ve Jarlsfelt fokal alanlarda EMA ve keratin pozitifliği saptamışlardır (7). Gyurre ve arkadaşları 1999'da yayınladıkları olguda sitoplazmik bcl-2 ve membranöz CD 99 pozitifliği saptamışlardır (14). Bizim

olgumuzda yapılan immünohistokimyasal çalışmaların sonuçları daha önce de belirtildiği gibi tablo 1'de özetlenmiştir. Mevcut immünohistokimyasal bulgular literatür bilgileri ile uyumludur.

Over endimomaları farklı histopatolojik görünümser sergileyebildiği için çok sayıda primer veya metastatik tümörü taklit edebilirler. Ayırıcı tanıda overin yüzey epitel tümörleri, endometrioid karsinomları, granüloza hücreli tümörleri, küçük hücreli tümörleri, Sertoli Leydig hücreli tümörleri ve matür kistik teratomları akıldta tutulması gereken tümörlerdir (2,6,8). Ependimal yalancı rozetler granüloza hücreli tümörlerde ki Call- Exner cisimciklerini taklit edebilir. Nükleer katlantıların yani kahve çekirdeği görümlü tümör hücrelerinin varlığı, GFAP negatifliği granüloza hücreli tümör lehine bulgudur (1,2,6). Yine tübüler ve gland benzeri yapılar endometrioid karsinom lehine düşünülebilir ancak GFAP pozitifliği ayırıcı tanıda önemini burada da ortaya koymaktadır (8).

KAYNAKLAR

- 1- Kleinman GM, Young RH, Scully RE. Ependymoma of the ovary: report of three cases. Hum Pathol. 1984 Jul;15(7):632-8.
- 2- Erdogan G, Ozel E, Pestereli HE, Salar Z, Tirak B, Karaveli S. Ovarian ependymoma. APMIS. 2005 Apr;113(4):301-3.
- 3- Takano T, Akahira J, Moriya T, Murakami T, Tanaka M, Goto M, Niikura H, Ito K, Mikami Y, Okamura K, Yaegashi N. Primary ependymoma of the ovary: a case report and literature review. Int J Gynecol Cancer. 2005 Nov-Dec;15(6):1138-41.
- 4- Mikami M, Komuro Y, Sakaiya N, Tei C, Kurahashi T, Komiyama S, Hirose T. Primary ependymoma of the ovary, in which long-term oral etoposide (VP-16) was effective in prolonging disease-free survival. Gynecol Oncol. 2001 Oct;83(1):149-52.
- 5- Hirahara F, Yamanaka M, Miyagia E, Nakazawa T, Gorai I, Minaguchi H, Kakei M, Yamamoto M, Kitamura H. Pure ovarian ependymoma: report of a case treated with surgery, chemotherapy, irradiation and hyperthermotherapy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1997 Dec;75(2):221-3.
- 6- Garcia-Barriola V, De Gomez MN, Suarez JA, Lara C, Gonzalez JE, Garcia-Tamayo J. Ovarian ependymoma. A case report. Pathol Res Pract. 2000;196(8):595-9.
- 7- Guerrieri C, Jarlsfelt I. Ependymoma of the ovary. A case report with immunohistochemical, ultrastructural, and DNA cytometric findings, as well as histogenetic considerations. Am J Surg Pathol. 1993 Jun;17(6):623-32.
- 8- Kleinman GM, Young RH, Scully RE. Primary neuroectodermal tumors of the ovary. A report of 25 cases. Am J Surg Pathol. 1993 Aug;17(8):764-78.
- 9- Selvaggi SM. Cytologic features of malignant ovarian monodermal teratoma with an ependymal component in peritoneal washings. Int J Gynecol Pathol. 1992 Oct;11(4):299-303.
- 10- Carlsson B, Havel G, Kindblom LG, Knutson F, Mark J. Ependymoma of the ovary. A clinico-pathologic, ultrastructural and immunohistochemical investigation. A case report. APMIS. 1989 Nov;97(11):1007-12.
- 11- Bell DA, Woodruff JM, Scully RE. Ependymoma of the broad ligament. A report of two cases. Am J Surg Pathol. 1984 Mar;8(3):203-9.
- 12- Talerma A. Germ cell tumors of the ovary. In: Kurman RJ, ed. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 5th ed. New York: Springer; 2002:1014.
- 13- Yang-Feng TL, Katz SN, Cacangiu ML, Schwartz PE. Cytogenetic analysis of ependymoma and teratoma of the ovary. Cancer Genet Cytogenet. 1988 Oct 1;35(1):83-9.
- 14- Gyure KA, Prayson RA, Estes ML. Extracerebellar primitive neuroectodermal tumors: A clinicopathologic study with bcl-2 and CD99 immunohistochemistry. Ann Diagn Pathol. 1999 Oct;3(5):276-80.
- 15- Auerbach R, Mittal K, Schwartz PE. Estrogen and progestin receptors in an ovarian ependymoma. Obstet Gynecol. 1988 Jun;71(6Pt2):1043-5.
- 16- Carr KA, Roberts JA, Frank TS. Progesterone receptors in bilateral ovarian ependymoma presenting in pregnancy. Hum Pathol. 1992 Aug;23(8):962-5.
- 17- Okazaki H. A case of ependymoma ovarii. Acta Obstet Gynecol Jpn. 1997; 49: 815-7.

ENDOMETRİYAL HİPERPLAZİ: GÜNCEL GELİŞMELER

Endometrial Hyperplasia: Current Developments

Dr. Serkan Erkanlı, Dr. Esra Kuşçu

Başkent Üniversitesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Endometriyal hiperplazi, en sık jinekolojik malignensi olan endometrial kanserin öncü lezyonudur. En sık belirtisi anormal vajinal kanamadır. Endometriyal hiperplazi her yaşta görülmekle birlikte, en sık postmenopozal hastalarda görülür. Endojen veya eksojen estrogen miktarını artıran tüm sebepler birer risk faktörüdür. Transvajinal ultrason ciddi endometriyal patolojiyi ekarte etmekte oldukça başarılı iken, endopipelle ile endometriyal biyopsi de bu durumu teşhis etmekte oldukça başarılıdır.

Bu iki metod postmenopozal kanama ile başvuran hastalarda ilk teşhis yöntemleri olarak kullanılmalıdır. Sürekli kombine hormon tedavisi endometriyal hiperplazi riskini artırmaz; ancak ardışık hormon tedavisi 12 ay sonunda endometrial hiperplazi riskini artırır. Endometriyal hiperplazide tedavi seçenekleri hastanın yaşına, fertilitate arzusuna, cerrahi risk faktörlerine ve atipi varlığına göre belirlenir. Atipisiz endometrial hiperplazi progestin tedavisine genellikle iyi cevap verir. Atipili hiperplazide, hastalığın ilerlemesi veya aynı anda endometriyal karsinom bulunma riski yüksektir; bu nedenle cerrahiye engel olacak risk faktörleri ve şiddetli fertilitate koruma isteği olmadığı takdirde tedavi histerektomi olmalıdır.

Anahtar kelimeler: endometriyal hiperplazi, endometriyal biyopsi, transvajinal ultrason

ABSTRACT

Endometrial hyperplasia is the precursor of endometrial carcinoma, which is the most common gynecologic malignancy. Most common presenting symptom is abnormal vaginal bleeding. Endometrial hyperplasia can be seen at any age; however it is more common in postmenopausal women. Predisposing factors are mostly factors that cause increased estrogen stimulation of the endometrium. Transvaginal ultrasound is highly successful in excluding serious endometrial pathology, and endopipelle endometrial biopsy is highly successful in diagnosing it. These two diagnostic methods should be employed in the initial assessment of abnormal bleeding in postmenopausal women. Continuous combined hormone therapy does not increase the risk of endometrial hyperplasia; however, sequential hormone therapy increases the risk at 12 months. Treatment choice in endometrial hyperplasia is dependent upon patient age, desire for future fertility, surgical risk and whether there is atypia. Endometrial hyperplasia without atypia generally responds well to progestins. However, there is a high risk of progression or concurrent carcinoma in atypical hyperplasia, thus it should be treated with hysterectomy unless there is strong desire for fertility or comorbidity precluding surgery.

Key words: endometrial hyperplasia, endometrial biopsy, transvaginal ultrasound

Giriş

Endometrial hiperplazi en yaygın jinekolojik malignensi olan endometrium kanserinin öncü lezyonu olması açısından önemlidir. Estrojen normal menstrual siklusa endometriumun proliferasyonunu sağlar ancak, anovulasyona veya postmenopozal eksojen kullanıma bağlı olarak ortaya çıkan karşılanmayan estrogenin, endometrial hiperplazi ve endometriyal kanser riskini artırdığı gösterilmiştir (1-4). Yakın zamanlı moleküler genetik temelli çalışmalar sonucunda, Endometrial İntraepitelial Neoplazi (EIN) (5) klasifikasyon sistemi olarak anılan yeni bir sistem önerilmiştir. EIN sisteminin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) klasifikasyon sistemine oranla, malignensi gelişim riskini daha iyi predikte ettiği öne sürülmüştür (6). Atipisiz hiperplazi genellikle kendiliğinden veya estrogen kaynağı ortadan kaldırıldığında gerilerken, atipik hiperplazi tedavi edilmezse çok daha yüksek oranlarda progresyon gösterir (7-8).

Bu derlemede, endometrial hiperplaziyle ilgili klasik bilgileri özetlemenin yanı sıra sınıflandırma, patogeneze, doğal seyir, teşhis ve tedavideki güncel gelişmeleri tartışarak endometrial hiperplazinin bu bilgiler ışığında daha kapsamlı anlaşılmasını amaçladık.

Tanımlama ve Sınıflandırmalar

Endometrial hiperplazi, endometrial glandların ve bir miktar da endometrial stromanın proliferatif lezyonlarıdır.

Temel olarak endometrial hiperplaziler iki sistemle sınıflandırılmışlardır: 1) Uluslararası Jinekopatoloji Cemiyeti (ISGP)/ Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (9) (Tablo 1) sınıflandırması, 2) Endometrial İntraepitelial Neoplazi (EIN) (5) sınıflandırması.

Tablo 1. WHO Endometrial Hiperplazi Sınıflaması

- | |
|---|
| 1. Basit Hiperplazi |
| 2. Kompleks Hiperplazi (Adenomatöz) |
| 3. Basit Atipili Hiperplazi |
| 4. Kompleks Atipili Hiperplazi (Adenomatöz Atipili) |

Tablo 1'de gösterilen klasik WHO sistemi histolojik bulgulara dayalıdır ve sitolojik ve yapısal değişikliklere göre dört alt grubu vardır. EIN sistemi ise kısmen tümör baskılayıcı PTEN geninin inaktivasyonuna dayanan, moleküler genetik temelli bir sistemdir (10,11). EIN, endometrium kanseri riskinin artmış olduğu premalign endometriyal hastalığın histopatolojik yansımasıdır. EIN sistemi morfolometrik analiz yöntemiyle veya hemotoksilen ve eosinle boyalı lamlarla uygulamaya konulabilir (5).

EIN sisteminde yer alan D-skoru, üç morfometrik özelliğe bakılarak hesaplanır ve prognostik önemi haizdir. Bu özellikler şu şekildedir; 1) glandüler hacmi yansıtan, 'volume percentage stroma' (VPS), 2) yapısal veya glandüler karmaşıklığın ölçüsü olan 'outer surface density' (OSD), 3) sitolojik anormalliği veya nükleer pleomorfizmi yansıtan, 'the standard deviation of the shortest nuclear axis' (SDSNA), (12). D-skor<1 olduğu durumlarda EIN teşhisi konmaktadır. Standard sınıflandırma sistemi olmamasına karşın, EIN sistemi ileride malign endometriyal hastalık geliştirme riskini daha iyi belirliyor gibi görünmektedir (6).

Atipi göstermeyen hiperplazilerin %2'si ortalama 10 yılda kansere progresyon gösterirken, atipili hiperplazilerin %23 oranında ve ortalama 4 yıl içinde kansere ilerlediği bilinmektedir (8). Yakın zamanda, sitolojik atipinin önemini göz önünde bulunduran daha basit bir sınıflandırma önerilmiştir: atipisiz hiperplazi ve atipili hiperplazi (13).

Klinik Özellikler

Endometriyal hiperplazi kendini en sık anormal kanama ile gösterir. Etiyolojik faktör olarak endometriyumun karşılıksız estrogen ile uyarılması düşünülmektedir. Bu durum, polikistik over sendromu gibi kronik anovulasyona yol açan durumlara, estrogen üreten over tümörlerine, ve obesite veya eksojen estrogen kullanımına bağlı olabilir. Her yaş grubundaki hastalar etkilenebilir.

Endometriyal hiperplazinin en sık belirtisi vajinal kanama olsa da, postmenopozal kadınlarda vajinal kanamanın en sık sebebi atrofidir (14). Postmenopozal kanama ile başvuran kadınlarda endometriyum kanseri saptanma oranı %5-10'dur (15). 65 postmenopozal kanama olgusunu analiz eden bir çalışmada, olguların %9'unda endometriyum kanseri, %17'sinde endometriyal hiperplazi, ve %56'sında da atrofik endometriyum tanısı konmuştur (14).

Anormal Pap smear bulguları da endometrial lezyon varlığını düşündürülebilir. Büyük, retrospektif bir çalışmada 456 AGUS/AGC (önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücreler/atipik glandüler hücreler) hastası değerlendirilmiş ve 48(%10.5)'inde endometriyum kanseri saptanmıştır. Yaş da endometriyum kanseri için bir risk faktörüdür ve aynı çalışmada endometriyum kanserli olguların yalnızca %0.6'sı <35 yaş iken %6'sı 35-50 ve %27'si >50 yaş olarak saptanmıştır (16). Başka bir çalışmada ise AGUS/endometriyal hücreler tanısıyla değerlendirilen 45 hastanın 6(%13)'sında endometriyal karsinoma ve 5(%11)'inde de endometriyal hiperplazi tanısı konmuş ve bu 11 hastanın 10'unun postmenopozal olduğu görülmüştür (17). Bu veriler literatürdeki diğer verilerle birlikte değerlendirildiğinde, AGC tanısı alan 35 yaş üzerindeki kadınlarda kolposkopi, servikal ve endoservikal değerlendirmenin yanında endometriyal biyopsi ile endometriyumun da değerlendirilmesi gerekmektedir (1618).

Patogenez

Endometriyal hiperplazinin gelişim aksında bcl-2, survivin, PTEN ve Fas gibi çeşitli genler sorumlu tutulmuştur. Anti apoptotik bir gen olan bcl-2, endometriyal hiperplazide pozitif bulunmuştur, ancak endometriyal karsinomda ekspresyonu azalmış bulunmuştur (19,20). Daha güçlü anti-apoptotik bir gen olan survivinin ise ekspresyonu hem endometriyal hiperplazide (73%), hem de endometriyal karsinomda (89%) artmış olarak bulunmuştur (21). Tümör baskılayıcı PTEN geni, endometriyal hiperplazide %50'ye varan oranlarda (2125), endometriyal karsinomda ise %3480 arasında fonksiyon kaybı göstermektedir (21,22,26,27). PTEN

immünoreaktivitesinin kaybı atipi için mutlak bir faktör olmasa da, morfolojik kriterler desteklediğinde, bu durum atipik hiperplazi teşhisinde yardımcı bir faktör olabilir.

Son yıllardaki çalışmalar endometriyal hiperplazi ve karsinomun klinik gelişimine yol açan moleküler değişiklikleri göstermek açısından oldukça aydınlatıcı olmasına rağmen bu hastalıkların moleküler patogenezinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Endometriyal Hiperplazinin Doğal Seyri

Kurman, 170 hastanın 1 yıl boyunca histerektomi yapılmadan takip edildiği bir çalışmada, endometriyal hiperplazinin doğal seyrini tarif etmiştir. Atipisiz hiperplazisi olan grupta kansere ilerleme oranı %2 iken, atipili grupta hastaların %23'ünde endometriyum kanseri gelişmiştir (8). Ancak, şu an kullanılmakta olan WHO sınıflandırma sistemi ile konulan hiperplazi tanıların, patoloğlar arasında gösterdiği uyum sorgulanmaktadır. Bir jinekolojik onkoloji grubu (GOG) çalışmasında, dış merkezlerin patoloğları tarafından konulan atipik hiperplazi tanıları uzman jinekolojik patoloğlar tarafından tekrar değerlendirmeye alınmıştır. Bu prospektif çalışmada, yeniden yapılan değerlendirmeler sonucunda orijinal atipik hiperplazi tanısı, %29 hastada endometriyum karsinomu, %33 hastada daha hafif bir hiperplazi şeklinde değiştirilirken hastaların yalnızca %38'inde orijinal atipik hiperplazi tanısı değiştirilmemiştir (28).

Son verilere göre, prekanseröz lezyonların saptanmasında EIN sistemi (sensitivite %92), WHO sistemi ile karşılaştırıldığında hem grup olarak atipik hiperplazilere (sensitivite %67) hem de yalnızca kompleks atipik hiperplazilere göre daha başarılıdır. Bu çok merkezli çalışmada, EIN'lerin %19'u kansere ilerlerken, EIN olmayanların yalnızca %0,6'sında kanser geliştiği gösterildi. Bunun yanı sıra, EIN, tüm WHO subgrupları içinde değerlendirildiğinde de prognozda etkili görünmekteydi. Kanser gelişme oranları, EIN tanısının eşlik ettiği basit hiperplazi vakalarında %3, kompleks hiperplazilerde %22, basit atipik hiperplazilerde %17, ve kompleks atipili hiperplazilerde %38 iken, EIN tanısının eşlik etmediği tüm hiperplazi olgularına bakıldığında %0.02.0 şeklinde saptandı (6).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar da göstermektedir ki, endometrial biyopsi veya küretaj sonrası atipik hiperplazi tanısı konan hastalarda aynı anda histerektomide endometrial karsinoma bulunma şansı eskiden düşünüldüğünden daha yüksektir. Bu olgularda eşlik eden endometrial karsinoma oranı çeşitli çalışmalarda %17-50 aralığında değişmektedir (29-33).

Endometriyal Hiperplazi ve Hormon Tedavisi (HT)

Karşılanmayan estrogen ile tedavi edilen postmenopozal kadınlar, progestinler eklenmedikçe, artmış endometriyal hiperplazi ve endometrial karsinoma riski altındadırlar. Randomize kontrollü bir çalışmada bir yıllık karşılanmamış estrogen kullanımının %20 oranında endometriyal hiperplaziye yol açtığı gösterilmiştir (34). Postmenopozal hormon replasman tedavisi (HRT) konusunda 30 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir Cochrane meta-analizinde, uterusu olup da estrogen kullanan hastalarda, tedaviye sürekli veya arıksık olarak oral progestinlerin eklenmesinin endometriyal hiperplazi riskini azalttığı gösterildi. Ancak, sürekli kombine HRT tedavilerinde endometriyal hiperplazide artış olmazken, arıksık HRT tedavileri alan kadınlarda 12 ayda endometriyal hiperplazide artış saptandı. 24 ay sonunda etki daha belirgindi (OR 4, 95% CI 1.1-13.9) (35).

Sturdee ve ark. (36), 2028 postmenopozal hastanın incelendiği randomize çalışmalarında, ayda en az 10 gün progestin kullanılan standard ardışık HRT tedavisi sonucunda %5.3'lük kompleks hiperplazi ve %0.7'lik atipik hiperplazi prevalansı saptadılar. 2 mg 17 beta-estradiol ve 1 mg noretisterone asetat kullanılan sürekli kombine HRT tedavisinin ise endometrial hiperplazi riskini artırmadığı gibi, ardışık rejimde oluşan kompleks hiperplazileri de normal endometriyuma çevirdiği görüldü (36).

Endometrial Hiperplazi ve Selektif Estrojen Reseptörü Modulatorleri (SERM)

Tamoksifen

Tamoksifen uzun yıllardır meme kanserinin adjuvan tedavisinde başarıyla kullanılmakla birlikte geniş randomize çalışmalarda endometrial hiperplazi ve kanser riskini artırdığı belirlenmiştir (37). Yüksek meme kanseri riski taşıyan 111 postmenopozal hastada, tamoksifenin uterus ve overler üzerine olan etkilerinin incelendiği randomize kontrollü bir çalışmada, tamoksifen kullanan hastalarda %39 oranında anormal histolojik bulgular saptandı; endometrial hiperplazi %16 oranında görüldü (38). Yakın zamanlı bir Cochrane meta-analizinde, erken meme kanserli hastalarda adjuvan tmoxifen kullanımınıyla ilgili randomize kontrollü çalışmalar analiz edildi (39). Bu meta analize göre 1 veya 2 yıl tamoksifen kullanılan çalışmalarda endometrial karsinoma riski yaklaşık olarak ikiye katlanırken, 5 yıl tamoksifen kullanılan çalışmalarda riskin dörtte katlandığı gösterildi. (endometriyum kanseri için insidans oranları, 1, 2 ve 5 yıllık tamoksifen kullanımı için sırasıyla 2.2, 1.8 ve 4.2 olarak gösterildi). Ancak, karşı memede ortaya çıkan kanserlerdeki mutlak azalma, endometriyum kanserindeki mutlak artışa oranla tam iki kat daha fazla olarak saptandı (40-42).

Tamoksifen, endometriyum tabakasında, endometriyum kanserindeki bulgulara benzeyen kistik, düzensiz kalınlaşmalara yol açabilir (43). Ancak, mevcut veriler, tamoksifen kullanan hastalarda ultrason veya endometrial biyopsiler ile yapılacak rutin taramanın etkinliğini gösterememiştir (44,45). Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG) (46), konu ile ilgili 2006 yılında yayınlanan son bültende, tamoksifen kullanan postmenopozal hastalarda, endometrial hiperplazi veya kanser düşündürebilecek anormal vajinal kanama, kanlı vajinal akıntı, lekelenme gibi tüm bulguların araştırılmasını önermektedir. Tamoksifen ile tedavi edilen premenopozal hastalarda bilinen artmış bir uterin kanser riski yoktur (47), ve bu nedenle bu hastaların rutin jinekolojik muayene dışında ek bir izleme ihtiyaçları da yoktur.

Raloksifen

Raloksifen, kemik ve serum lipidleri üzerinde estrojen agonist etki gösterirken, uterus ve meme dokularında antagönistik etki gösteren bir SERM'dir. Postmenopozal osteoporozlu, 7705 hasta ile gerçekleştirilen çok merkezli, çift kör, randomize MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) çalışmasında, raloksifen alan hastaların, >5 mm endometrial kalınlık geliştirme oranı plasebo grubuna göre daha fazla olmasına rağmen (%14.2 vs. %10.1), endometrial hiperplazi ve endometrial kanser insidansı iki grup arasında aynı oranda saptandı (48). Raloksifenin kombine HRT ve karşılanmayan estrojen ile kıyaslandığı takip eden çalışmalar da raloksifenin endometriyum dokusu için güvenli olduğunu teyit etti (49,50).

Çok merkezli, randomize STAR (Study of Tamoxifene And Raloxifene) çalışmasında (51), Gail risk modeline göre

yüksek meme kanseri riski taşıyan 19,737 postmenopozal hastada, raloksifen ve tamoksifenin etkileri araştırıldı. Raloksifen de, tamoksifen de meme kanseri riskini %50 oranında azaltırken, raloksifen grubundaki hastalar, tamoksifen grubundakilere oranla %36 daha az uterus kaynaklı kanser ve %29 daha az tromboemboli geliştirdi. Tamoksifen grubundaki 4732 hastadan 36'sında uterus kaynaklı kanser (çoğunlukla endometrial kanser) gelişirken, raloksifen grubunda 4712 hastanın 23'ünde uterus kaynaklı kanser saptandı.

Teşhis

Anormal uterus kaynaklı kanama, endometrial hiperplazinin en sık rastlanan belirtisidir. Vajinal kanama ile başvuran postmenopozal kadınlarda, endometrial hiperplazi riski %15 iken endometrial kanser riski %10'dur (52).

Transvajinal ultrason (TVUS) ile endometrial kalınlığın ölçülmesinde cut-off değer olarak 4-5 mm kullanıldığında, anormal vajinal kanama ile başvuran postmenopozal kadınlarda malignensi ihtimalinin etkin şekilde ekarte edilebildiği, meta-analizler dahil çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (53-56).

Bir tarama yöntemi olarak, TVUS'nin asemptomatik, postmenopozal kadınlarda ciddi endometrial hastalıkların yakalanmasında pozitif prediktif değeri zayıftır (%9) ancak, negatif prediktif değeri oldukça yüksektir (%99) (57). Anormal vajinal kanaması olan premenopozal kadınlarda ise TVUS ile endometrial kalınlığın ölçülmesinin pek bir faydası yoktur, aksini iddia eden bir çalışma olsa da bu konuda kaliteli randomize çalışmalar da mevcut değildir (58,59). Bu sebeple, premenopozal hastalarda, anormal vajinal kanamaların değerlendirilmesinde kronik anovulasyon, obesite veya estrojen salınımı yapan over tümörleri gibi risk faktörleri barındıranlardan endometrial biyopsi yapmak önemli gibi görünmektedir.

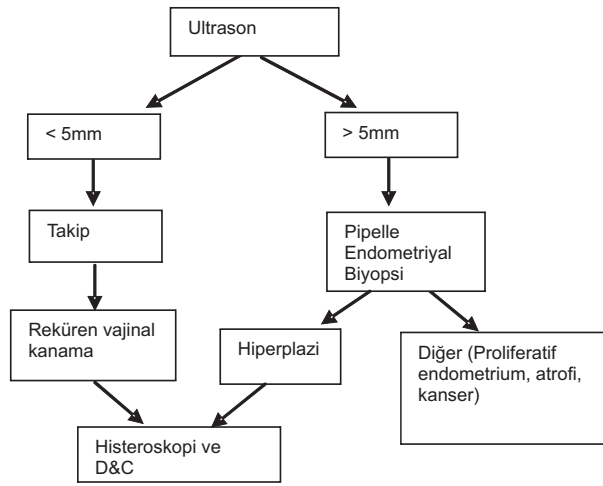
Endopipelle ile endometrial biyopsi endometriyum kanseri ve endometrial hiperplazinin yakalanmasında oldukça başarılıdır. Dijkhuizen FP ve ark., tarafından yapılan, 7914 hastanın incelendiği bir meta-analizde endopipellenin postmenopozal hastalarda endometriyum kanseri ve atipik endometrial hiperplaziyi yakalamadaki sensitivitesi %99.6 ve %81 olarak saptanmıştır (60). Genel olarak, özellikle de semptomlar devam ediyorsa veya intrauterin yapısal anormallik şüphesi varsa, endometrial kavitenin daha detaylı araştırılması gerekir (61). Pipelle biyopsi sonucunda yetersiz materyel gelip de sekonder olarak araştırılan vakalarda %3 oranında endometrial kanser saptanmıştır (62).

Histeroskopi günümüzde endometrial kavitenin değerlendirilmesinde altın standard olarak kabul edilmektedir. Körlenmesine yapılan dilatasyon ve küretajda (D&C) yaklaşık %60 vakada endometrial kavitenin yarısından azı örneklenir (63) ve histeroskopide açık olarak görülebilen polip ve fibroid gibi çoğu fokal ve benign karakterdeki lezyonlar D&C'de atlanabilir (64). Histeroskopi endometrial kanserin teşhisinde de başarılı görünmektedir. Bir meta-analizde, endometriyum kanserini yakalamada histeroskopinin sensitivite ve spesifisitesi %86.4 ve %99.2 olarak saptanmıştır. Histeroskopinin teşhis başarısı endometrial kanser veya hiperplazi için bakıldığında ise sadece endometrial kanserin saptanmasına göre daha zayıf bulunmuştur; sensitivite ve spesifisite değerleri %78 ve %95.8 (65).

Endometriyal kavite içerisine serum fizyolojik verilerek yapılan sono histerografi (sono HSG), endometriyal kavitenin tek başına TVUSG'ye oranla daha detaylı değerlendirilebilmesini sağlamıştır. Altın standard olarak kabul edilen D&C ve histeroskopi ile karşılaştırıldığında, sonoHSG ve pipelle ile endometriyal biyopsi anormal uterin kanamanın etyolojisinin belirlenmesinde %94'ten yüksek sensitivite değerlerine ulaşmıştır (66,67).

Literatürdeki mevcut verilere göre, teşhis başarısı ve cost-effectiveness açılarından bakıldığında postmenopozal kanama ile ilk kez başvuran hastalarda ilk teşhis yöntemi TVUSG veya endometriyal biyopsi olmalıdır (68) Postmenapozal kanama için teşhis algoritması Şekil 1'de sunulmuştur.

Şekil 1. Postmenopozal kanamada teşhis algoritması



Tedavi

Endometriyal hiperplazi yönetiminde temel olarak iki tedavi yöntemi vardır: konservatif tedavi olarak, gözlem, lokal veya sistemik progestogenler, clomifen sitrate ile ovulasyon indüksiyonu veya gonadotropin release hormon agonistleri (GnRHa) kullanılabilir, cerrahi tedavi ise histerektomidir.

Tedavinin şekillendirilmesindeki en önemli faktörler sitolojik atipi varlığı, hastanın yaşı, fertilité arzusu ve medikal durumudur. Atipisiz endometrial hiperplazinin ilk tedavisi konusunda tam bir fikir birliği sağlanabilmiş değildir. Ancak modern non-invazif takip yöntemlerinin varlığı (ofis endometriyal biyopsi, TVUSG, ve ofis histeroskopi gibi) ve yeni medikal tedavi yöntemleri sayesinde genellikle konservatif tedavi yaklaşımları tercih edilmektedir. Yeni tedavi yöntemleri arasında lokal levonorgestrel salınımı yapan rahim içi araçlar (69,70) ve ardışık hormon tedavisi kullanan hastalarda sürekli kombine hormon tedavisine geçilmesi sayılabilir (71). Klasik olarak progestinler 40 yılı aşkın bir zamandır bu hastalığın tedavisinde kullanılmaktadırlar (72). Atipisiz hiperplazi tedavisinde genellikle takip, clomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu, 36 ay boyunca, ayda 14 gün 10-20 mg/gün, medroxyprogesterone asetat, veya megestrol asetat 20 mg/gün kullanılabilir (73, 74). Genel olarak literatürdeki verilere bakıldığında, konservatif yaklaşımla (medikal tedavi veya sadece gözlem ile takip) tedavi edilen olguların yaklaşık üçte birinde hastalığın persiste ettiği veya ilerlediği görülmektedir (73).

Atipik hiperplazi olgularında ise tedavi, hastanın şiddetli fertilité arzusu veya ciddi medikal problemleri olmadığı takdirde cerrahi olmalıdır. Bu hastalarda medikal tedavi sonrasında hastalığın devam etmesi veya ilerlemesi olasılığı genellikle %50'nin üzerindedir (8,73,74). Ayrıca, endometriyal kanserin atipik hiperplaziyle birlikte bulunma riski son dönem çalışmalara da bakıldığında %50'ye kadar ulaşabilmektedir (29-33). Eğer bu hastalarda medikal tedavi seçilirse bu günlük 20-40 mg medroxyprogesterone asetat veya 40-160 mg megestrol asetat şeklinde olabilir. Tedavi öncesi pipelle ile tanı konan hastalarda eşlik eden karsinom riskinden dolayı D&C önerilmektedir. Tedavi sırasında hastalar yakın takip edilmeli, periyodik biyopsi sonuçlarına göre doz ayarlaması yapılmalı ve tedavi süresi belirlenmelidir. Çeşitli çalışmalarda 318 ay arası tedavi süreleri bildirilmiştir (74-77).

Özellikle atipisiz hiperplazilerin doğal seyri konusundaki belirsizlikler ve konservatif tedavi seçeneklerinin etkinliği ve çeşitliliğine bağlı olarak, bu hastaların tedavisi konusunda kanıta dayalı bir fikir birliğine varılamamıştır. Bu konuda, çeşitli tedavi seçeneklerinin kısa ve uzun dönem etkinliğini belirlemeye yönelik randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Antunes CMF, Stolley PD, Rosenshein NB, et al.: Endometrial cancer and estrogen use. Report of a large case-control study. N Engl J Med 1979;300:913.
- 2- Herrinton LJ, Weiss NS: Postmenopausal unopposed estrogen characteristics of use in relation to the risk of endometrial carcinoma. Ann Epidemiol 1993;3:308318.
- 3- Jick H, Watkins RN, Hunter J, et al.: Replacement estrogens and endometrial cancer. N Engl J Med 1979;300:218222.
- 4- Shapiro S, Kaufan DW, Slone E, et al.: Recent and past use of conjugated estrogens in relation to adenocarcinoma of the endometrium. N Engl J Med 1980;303:485489.
- 5- Mutter GL: Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. Gynecol Oncol. 2000;76:287290.
- 6- Baak JP, Mutter GL, Robboy S, et al: The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. Cancer 2005 1;103(11):2304-12.
- 7- Fox H, Buckley CH: The endometrial hyperplasias and their relationship to endometrial neoplasia. Histopathology 1982;6:493510.

- 8- Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ: The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:40312.
- 9- Tavassoli FA, Stratton MR: Tumors of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press, 2003.
- 10- Mutter GL: Diagnosis of premalignant endometrial disease. *J Clin Pathol.* 2002;55:326331.
- 11- Mutter GL: Histopathology of genetically defined endometrial precancers. *Int J Gynecol Pathol.* 2000;19:301309.
- 12- Baak JPA, Nauta JJP, Wisse-Bretelmans ECM, Bezemer PD: Architectural and morphological features together are more important prognosticators in endometrial hyperplasias than nuclear morphological features alone. *J Pathol* 1988;154:335341.
- 13- Ronnett BM, Kurman RJ. Precursor lesions of endometrial carcinoma. Kurman RJ (Ed). *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract.* Beşinci baskı. New York: Springer-Verlag 2002; 467500.
- 14- Youssef A, Ben Aissia N, Gara MF: Postmenopausal uterine bleeding. Analytic study about 65 cases. *Tunis Med.* 2005;83(8):453-6.
- 15- Goldstein RB, Bree RL, Benson CB et al.: Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 1025-1036.
- 16- Daniel A, Barreth D, Schepansky A, Johnson G, Capstick V, Faught W: Histologic and clinical significance of atypical glandular cells on pap smears. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2005; 91: 238242.
- 17- Chhieng DC, Elgert P, Cohen JM, et al.: Clinical implications of atypical glandular cells of undetermined significance, favour endometrial origin. *Cancer* 2001;93:351356.
- 18- Geier CS, Wilson M, Creasman W: Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(2):64-9.
- 19- Erkanli S, Eren F, Pekin S, Bagis T: BCL-2 and P53 Expression in Endometrial Carcinoma *J. Exp Clin Cancer Res* 2004; 23: 421-7.
- 20- Niemann TH, Trgovac TL, McGaughy VR, et al.: bcl-2 expression in endometrial hyperplasia and carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996;63:318322.
- 21- Erkanli S, Kayaselcuk F, Kusec E et al.: Expression of survivin, PTEN and p27 in normal, hyperplastic, and carcinomatous endometrium. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 14121418.
- 22- Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT et al.: Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:92430.
- 23- Levine RL, Cargile CB, Blazes MS et al.: PTEN mutations and microsatellite instability in complex atypical hyperplasia, a precursor lesion to uterine endometrioid carcinoma. *Cancer Res* 1998;58:32548.
- 24- Maxwell G, Risinger J, Gumbs C et al.: Mutation of the PTEN tumor suppressor gene in endometrial hyperplasias. *Cancer Res* 1998;58:25003.
- 25- Yoshinaga K, Sasano H, Furukawa T et al.: The PTEN, Bax, and IGFIIR genes are mutated in endometrial atypical hyperplasia. *Jpn J Cancer Res* 1998;89:98590.
- 26- Risinger JI, Hayes AK, Berchuk A, Barret JC: PTEN/MMAC1 mutations in endometrial cancers. *Cancer Res* 1997;57:47368.
- 27- Tashiro H, Blazes MS, Wu R et al.: Mutations in PTEN are frequent in endometrial carcinoma but rare in other common gynaecological malignancies. *Cancer Res* 1997;57:393540.
- 28- Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL et al.: Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;106(4):804-11.
- 29- Kurman RJ, Norris HJ: Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer* 1982;49:25472559.
- 30- Tavassoli FA, Kraus FT: Endometrial lesions in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978;70:770779.
- 31- King A, Seraj IM, Wagner RJ: Stromal invasion in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:1014.
- 32- Janicek MF, Rosenhein NB: Invasive endometrial cancer in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 1994;52:373378.
- 33- Widra EA, Dunton CJ, McHugh M, et al.: Endometrial hyperplasia and the risk of carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:233235.
- 34- Pickar JH, Archer DF: Is bleeding a predictor of endometrial hyperplasia in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy? *Am J Obstet Gynecol* 1997;177, 1178-83.
- 35- Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H: Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. (Review) *The Cochrane Library* 2006; Issue 4: 1-113.
- 36- Sturdee DW, Ulrich LG, Barlow DH, et al.: The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000;11:1392400.
- 37- Heuson JC: Current overview of EORTC clinical trials with tamoxifen. *Cancer Treat Rep* 1976;60:14631466.
- 38- Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, et al.: Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomized breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994;343:13181321.
- 39- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 1. Art. No.: CD000486. DOI: 10.1002/14651858.CD000486.
- 40- Rutqvist LE, Johansson H, Signomklao T, Johansson U, Fornander T, Wilking T, for the Stockholm Breast Cancer Study Group: Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:64551.
- 41- McDonald CC, Alexander FE, Whyte BW, Forrest AP, Stewart HJ: Cardiac and vascular morbidity in women receiving adjuvant tamoxifen for breast cancer in a randomised trial. *BMJ* 1995;311:97780.
- 42- Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, et al.: Endometrial cancer in tamoxifen treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:52737.
- 43- Achiron R, Lipitz S, Sivan E, et al.: Changes mimicking endometrial neoplasia in postmenopausal, tamoxifen-treated women with breast cancer: a transvaginal Doppler study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:116120.

- 44-Barakat RR, Gilewski TA, Almadrones L, et al.: Effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: a prospective study using office endometrial biopsy. *J Clin Oncol* 2000;18:34593463.
- 45-Cecchini S, Ciatto S, Bonardi R, et al.: Screening by ultrasonography for endometrial carcinoma in postmenopausal breast cancer patients under adjuvant tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1996;60:409411.
- 46-American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2006 Jun;107(6):1475-8.
- 47-Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:137188.
- 48-Cummings S, Eckert S, Krueger K, et al.: The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1999;281:21892197.
- 49-Goldstein SR, Scheele WH, Rajagopalan SK, et al.: A 12-month comparative study of raloxifene, estrogen, and placebo on the postmenopausal endometrium. *Obstet Gynecol* 2000;95:95103.
- 50-Fugere P, Scheele WH, Shah A, et al.: Uterine effects of raloxifene in comparison with continuous-combined hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:568574.
- 51-www.nci.nih.gov/clinicaltrials/digestpage/STAR
- 52-Holst J, Koskela O, von Schoultz B, et al.: Endometrial findings following curettage in 2018 women according to age and indications. *Ann Chir Gynaecol* 1983;72:274277.
- 53-Gupta JK, Chien PFW, Voit D, Clark TJ, Khan KS: Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: A metaanalysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 799816.
- 54-Van Doorn LC, Dijkhuizen PHLJ, Kruitwagen RFMP, Heintz AP, Kooi GS, Mol BW. DUPOMEB (Dutch Study in Postmenopausal Bleeding): Accuracy of transvaginal ultrasonography in diabetic or obese women with postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 571578.
- 55-Gull B, Karlsson B, Milsom I, Granberg S: Can ultrasound replace dilatation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:401408.
- 56-Goldstein RB, Bree RL, Benson CB et al.: Evaluation of the women with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 10251036.
- 57-Langer RD, Pierce JJ, O'Hanlan KA, et al.: Transvaginal ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. *N Engl J Med* 1997;337:17921798.
- 58-Dueholm M, Jensen ML, Laursen H, Kracht P: Can the endometrial thickness as measured by trans-vaginal sonography be used to exclude polyps or hyperplasia in pre-menopausal patients with abnormal uterine bleeding? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 645651.
- 59-Getpook C and Wattanakumtornkul S: Endometrial thickness screening in premenopausal women with abnormal uterine bleeding *J Obstet Gynaecol Res* 2006; 32: 588592.
- 60-Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, et al.: The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial cancer and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000;89:17651772.
- 61-Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Investigation of Post-Menopausal Bleeding Section 5: Interpretation of transvaginal ultrasound (TVUS). Website address: <http://www.sign.ac.uk>.
- 62-Farrell T, Jones N, Owen P, Baird A: The significance of an "insufficient" Pipelle sample in the investigation of postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:8102.
- 63-Stock RJ, Kanbour A: Prehysterectomy curettage. *Obstet Gynecol* 1975;45:53741.
- 64-Epstein E, Ramirez A, Skoog L et al.: Dilation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 1131-1136.
- 65-Clark TJ, Voit D, Gupta JK et al.: Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA* 2002b; 288(13): 1610-1621.
- 66-O'Connell LP, Fries MH, Zeringue E, et al.: Triage of abnormal postmenopausal bleeding: a comparison of endometrial biopsy and transvaginal sonohysterography versus fractional curettage with hysteroscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:956961.
- 67-Mihm LM, Quick VA, Brumfield JA, et al.: The accuracy of endometrial biopsy and saline sonohysterography in the determination of the cause of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:858860.
- 68-Clark TJ, Barton PM, Coomarasamy A, Gupta JK, Khan KS: Investigating postmenopausal bleeding for endometrial cancer: cost-effectiveness of initial diagnostic strategies. *BJOG*. 2006 May;113(5):502-10.
- 69-Perino A, Quartararo P, Catinella E, Genova G, Cittadini E: Treatment of endometrial hyperplasia with levonorgestrel releasing intrauterine devices. *Acta Eur Fertil* 1987;18:13740.
- 70-Wildemeersch D, Dhont M: Treatment of non-atypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:12978.
- 71-Wells M, Sturdee DW, Barlow DH, et al.: Effect on endometrium of long-term treatment with continuous combined oestrogen/progestogen replacement therapy: follow up study. *BMJ* 2002; 325:239.
- 72-Kistner RW: Histological effects of progestins on hyperplasia and carcinoma in situ of the endometrium. *Cancer* 1959;12:1106.
- 73-Clark TJ, Neelakantan D, Gupta JK: The management of endometrial hyperplasia: An evaluation of current practice. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2006;125: 259264.
- 74-Ferenczy A, Gelfand M: The biologic significance of cytologic atypia in progestogen-treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:126131.
- 75-Gal D, Edman CD, Vellios F, et al.: Long-term effect of megestrol acetate in the treatment of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:316321.
- 76-Guven M, Dikmen Y, Terek MC, et al.: Metabolic effects associated with high-dose continuous megestrol acetate administration in the treatment of endometrial pathology. *Arch Gynecol Obstet* 2001;265:183186.
- 77-Randall TC, Kurman RJ: Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997;90:434440.

HPV, SERVİKS KANSERİ VE HPV AŞILARI; DERLEME *Hpv, Cervical Cancer and Hpv Vaccines; A Review*

Dr. Cem Baykal, Dr. Hande DELİER, Dr. Petek ARIÖĞLU

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., İstanbul

ÖZET

Amaç: Profilaktik HPV aşılarının ülkemizde de onay alması sonrası klinisyenlerin hizmetinde olacağı bugünlerde kullanım ve toplum bilgilendirilmesi önemli bir görev olarak belirmektedir. Aşının özellikleri ve kullanım önerilerinin yanında serviks kanseri, bu hastalığın özellikleri, serviksin preinvazif hastalıkları, HPV ye bağlı hastalıklar ve kanserdeki rolü tıp mensupları arasında ve toplum bazında önemli bir konu olacaktır. Toplum özellikleri açısından değerlendirildiğinde tıp mensuplarının aileler ve diğer toplum üyelerince yöneltilecek soru ve taleplerle karşı karşıya kalacağı bilinmektedir. Bu derlemenin amacı bütün bu sorularla birlikte serviks kanserinden korunmada aşının etkinliğini ve yerini olası problemlerle birlikte değerlendirmektir.

Anahtar kelimeler: Serviks Kanser, Human Papilloma Virüs, CIN, aşılama, profilaksi

ABSTRACT

Objective: After the recent approval of prophylactic vaccines for HPV infection in our country, the utilisation of the vaccine and notification of the community have become an important responsibility for the clinicians. The characteristics of the vaccine and suggestions for usage will come up as important topics as well as cervical cancer and the characteristics of the disease itself, preinvasive cervical lesions, the diseases associated with HPV and the role of HPV in cancer. Furthermore, it is not unexpected for the medical professionals to be faced with many questions and demands from families and other members of the society. The aim of this review is to evaluate the efficacy and role of vaccination in the prevention of cervical cancer along with the possible problems.

Keywords: Cervical Carcinoma, Human Papilloma Virus, CIN, vaccination, prophylaxis

Giriş

Serviks kanseri uzun yıllardır halk sağlığı uzmanları ve jinekolog onkologların ilgi alanı içinde olan, epidemiolojisi, tanısı ve tedavisi konusunda birçok araştırma ve yöntem ortaya konmuş olan önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Bu kanser türünün epidemiolojisi ve onkogenetik özellikleri konusunda son 4 dekatta şaşırtıcı ve ümit veren gelişmeler yaşanmıştır. Bunların en önemlisi ve umut vaad edeni kuşkusuz serviks kanseri ve preinvazif hastalıklarının gelişiminde HPV ün oynadığı rolün kuşkuya yer bırakmayacak şekilde ortaya konmasıdır. Bu bulgudan sonraki gelişme de HPV enfeksiyonunda korunmayı ve tedavisini sağlayacak immünizasyon yöntemlerinin klinik kullanıma girmesidir. HPV profilaktik aşılarının kullanıma girdiği günümüzde, aşılardan immün yanıt ve kanserden korunmak konusundaki etkinliği kadar konuşulan ve sağlık profesyonellerini bekleyen önemli bir sorun da bu aşı uygulamalarına toplum katmanlarının vereceği tepki ve uyum sorunlarıdır. Toplumlar arasında, aynı toplumun içindeki kültürel gruplar arasında, hatta dinler ve grupların sosyoekonomik katmanları arasında gözlemlenen tepkiler değişkendir.

HPV nin cinsel yolla bulaşan bir virüs olması ve aşı uygulamaları için toplum bilgilendirmesi sırasında bu konunun bireylerde ve ailelerde rahatsızlık yaratabilecek olması bu aşı için önemli bir fark yaratmaktadır. Her koruyucu aşının uygulamaya girmesi sırasında ve sonrasında toplum bazında sorunlarla karşılaşmıştır ve gelecekte de böyle olacaktır.

Profilaktik aşılardan topluma sunulması ve uygulanması konusunda nelerle karşılaşma olasılığı olduğunu,

belirecek uygulama sorunları karşısında takınılacak tutumun bazen işin maddi boyutundan yada sahadaki aşılama pratiğinden daha hayati olduğu unutulmamalıdır.

Ülkemizde birçok sağlık sorununda olduğu gibi HPV aşıları, serviks kanseri taraması, hasta bilgilendirilmesi ve endikasyon konmasında da kaos yaşanmaması için birçok farklı tıbbi uzmanlık dalıyla beraber, sağlık yöneticilerinin, sivil toplum kuruluşlarının, basının ve halkın bilgilendirme ve tartışmayı içerecek aktivitelerin içine çekilmesi gerekmektedir. Bu başarısızlığı durumunda “HPV aşıları” ve “serviks kanseri taramasında HPV tiplendirme yöntemleri” gibi yeni ve modern tıp yaklaşımları da yıllardır ülkemizde uygulanamayan tarama programları gibi anlamsız ve kadük kalacaktır.

Gelişmiş ülkelerin olduğu kadar sağlık harcamalarını disipline etmek isteyen ülkelerin de en önemli önceliklerinden birisi olan koruyucu tıp anlayışı ülkemizde kontrollü ve planlı şekilde yapılmadığı/yapılamadığı için birçok hastalık konusunda belirsizlik ve başıboşluk mevcuttur. Birçok hastalıkta olduğu gibi jinekolojik kanserler ve tedavileri konusunda da güvenilir ve sağlıklı yıllık istatistiklere sahip olmadığımızı maalesef bilmekteyiz. Bu yüzden ülkemize özgü maliyet analizleri, insidans/prevalans kayıtları ve olgu takipleri mevcut değildir. Sağlık ekonomisi ve hizmetlerin planlanması açısından baktığımızda bu şartlar altında sağlam istatistik ve sağlık kayıtlarına sahip gelişmiş ülkelerin rakamlarını kullanmaktan başka bir çare gözükmemektedir.

Bugüne kadar süregelen bu eksiklik ve uygulama yanlışlıkları konusunda suç tek bir makam yada kurumun değil bütün toplumdur. Bu eksiklikler ve yanlışlıklar konusunda kanun koyucudan başlayarak son noktada hizmet alıcısı konumundaki hastaya kadar bütün basamaklar bu sorumluluğu paylaşmak zorundadır. Serviks kanseri özelinde örneklenecek olursa tüm toplumu kapsayacak bir servikal smear tarama programının olmaması; bunu planlamak ve uygulamak konusunda görevli ve yetkili olan sağlık bakanlığından başlayarak, eğitim ve halkı bilinçlendirme çalışmalarını yeterince yapmayan meslek kuruluşlarımıza, toplumun büyük kesimini şemsiyesi altında tutan sosyal güvenlik kuruluşlarımızın sağlık sigortaları bölümlerine ve nihai olarak ödediği sağlık sigortası primleri karşılığında ilaç yada tedavi masrafından önce koruyucu hizmetleri eksiksiz olarak talep etmeyerek asıl zararı gören halkımıza kadar birçok aksayan halkayı ortaya çıkarmaktadır.

Ülkemizin mücadele ettiği birçok sorun ve aşılması gereken birçok engel varken buna sıra gelmemiş olması mantıklı bir savunma olamamaktadır zira gerek ekonomik açıdan gerekse de halkımızın sağlığını korumak açısından servikal tarama programı her durumda daha mantıklıdır. Bu yazının ana amacı bugüne kadar olan yanlışlıkları tartışmak yerine bu andan sonra neler yapılabileceği ve halkımızın hakkı olan çağdaş sağlık hizmetine nasıl uyum sağlanabileceğidir.

Cumhuriyet tarihimiz boyunca özellikle çocuklarımızın aşılama ve bebek ölümlerinin azaltılması konusunda gerçekten bir seferberlik ruhuyla çalışılmış ve başlanan nokta düşünüldüğünde önemli bir gelişme kaydedilmiştir. Polio, kızamık gibi aşılarla başlayan ve günümüzde geleceğimizi oluşturacak çocuklarımızı korumak amacıyla Hepatit B aşısına kadar gelişmiş bulunan ulusal aşılama programlarımızdan edinilen önemli ve değerli tecrübeler ışığında ülkemizde henüz çok yeni olan HPV aşıları ve olası programlar/uygulamalar konusunda bir değerlendirme, uygulama sırasında çıkabilecek sorunlar ve gelişmelere sağlık sisteminin üyeleri olarak hazırlıklı ve organize olmamızı sağlayacaktır.

HPV ve Serviks Kanseri:

Human Papilloma Virus (HPV) seksüel yolla bulaşan enfeksiyonlar arasında en sık görülen ve de serviks kanseri için etken olduğu artık şüphesiz olarak kabul edilmiş olan bir DNA virüsüdür [1, 2]. Cinsel aktif olan her erişkinin hayatının bir evresinde HPV ile karşılaşacağı gerçeğine rağmen toplumun büyük kesimi bu virüs ve yolaçtığı hastalıklar konusunda bilgi sahibi değildir [3]. ABD, Kanada ve İngilterede gerçekleştirilen araştırmalarda toplumun HPV, Pap-smear testleri ve serviks kanseri konusunda oldukça bilgisiz olduğu rakamlarla ortaya konmuştur [2-5]. Toplumun bu bilgi eksikliğine rağmen gerekli bilgilendirme sonrasında katılımcıların çoğu bu konuda bilgilendirmenin yararlı olduğu ve bu eğitimin toplumda cinsel hayat başlangıcından önce verilmesi gerektiğini belirtmişlerdir

[6, 7]. HPV ile cinsel sığıllar ve serviks kanseri arasındaki kesin ilişki konusundaysa toplumun büyük bir kesimi yeterli bilgiden yoksundur, çalışmaya katılan kadınların %33 ü, erkeklerin ise yarısı HPV yi hayatları boyunca hiç duymadıklarını bilmediklerini belirtmişlerdir. Kendi toplumumuz özelinde düşünüldüğünde bu oranların çok daha yüksek olacağı kuşkusuzdur. Topluma bu eğitimin verilebilmesi için öncelikle sağlık sistemi çalışanlarının bu konudaki eski bilgilerinin yenilenmesi ve mevcut literatür gelişmelerinin aktarılması gerekmektedir zira bu konudaki çalışmalar ABD de faal durumdaki pediatristler ve genel pratisyenlerin ancak orta düzeyde bilgi sahibi olduklarını göstermiştir [8, 9].

2005 yılı istatistik bilgilerine göre ABD de bir yıl içinde tanı konulan yeni serviks kanseri olguları sayısı 10,370 kişi, bu hastalığa bağlı ölüm sayısı ise 3710 kişi olarak bildirilmiştir d1. 2006 yılında tüm Dünya da ise 500.000 kadının serviks kanseri tanısı alacağı 280.000 ölümün de bu hastalığa bağlı olarak gerçekleşeceği Dünya Sağlık Örgütü tarafından öngörülmektedir [10]. Bir kadının hayat boyunca serviks kanserine yakalanma riski %3,67 iken hayatboyu bu kansere bağlı ölüm riski de %1,26 dır [11]. Hastalığın en sık görüldüğü yaş grubu olarak 30 ve 55 yaşlar arası bilinmekteyse de adolesanlara kadar inen görülme yaşları da bildirilmektedir [10]. Yapılan moleküler çalışmalarda serviks kanseri olgularının %99,7 sinde HPV DNA sı gösterilmektedir [12, 13]. HPV nin alttiplerinden Tip16 olguların %50,5 inde bulunurken, Tip 18 %13,1 inde bulunmuştur [14]. HPV varlığının dışında kofaktör olarak bulunan diğer etkenler ise immünsüpresyon, sigara kullanımı ve herpes simpleks veya Chlamidia trachomatis ile enfeksiyon olarak bilinmektedir [15]. Serviks kanserinin birincil ve ikincil korunmasından bahsedildiğinde 2006 yılına kadar birincil korunma içinde olmayan aşılama artık yerini almıştır [16]. İkincil korunma yöntemleri içineyse serviks pap-smear testinin yanında HPV tiplendirme testleri de rutin kullanıma girmiştir. HPV aşılarının (profilaktik ve terapötik) kullanıma girmesiyle daha doğrusu kullanıma hazır olmasıyla birlikte ortaya çıkan ve sağlık sistemi yöneticileri ile birlikte sağlık çalışanlarının da karşı karşıya kalacağı bir sorun da bu aşının cinsel yolla bulaşan bir virüse karşı geliştirildiği gerçeğinin toplum ve aileler üzerinde yaratacağı rahatsızlıklar ve kabullenim güçlükleridir.

HPV epidemiyolojisi ve klinik bilgileri

HPV yaklaşık olarak 200 alttipi belirlenmiş olan büyük bir ailedir. Zarfsız çift sarmallı DNA virüsü olan HPV 10 proteinden fazlasını kodlamayan 8000 baz çiftinden oluşan DNA yapısına sahiptir g. HPV serotiplerinden başta tip 16 ve 18 olmak üzere toplam 15 kadarı serviks kanseri ile ilişkilendirilmiştir [16]. Virüse ait proteinler olan E6 ve E7 (erken proteinlerden ikisi) hücre genomunda düzensizliğe yol açmakta ve malign gelişime yol açmaktadır. Serviks kanseri HPV ye bağlı en önemli kanser olmakla birlikte anal, vulvar, vaginal, penil ve baş-boyun kanserleri de bu virüse bağlı olarak gelişebilmektedir. HPV tip 6 ve 11 ise sık görülmekte ancak

benign değişimler olan cinsel sigiller, düşük grade li servikal hastalıklar ve laringeal papillomlara yol açmaktadır [16].

Cinsel aktivitenin başlamasından itibaren birkaç yıl içinde HPV ile karşılaşmanın gerçekleştiği bilinmektedir. ABD de üniversite öğrencileri arasında yapılan bir çalışmada ilk cinsel ilişkiyi takiben kadınların %39 unda 24 ay içinde, %54 ünde 48 ay içinde bu virüsle karşılaşmanın gerçekleştiği ortaya konmuştur [17]. 50 yaşına gelen erişkinlerin %80 inin HPV nin serotiplerinden en az birisiyle enfekte olmuş olacağı kabul edilmektedir ki bu toplum bazında riskin ne kadar yüksek ancak bilginin ne kadar düşük olduğunu göstermektedir. Bu yüksek karşılaşma oranlarına rağmen sağlıklı bireylerde yeni kapılmış HPV enfeksiyonlarının %70 inin 1 yıl içinde kendiliğinden gerilediği, 2 yıl sonunda bu oranın %91 e ulaştığı bilinmektedir [18-21]. Yüksek riskli HPV tiplerinin vücuttan temizlenmesinin düşük riskli tiplere göre daha zor olduğu bilinmektedir. Yüksek riskli tiplerle kalıcı enfeksiyonun bir yılla on yıllık bir süre içinde grade 2-3 Cervical Intraepitelyal Neoplaziye yada serviks kanserine sebep olduğu bilinmektedir [16].

Ülkemizde HPV , CIN ve Serviks kanseri

Ülkemizde ise CIN olguları yada serviks kanseri olgularının insidans ve prevalansları maalesef bilinmemektedir. Ülkemizdeki sağlık öngörülerini için toplum alışkanlıkları ve düzeyleri benzer ülkeleri örnek ve model almak dışında kısa vadeli bir çözüm görülmektedir. HPV tiplendirmesi , HPV serviks kanseri ilişkisi, servikal smear tarama programları gibi önemli başlıklarda dünya düzeyinde tıbbi ve sağlık ekonomisi tartışmaları devam ederken henüz ülkemizde tarama programları için bir model bile geliştirilememiş olması ciddi ve önemli bir sorundur. Tarama programlarını geliştirmiş ve uygulamaya koymuş, kanser ve öncüllerinin istatistiklerini güvenli ve düzenli olarak yürüten ülkelerde yapılan ana tartışma olan maliyet analizi çalışmalarını ülkemizde yapmak olanaksızdır. Yetersiz son nokta erişimi ve yetersiz bilgi nedeniyle güvenilir olmaktan uzak rakamlara bakılacak olursa serviks kanseri ülkemizde önemli bir sağlık sorunu olarak görülmektedir, oysa saha da olgularla karşılaşan belli merkezlerle iletişime geçildiğinde bile açıklanan rakamların üzerinde olgu sayısı olduğu görülmektedir. Toplumumuz sosyokültürel yapısı nedeniyle istatistiklerini kullandığımız ülkelerden farklı olduğumuz ve durumun o ülkelerdeki kadar tehlike arz etmediği gibi varsayımı yaklaşımlara yanıt olarak genç nüfusumuz arasında son yapılan bir çalışmada bayanlarda ilk cinsel ilişki yaşının 18,5 erkeklerde ise 17,5 olduğu ortaya konmuştur [22]. Verilerini kullandığımız ülkelerin yaş ortalamalarına göre farklı olsada bu rakamlarla ülkemizde de genç nüfusun şehirleşme ve değişen toplumsal alışkanlıklar sonucu HPV ile karşılaşma dolayısıyla da bağlı riskler altında olduğu açıktır. Uzun onkogenik değişim sürecine bağlı olarak serviks kanseri olgularında ani ve belirgin bir artışı henüz görmesek de servikal preinvasif hastalıklar ve HPV ye bağlı tüm hastalıklar olarak düşünüldüğünde bir artış olduğu da bütün

konuyla ilgili klinisyenler tarafından kabul edilmektedir.

Ülkemiz dışındaki yayınlarda bile serviks kanseri epidemiolojisi içinde risk faktörü olarak gösterilen sağlık hizmetine ulaşmada güçlük, sosyal ve kültürel engeller, preinvasif hastalıkların tedavisinde ki yanlışlık ve eksiklikler, ekonomik sorunlar, kanseri insan kaderinin bir parçası olarak görmek ve anılmasından bile kaçınmak gibi başlıkların hepsinin çok daha şiddetli etmenler olarak ülkemizde de yer aldığını söyleyebiliriz [23, 24]. Bunlara ek olarak jinekolojik muayenenin özensizliği ve konforsuzluğu sonucunda duyulan ağrının daha sonraki kontrollerden ve taramadan kaçmaya yol açması, iletişimde yaşanan sorunlar (farklı dil gibi) ve hizmeti sağlayan doktorun cinsiyeti bile ülkemizdeki sorunlar arasında da sayılabilecek faktörlerdendir [25, 26]. Yine ülkemizde de konu olan bir diğer faktör de klinisyenler tarafından hastanın takibe gelmeyeceği endişesi ile gereğinden fazla tedavi yapıldığında yol açılan güven kaybı ve korkudur [10] Ülkemizin sağlık hizmetinin ideal şartlarda ve koruyucu tıp anlayışıyla götürülemediği taşrasında hastalığın daha sık ve ilerlemiş olarak bulunması, bu evreden sonra bile hastanın bilgilendirilmesi ve eğitiminde yaşanan sorunlar nedeniyle yukarıda sayılan etkenlerin gelişmiş ülkelerden çok daha ciddi olarak bizleri etkilediği açıktır.

Birçok sağlık sorununun modern ve koruyucu tıp anlayışıyla çözümediği ülkemizde ulusal bir servikal tarama programının mevcut ve planlanmış dahi olmaması bu konuda ne kadar geride ve müsrif olduğumuzu göstermektedir. Sadece ulusal tarama programlarını kullanıma sokmakla bile sağlık ekonomisi ve toplum sağlığında ne kadar önemli yol alındığı değişik ülkelerde yapılan epidemioloji çalışmalarıyla ortaya konmaktadır. Bunlardan en dikkat çekicisi olan finlandiya verileri incelenecek olursa bu ülkede ulusal servikal tarama programının uygulanması öncesinde servikal kanser sıklığı 15.4/100.000 iken bu insidans taramanın uygulamaya konması sonrası 2.7/100.000 e düşmüştür. Dikkat çekici olarak serviks kanserine bağlı olarak yaşanan mortalite de 100.000 de 6.4 den 1.4 e düşmüştür [27]. Henüz bu sistemin bile uygulamaya sokulmadığı ülkemizde yapılması gerekenin ve atılması gereken adımın ne olduğu da şüpheli ve tartışmalıdır. Bu konu sağlık sistemi yöneticilerini ilgilendirdiği ve kısa vadede bir gelişme beklenmediği için klinisyenlerin başbaşa kaldığı en önemli sorun “hastalarım ne önereceğim, ne yapacağım?” gibi birey sağlığı ve yönetimi problemleridir. Bu sorulardan yola çıkıldığında başvuruya bağlı olarak gerekli şartlardaki hastalarımıza uyguladığımız servikal smear testleri yeterli olarak görüne ve bu sayede bir kısım hastalarımızda preinvasif evrede yakalama yada erken evrede kanser tanısı koyarak tedavisinde daha başarılı olma şansımız olsa da bu toplum sağlığımız için bir avunma nedeni olmamalıdır. Bugüne kadar çok geride kalmış olsak, yeterli planlama ve tepkiyi gerçekleştirememiş olsak da serviks kanseri konusunda dünya da meydana gelen yeni gelişmeler ve uygulamalar sayesinde kaçırdığımız treni bir ara durakta yakalama şansını bulmuş

durumdayız. Bu da zararın bir noktasından dönmemizi ve bu andan sonraki kuşaklarımızı bu hastalıktan ve ilgili durumlardan koruma fırsatını bize verecek gibi görünen HPV aşılmasıdır.

Kısa vadede servikal smear tarama programını ulusal bazda kurabilme ihtimali görünmediği için, oluşan hastalıkları saptama çabamıza bugün içinde bulunduğumuz ve uyguladığımız “başvuruya bağlı” sistemle devam etmek ama hastalığı ve öncüllerini ortaya çıkmadan yenmek anlamına gelen “bağışıklama” konusunda aktif olmak gayet mantıklı bir seçenek olarak önümüzde durmaktadır.

HPV aşılı ve uygulama

Derin teknik ayrıntıya girmeksizin özetlenecek olursa klinisyenler olarak bilgilendiğimiz yada tanışma arefesinde olduğumuz HPV profilaktik aşılı ABD de ve Avrupa Birliğinde onay alarak kullanıma girmiş bulunmaktadır. Ticari olarak iki değişik firma tarafından üretilerek piyasaya sunulan bu aşı preparatları en sık olarak serviks kanserine yol açtığı gösterilen HPV Tip 16 ve 18 e karşı bağışıklık mekanizmasının harekete geçmesi ve bu tiplerle karşılaşmamış bireyleri aşı sonrası karşılaşmalarda immün yanıt sayesinde koruması esasına dayanmaktadır. Aşı preparatlarından bir tanesinde (Gardasil, MSD) malign transformasyona yol açan bu iki HPV tipine ek olarak benign tipler içinde en sık olarak görülen ve genital kondilomlara (cinsel siğil) yol açan HPV tip 6 ve 11 e karşıda korunmayı sağlayan bağışıklık indükleyici bulunmaktadır. Diğer aşı ise (Cervarix, GSK) sadece malign tiplere karşı bağışıklık sağlamaktadır. Her iki aşının da koruyuculuk oranları %100 yakın olarak bildirilmektedir [28]. Benign tiplerin aşılı dahil edilmesi yada yararları gibi tartışmalar bu yazının amacı dışında olduğu için değerlendirilmeyecektir. Önemli olan ve tartışılması gereken konu aşı uygulaması konusunda bir konsensusa ulaşıp ulaşılamayacağı ve bunun sağlık sistemi yöneticilerine nasıl sunularak kabul edilmesinin sağlanacağıdır. Bilindiği gibi kullanıma sunulan aşılı 9-26 yaş aralığındaki kadın nüfusumuza mümkünse adölesan çağdan önce uygulanması önerisiyle sunulmakta ve 3 dozda uygulanmaktadır [28]. Aşı öncesi HPV taraması önerilmemekte sonrasında da immün yanıt ölçümü gerekmemektedir. Profilaksi mantığıyla uygulanacak bu aşılı serviksin preinvazif lezyonları ve dolayısıyla serviks kanserinden korunma büyük oranda mümkün olacaktır.

Ülkemiz özelinde değerlendirecek olursa aşının toplum genelinde uygulanması kararına uzak olduğumuz açıktır. Daha doğrusu çocuklarımızda uygulanan koruyucu aşılı olduğu gibi tüm toplumu kapsayacak yada enazından bunu amaçlayacak bir kampanya beklenmemektedir. HPV aşılılarının hastane, toplum kesimleri yada doktor odaklı olarak uygulanacağı fikri ülkemiz için daha yakın olasılık olarak görülmektedir. Bu durumda bile aşının yararı ve uygulama esasları konusunda bilgilendirildiği takdirde kabul olasılığı yüksek olan gruplarda bile bazı çekinceler ve karşı çıkma noktaları olacağı gerçektir.

Bireysel uygulamalardan ayrı olmak üzere toplum kesimlerine yönelik eğitim ve uygulamalarına geçildiğindeyse daha farklı sosyopolitik ve kültürel karşı çıkmalar ve sorgulamalar olacaktır. Bunların çoğunun ana omurgası ise aşının adölesanlığa geçişten önce yapılması önerisi ve seksüel yolla geçiş yapan bir virüse karşı koruyucu olacağı noktasının birlikte değerlendirilmesinden kaynaklanacaktır. Kültürel yapımızdan kaynaklanan bazı nedenlerden dolayı toplumumuzda adölesan öncesi kız çocuklarımızın ilerleyen yaşlarında bir cinsel hayatları olacağı fikri ailelerce ve kamuoyunca bu cinsel hayatın yada virüsün bulaşmasının evlilik dışı ilişki ile eş tutulması nedeniyle sert bir karşı koyma ile karşılaşılacağı kesindir. Toplumumuz aile yapısında cinsel konularda bir yoksayma ve reddediş olduğu bütün tıp camiasınca bilinmektedir. Ancak diğer taraftan özellikle biz kadın doğumcular başta olmak üzere diğer uzmanlık dalları da bunun gerçeği yansıtmadığı, sosyokültürel ve ekonomik gelişme ve hayat şartlarındaki değişiklikler sonucunda genç nüfusumuz arasında cinsel ilişki yaşının düştüğü, cinsel yolla bulaşan hastalıkların insidansının elimizde rakam olmasa da kliniğe yansıma olarak daha sık görüldüğü bilinmektedir sabah ref. Bu gerçeği klinik uygulamalarımız gereği bilsek de aşı öneri ve eğitimleri sırasında bu gerekçenin kullanılması türk toplumu özelinde çok kolay görülmemektedir. Adölesan çağı öncesinde olan kız çocuklarımız aşılama gerekliliğini açıklamakta bilmemiz ve vurgulamamız gereken nokta bahse konu HPV enfeksiyonunun cinsel ilişki ile bulaştığı ve erkek popülasyonunun bunun taşınmasında etkilenmeden etkileyen rolde olabileceğidir. Toplumdaki erkek ve kadınların cinsel rolleri ve yakıştırılan kimlikleri açısından düşündüğümüzde adölesanlıktan çıkan her erkek çocuğunun cinsel ilişki deneyimi toplumumuzca saklı da olsa onaylanan ve normal karşılanan bir eylemdir. Nasıl ve nerede olduğu önemsenmeksizin ve sorulmaksızın her erkek çocuğunun belli bir yaşta cinsel ilişki ile tanışması kültürel bir “normal” bir “olması gereken” ken bu durum kızlarımız için düşünülmesi bile sakıncalı bir tabudur. Toplumumuzun cinsellik anlayışı ve değerlerini HPV aşılması için birden ve kolayca değiştiremeyeceğimiz de açık bir gerçek olduğu için mantıklı ve akla yatkın açıklama ve yaklaşımlar HPV aşılması konusunda en önemli adım olacaktır. Bu açıdan değerlendirildiğinde önemli ve vurgulanması gereken konu ülkemizde ki genç kadın nüfusumuzun hepsinin inanışlarımıza ve göreneklerimize uygun şekilde ilk ve tek cinsel ilişkisini evlilikle beraber yaşadığını kabul etsek bile, kızlarımızı evlendirdiğimiz erkek nüfusumuzun ilk ilişkisinin evliliğinde olmadığı aileler tarafından olduğu kadar en tutucu ve yargılayıcı kesimlerde bile destek bulacaktır. Bu bilgi ışığında düşünüldüğünde kızlarımızın evlilikle bile HPV enfeksiyonu riski ile karşı karşıya olduğu kolayca anlaşılabilir, anlatılabilir. Kesin olarak monogamik olan ve bu ilişkisini evlilikle beraber yaşayan kızlarımızda ki HPV bulaşı riski batı toplumlarında “profilaksi” gerekliliğinin aynen bizim toplumumuzda da gerekli olduğunu göstermektedir. Sosyal ve kültürel bir çatışma yada red mekanizmasına fırsat vermeden HPV aşılmasının önemini vurgulayacak en önemli nokta bu aşının kızlarımızın evlilik

öncesi/dışı ilişki durumunu yada olasılığını konu etmediği ancak erkeklerimizin %90 dan fazlasının evlendiğinde daha önce cinsel ilişki tecrübesi yaşamış olduğudur. Unutulmamalıdır ki en sıkı dinsel gruplarda yada en gözetim altında büyümüş ve monogamik hayat sürmüş kadınlarımızda bile bugüne kadar birçok CIN yada serviks kanseri olgusu gördük, görmeye de devam etmekteyiz. Aşı uygulamasındaki amacımız nerden ve kimden bulaştığını konu etmeksizin kadınlarımızı HPV bulaşısından korumaktır. Bu yaklaşım ve açıklama sonrasında karşılaşılacak diğer bir soru da “öyleyse neden erkekleri değil de kız çocuklarımızı ve kadınlarımızı aşılayacağız?” olacaktır. Bu soru tartışmalar içinde en kolay açıklanacak olanıdır. Erkeklerde HPV ile bulaşı olsa bile hastalığın ortaya çıkması yada kanser gibi başka hastalıklara sebep olması riskinin kadınlara göre çok düşük olması asıl nedendir. Önlemeye çalıştığımız hastalık kadınlarımızı tutmaktadır, erkekler kaba söylemle “vektör” konumundadır. Bu vektör konumu, HPV ye bağlı hastalıkların ve kanserlerin kadınlarda ortaya çıkması ve de toplumumuz özelinde çeşitliliğin erkek nüfusta daha yaygın olmasına bağlı olarak ortaya çıkmıştır.

HPV aşılama aşısı öncesi HPV testi yapılması ve negatif olanlara uygulanması önerilmemektedir. Bu bilgiyle beraber toplumumuzda bu uygulamadan daha rahatsız olacağı düşünülmelidir, zira sağlık güvenceleri genellikle ailelerinin üzerine olan genç nüfusumuzun toplum yapımız gereği aileleriyle yaşaması sorun yaratacak nedenlerdendir. Herhangi bir hastalığı yada şikayeti olmayan bir genç kızda HPV testinin pozitif bulunması ve sonrasında gereken tıbbi bilgilendirme ve uygulamalar sosyal sorunlara ve aşı fikrinin temelden reddine neden olabilir. Bu yüzden dünyadaki literatür bilgileri ve önerileri gereğince davranılarak aşı öncesi HPV taramasının gerekmediğinin vurgulanması toplumumuzda olabilecek bir sorunu baştan engelleyecektir. HPV aşılarının kabullenilmesi ve değerlendirilmesi konusunda yapılan çalışmalarda kadınların yeterli bilgilendirilme ve eğitim

sonrasında bu aşırı yüksek oranda desteklediklerini göstermektedir [29]. Bu çalışmaya katılan kadınların büyük bir kısmı kendilerine olduğu kadar olan yada olacak kızlarına da aşı yaptırmayı isteyeceklerini ifade etmişlerdir [29]. Aşı fikrine sıcak bakma ile HPV hakkında bilgi sahibi olma, aşılama genel bakış, aşının toplum tarafında değerlendirilme şekli, cinsel hayat konusundaki bilgi ve açıklık, aşı konusunda sağlık çalışanlarından alınan destek ve aile ve eşlerden gelen destek arasında anlamlı bir ilişki belirlenmiştir [29]. Aileler tarafında öne sürülecek bir kuşku ve kaygı ise bu aşılama sonucu cinsel hastalıklardan korkunun ortadan kalkması ve gençlerin daha serbest hissetmesi konusu olacaktır. Bu kaygı karşılığında verilmesi gereken bilgi bu korkunun herhangi bir şeyi baskılamadığı sadece gençlerimizi ve kadınlarımızı hastalığa açık hale getirdiğidir. Toplumumuz özelinde düşünüldüğünde para karşılığı sekste bile bariyer yöntemli korunma uygulamasının yok denecek kadar az olduğu, henüz aşısı yada tedavisi konusunda başarılı olmadığımız HIV in bile “korkuyla sakınmayı” sağlamadığıdır.

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanları ve konuyla ilgili diğer uzmanlık dalları (pediatristler, halk sağlığı uzmanları, enfeksiyon hastalıkları uzmanları) nın ülkemizdeki HPV aşılama aşısının (özellikle ve öncelikle puberte öncesi kızlarımıza) önemini vurgularken ve hasta bilgilendirilmesi yaparken gözönünde bulundurması gereken en önemli faktör konuyu toplum bazında düşünüp hasta bazında özelleştirmek olacaktır. Bireyin yada adayın sağlık geçmişi, yaşı, bilgi düzeyi ve hayat tarzı kişisel bazda değerlendirilmesi gereken konulardır [7]. Hastada korku, endişe ve çekincelere yol açmadan bilgi verilmelidir. Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanları özelinde HPV aşıları konusundaki heyecan ve çaba nedenimiz ulusal servikal smear tarama programlarının bulunmaması nedeniyle gelişmiş ülkelerden halk sağlığı olarak çok geride kalmamızı bir yerden başlayarak telafi etmemiz gereğidir.

KAYNAKLAR

- 1- Cates, W., Jr., Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United States. American Social Health Association Panel. Sex Transm Dis, 1999. 26(4 Suppl): p. S2-7.
- 2- Pitts, M. and T. Clarke, Human papillomavirus infections and risks of cervical cancer: what do women know? Health Educ Res, 2002. 17(6): p. 706-14.
- 3- Dell, D.L., et al., Knowledge about human papillomavirus among adolescents. Obstet Gynecol, 2000. 96(5 Pt 1): p. 653-6.
- 4- Blake, D.R., B.M. Weber, and K.E. Fletcher, Adolescent and young adult women's misunderstanding of the term Pap smear. Arch Pediatr Adolesc Med, 2004. 158(10): p. 966-70.
- 5- Waller, J., K. McCaffery, and J. Wardle, Beliefs about the risk factors for cervical cancer in a British population sample. Prev Med, 2004. 38(6): p. 745-53.
- 6- Holcomb, B., et al., Adults' knowledge and behaviors related to human papillomavirus infection. J Am Board Fam Pract, 2004. 17(1): p. 26-31.
- 7- Anhang, R., et al., Women's desired information about human papillomavirus. Cancer, 2004. 100(2): p. 315-20.
- 8- Kahn, J.A., et al., Pediatricians' intention to administer human papillomavirus vaccine: the role of practice characteristics, knowledge, and attitudes. J Adolesc Health, 2005. 37(6): p. 502-10.
- 9- Riedesel, J.M., et al., Attitudes about human papillomavirus vaccine among family physicians. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2005. 18(6): p. 391-8.

- 10-Collins, Y., et al., Cervical cancer prevention in the era of prophylactic vaccines: a preview for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol*, 2006. 102(3): p. 552-62.
- 11-Myers, E.R., et al., Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol*, 2000. 151(12): p. 1158-71.
- 12-Walboomers, J.M., et al., Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 1999. 189(1): p. 12-9.
- 13-IARC, Human Papillomaviruses, in IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1995, IARC Press: Lyon.
- 14-Munoz, N., et al., Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*, 2003. 348(6): p. 518-27.
- 15-American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2005. 2005: American Cancer Society. 1-60.
- 16-Zimmerman, R.K., Ethical analysis of HPV vaccine policy options. *Vaccine*, 2006. 24(22): p. 4812-20.
- 17-Winer, R.L., et al., Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*, 2003. 157(3): p. 218-26.
- 18-Ho, G.Y., et al., Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*, 1998. 338(7): p. 423-8.
- 19-Moscicki, A.B., et al., The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr*, 1998. 132(2): p. 277-84.
- 20-Woodman, C.B., et al., Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet*, 2001. 357(9271): p. 1831-6.
- 21-US Department of Health and Human Services Trends in the well-being of American's children and youth. 2003, Washington, DC: US Department of Health and Human Services.
- 22-Piar, T., Genç nüfusta cinsellik. 2006, TNS Piar: İstanbul.
- 23-Behbakht, K., et al., Social and cultural barriers to Papanicolaou test screening in an urban population. *Obstet Gynecol*, 2004. 104(6): p. 1355-61.
- 24-Cooper, C.P., et al., Report from the CDC. Pap test intervals used by physicians serving low-income women through the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program. *J Womens Health (Larchmt)*, 2005. 14(8): p. 670-8.
- 25-Hoyo, C., et al., Pain predicts non-adherence to pap smear screening among middle-aged African American women. *Prev Med*, 2005. 41(2): p. 439-45.
- 26-Jacobs, E.A., et al., Limited English proficiency and breast and cervical cancer screening in a multiethnic population. *Am J Public Health*, 2005. 95(8): p. 1410-6.
- 27-Niemenen, P., M. Kallio, and M. Hakama, The effect of mass screening on incidence and mortality of squamous and adenocarcinoma of cervix uteri. *Obstet Gynecol*, 1995. 85(6): p. 1017-21.
- 28-MSD Turkey, Gardasil; Data on file. Prophylactic Quadrivalent HPV Vaccine. 2006: İstanbul.
- 29-Kahn, J.A., et al., Attitudes about human papillomavirus vaccine in young women. *Int J STD AIDS*, 2003. 14(5): p. 300-6.

RÜPTÜRE OLMAMIŞ EKTOPIK GEBELİKLERİN TEDAVİSİNDE TEK DOZ VE MULTİDOZ METHOTREXATE PROTOKOLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Comparison Of Single-dose And Multidose Methotrexate Protocols For The Treatment Of Unruptured Ectopic Pregnancy

Dr. Mehmet Güney, Dr. Baha Oral, Dr. Tamer Mungan

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Isparta

ÖZET

Amaç: Unröptüre ektopik gebeliklerin intramüsküler methotrexate ile tedavisi yaygın ve nisbeten ucuz bir tedavi şeklidir. Tek doz ve multidoz olarak iki farklı tedavi protokolü kullanılmaktadır. Çalışmanın amacı multi doz ya da tek doz methotrexate protokolü uygulanan 56 ektopik gebelik olgusundaki başarı oranlarını karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metod: Hasta bilgileri retrospektif olarak toplandı. Çalışma grubu medikal tedavi kriterlerine uyan 56 unröptüre ektopik gebelik olgusundan oluşmakta idi. Hasta seçme kriterlerinde hemodinamik stabilitesi olan ve ultrasonografide 4 cm den küçük ektopik gebelik kitlesine sahip olgular esas alındı. Ultrasonografik olarak fetal kardiyak aktivite gösterilen olgular çalışma dışında bırakıldı. Tek doz (çalışma grubu) ya da multipl doz (kontrol grubu) methotrexate intramüsküler olarak uygulandı. Her iki grupta demografik özellikler, gebelik yaşları, serum hCG, progesteron düzeyleri, ektopik gebelik kesesi ölçüleri, ektopik gebelik öyküsü ve sonuçlar karşılaştırıldı.

Bulgular: Tek doz protokolü uygulanan 44 hastanın 36'sında (%81.8) tedavi başarılı kabul edildi. Multipl doz protokolü uygulanan 12 hastanın 11'i (%91.6) tedaviye cevap verdi. Her iki gruptaki başarı oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($P<0.01$). Komplikasyon oranları bakımından gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildi.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları multidoz protokollünün tek doz protokolüne göre daha etkili olduğunu göstermiştir. Komplikasyon oranları gruplar arasında farklı değildi.

Anahtar kelimeler: Unröptüre ektopik gebelik, methotrexate, medikal tedavi.

ABSTRACT

Objective: Medical treatment of an unruptured ectopic pregnancy with intramuscular methotrexate is a common practice and rather cost-effective. Two different treatment protocols, the "single dose" and the "multidose," have been advocated. The objective of this study was to compare the success rates in 56 patients with ectopic pregnancy who were treated with either multidose or single-dose methotrexate protocols.

Materials and Methods: Data were collected retrospectively. The study population included 56 patients presenting with unruptured ectopic pregnancies who fulfilled the criteria for medical management. The selection criteria were patients who had a stable hemodynamic status and an ectopic gestational mass of <4 cm on ultrasonography. Patients were excluded from methotrexate therapy by the presence of fetal cardiac activity demonstrated on ultrasonography. A single dose (study group) or multiple doses (control group) of methotrexate were administered IM. We compared demographics, gestational age, serum human chorionic gonadotropin, progesterone levels, ectopic sac size, history of ectopic pregnancy, and outcome in both groups.

Results: Of the 44 patients on the single-dose protocol, treatment was considered successful in 36 patients (81.8%). Of the 12 patients on the multiple-dose protocol, 11 participants responded to the treatment (91.6%). The difference between the success rates in the two groups was statistically significant ($P<0.01$). There was not a significant difference between groups regarding the rate of complications.

Conclusion: The results of our study suggested that multidose protocol is more effective than the single-dose protocol. The incidence of complications did not differ between the two groups.

Key Words: Unruptured ectopic pregnancy, methotrexate, medical treatment

GİRİŞ

Ektopik gebelik bütün gebeliklerin %2'sini oluşturmaktadır (1). Birinci trimester gebeliklerinde tubal rüptür sonucunda yoğun intraabdominal kanamaya bağlı en sık ölüm nedenleri arasındadır ve gebeliğe bağlı ölümlerin %9-13'den ektopik gebelik sorumludur (2). Cerrahi girişimler öncesinde ektopik gebeliğin mortalite oranları oldukça yüksekti ve spontan resolüsyon en iyi tedavi alternatifi olarak görülüyordu. Ektopik gebeliğe ilk başarılı cerrahi tedavi 1883 yılında Tait tarafından gerçekleştirilmiştir (3). Shapiro ve Adler ilk kez laparoskopik yöntemler kullanarak ektopik gebeliğin tedavisini yapmışlardır (4). Aynı zamanda Tanaka ve arkadaşları, 1982 yılında ektopik gebeliğin methotrexate (MTX) ile medikal tedavisini bildirmişlerdir (5). Son 10 yıldır da MTX tedavisi laparoskopik cerrahi girişime alternatif olarak oldukça sık

kullanılmaktadır. Medikal tedavi cerrahi tedaviye göre cerrahi ve anestezi riskini ortadan kaldırması ve maliyetinin düşük olması nedeniyle tercih edilmektedir. Aynı zamanda medikal tedavinin başarısı ve gelecekteki fertilité üzerine etkileri cerrahi tedaviye yakındır (6,7).

Methotrexate folik asit antagonistidir. DNA ve RNA sentezi için temel bir kofaktör olan tetrahidrofolat oluşumunu dihidrofolat redüktaz enzimini bloke ederek engellemektedir. Ektopik gebelikteki trofoblastik hücre bölünmesini durdurmaktadır. Günümüzde ektopik gebeliğin MTX ile medikal tedavisinde 2 farklı protokol uygulanmaktadır. Multidoz protokolünde 1 mg/kg intramüsküler MTX ve 0.1 mg/kg leucovorin intramüsküler ardışık günde tek doz 8 gün boyunca (her birinden 4 doz) verilmektedir.

Multidoz protokolüne alternatif olarak tek doz rejimlerinde MTX 50 mg/m² ve leucovorin ihtiyacı olmadan intramuskular yapılmaktadır. Ektopik gebelikte tek doz MTX tedavisinin başarı oranı %75-96 arasında bildirilmiştir(8-11). Tek doz tedavi rejimi toksik yan etkilerinin ve komplikasyonlarının az olması, hastalar ve doktorlar tarafından kabul edilebilirliğinin yüksek olması nedeniyle multidoz rejimine göre daha fazla tercih edilmektedir. Bununla birlikte tek doz tedavilerinde hastaların %20'den fazlasına 7 gün sonra ikinci dozunda gerektiği bilinmektedir(12). Serum progesteron ve hCG seviyeleri, ektopik gebeliğin büyüklüğü, fetal kardiyak aktivitenin varlığı ve abdomende serbest kanama miktarı MTX tedavisinin başarısını etkileyen faktörlerdendir. Özellikle tedavi öncesi serum hCG seviyeleri ile MTX tedavisinin başarısı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır(13).

Mevcut çalışmadaki amacımız ektopik gebelikte tek doz ve multidoz MTX tedavisinin sonuçlarını değerlendirmek ve hastalarımızda tedavi başarısını etkileyen faktörleri araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

Çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ile Isparta Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi'nde Ocak 2001 ile Ekim 2006 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Olgular hakkındaki bilgilere hastane kayıtlarındaki hasta dosyalarından retrospektif olarak erişildi. Olguların yaşı, demografik karakterleri, gebelik haftası, tedavi öncesi ve sonrası -hCG seviyeleri önceki ektopik gebelik hikayesi ve ultrasonografik bulgular kayıt edildi. Ektopik gebelik tanısı alan ve sistemik MTX tedavisi uygulanan 56 olgu çalışmaya alındı. Kırkdört olguya tek doz sistemik MTX, 12 olguya multidoz MTX uygulanmıştı. Ektopik gebelik tanısı transvaginal ultrasonografi ve serum β-hCG ölçümleri yapılarak nonlaparoskopik algoritma ile konuldu. Serum β-hCG >1000 IU olduğu halde transvaginal ultrasonografi ile intrauterin gebelik kesesi görülemeden adneksiyal kitle veya tubal ektrauterin gebelik kesesinin görülmesi ektopik gebelik olarak kabul edildi. İntrauterin gebelik kesesinin görülemediği ve β-hCG <1000 IU durumlarda progesteron seviyelerine bakıldı. Serum progesteron seviyeleri 5ng/ml altında bulunanlara dilatasyon küretaj yapıldı. Uterus kavitesi materyalinin histolojik incelemesinde embriyonik ve trofoblastik hücrelerin yokluğu ile de ektopik gebelik tanısı kondu. Ardışık bakılan β-hCG seviyelerinde spontan azalma görülen olgular missed ektopik gebelik kabul edildi ve tedavi uygulanmadı.

Nonlaparoskopik tanı konabilen, hemodinamik bakımdan stabil, 4 cm'den küçük ektopik gebelik kesesine sahip, gelecekte gebe kalmak isteyen ve fetal kardiyak aktivitenin olmadığı olgular çalışmaya dahil edildi. Methotrexate tedavisi uygulamasının sakıncalı olduğu (karaciğer ve böbrek yetmezliği, emzirme), akut abdomen gelişen ve hemodinamik bakımdan instabil, peptik ülser ve MTX duyarlılığı bulunanlar çalışmadan çıkarıldı. Tedavi öncesinde ve sonrasında rutin kan analizleri ve biyokimyasal testler istendi.

Tek doz ve multidoz tedavi protokolleri daha önceden literatürde tanımlandığı gibi yapıldı. Özetle, tek doz sistemik MTX tedavisi intramuskular 50 mg/m² uygulandı. Tedavi sonrası birinci, 4. ve 7. günler ve daha sonra haftada bir RİA yöntemi ile β-hCG seviyelerine bakıldı. Haftada %15'in üzerinde β-hCG seviyelerinde azalma göstermeyenlere ikinci doz MTX tedavisi yapıldı. Multidoz tedavi protokolünde 1 mg/kg intramuskular MTX ve ertesi gün 0.1 mg/kg leucovorin intramuskular uygulandı. Tedavinin ikinci dozları 2 gün sonra -hCG seviyelerinde %15 azalma olmazsa veya yükselme ya da plato göstermesi durumlarında verildi. Tedavi öncesinde tubal rüptür ve aşırı intraabdominal kanamaya bağlı cerrahi gerekebileceği ve sistemik MTX tedavisinin yan etkileri konusunda olgulara bilgi verildi. Olgular poliklinik muayenesi ya da telefonla aranarak β-hCG seviyeleri 10 IU oluncaya kadar takip edildi. Klinik veya biyolojik bakımdan tedaviye cevap alınamayanlara laparotomi ya da laparoskopi uygulandı.

Sonuçların değerlendirilmesi SPSS 12.0 istatistik programı ile yapıldı. İstatistiksel analiz için Student t testi, Mann-Whitney U testi ve χ² testi uygulandı. Olasılığı (p)<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma süresi boyunca 129 olguya ektopik gebelik tanısı konulmuştu. Yirmidokuz olgu yeterli bilgiye ulaşılamaması ve takip yetersizlikleri nedeniyle çalışmaya alınmadı. On olgu laparoskopi, 34 olgu laparotomi ile tedavi edilmişti. İki grup arasında yaş, gebelik yaşı, parite, hCG ve progesteron seviyeleri, önceki ektopik gebelik öyküsü ve adneksiyal kitle çapları bakımından fark yoktu (Tablo 1 ve Tablo 2).

Tablo 1 . Methotrexate tedavisi uygulanan olguların demografik özellikleri (Ortalama ± SD)

	Protokol		P
	Tek doz (n=44)	Multidoz (n=12)	
Gebe yaşı (yıl)	26.1 ± 6.3	27.4 ± 7.1	0.53
Parite	1.4 ± 1.2	1.8 ± 1.4	0.32
Gebelik yaşı (gün)	45.6 ± 11.5	48.2 ± 12.8	0.50
Önceki ektopik gebelik	3 (%6.8)	1 (%8.3)	0.85
Başarı oranı (n/N, %)	36/44 (%81.8)	11/12 (%91.6)	<0.01

Tablo 2 . Methotrexate tedavisi uygulanan olguların klinik özellikleri (Ortalama ± SD)

	Protokol		P
	Tek doz (n=44)	Multidoz (n=12)	
β-hCG (IU/L)	2844 ± 3870	2980 ± 3410	0.91
Progesteron (ng/ml)	5.6 ± 5.4	6.3 ± 5.5	0.69
Adneksiyal kitle çapı (cm)	2.34 ± 1.1	2.65 ± 1.3	0.40
Başarı oranı			
β-hCG<2000 IU/L	30/32 (%93)	10/11 (%90.9)	0.80
β-hCG>2000 IU/L	6/12 (%50)	1/1 (%100)	<0.01

Tek doz MTX tedavisi 44 (%78.5), multidoz tedavisi ise 12 (%21.5) olguya uygulanmıştı. Tek doz MTX tedavisi uygulanan 36 (%81.8), multidoz tedavi verilen 11 (%91.6) olguda tedaviye cevap alındı. Tek doz tedavisinde 12 (%27.2) olguya 1 hafta sonra ikinci doz, 5 (%11) olguya üçüncü doz tedavi verildi. Multidoz grupta 1 (%8) olguya tek, 3 (%25) olguya iki, 6 (%50) olguya üç, 2 (%16.6) olguya 4 doz tedavi uygulandı. Tedavi başarı oranları bakımından gruplar karşılaştırıldığında multidoz tedavi grubunda başarı oranı daha yüksek bulundu ($p<0.01$). Her 2 grupta da tedavi öncesi β -hCG<2000 IU/L bulunan olgularda MTX tedavisi daha başarılı idi. Gastrit, stomatit, karaciğer enzimlerinde yükselme, lökopeni ve trombositopeni gibi MTX'a bağlı olabilecek yan etkiler hiçbir olguda görülmedi. Tedaviye bağlı abdominal ağrı tek doz protokolünde 5 (%11), multidoz protokolünde 1 (%8) olguda izlendi.

TARTIŞMA

Günümüzde ektopik gebeliğin tedavisinde laparotomi sadece fazla miktarda intraabdominal kanamanın olduğu ve acil tedaviye ihtiyaç duyulan durumlarda tercih edilmektedir. Yıllarca standart yaklaşım olarak salpenjektomi kullanılmıştır. Sonraları aşırı hasar görmemiş tubalara gelecekte fertilité koruyucu cerrahi olarak salpingostomi uygulanmıştır. Son yıllarda ise rüptüre olmamış ektopik gebeliğin MTX ile medikal tedavisi tercih edilmeye başlanmıştır. Ektopik gebeliğin sistemik MTX tedavisinde tek doz ve multidoz protokolleri kullanılmaktadır. İki protokol arasında doz ve veriliş sıklıkları bakımından fikir birliği yoktur. Basit ve güvenli olması bakımından tek doz doktorlar ve hastalar tarafından daha fazla tercih edilmektedir.

Son yıllarda yapılan bir meta-analiz çalışmasında medikal tedavi uygulanan 1327 olgu incelenmiştir(14). Ortalama medikal tedavi başarı oranı % 89 bulunmuştur. Tek doz protokolünde -hCG seviyeleri (2778 2848) multidoz protokolü seviyelerine (5023 5342) göre daha düşük olduğu halde, tek doz tedavinin başarı oranı %88.1 (%95 CI, %86-%90), multidoz tedavinin başarı oranı ise %92.7 (%95 CI, %89-%96, $p=.035$) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda da multidoz MTX ile tedavi başarı oranı tek doza göre daha yüksek bulundu. Bu analizin aksine literatürde son yapılan 2 çalışmada tek doz ve multidoz tedavi protokolleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (6,12). Lipscomb ve arkadaşları tek doz protokolünde β -hCG seviyelerini, multidoz protokolüne göre yüksek saptamışlar ancak iki tedavi grubunda da başarıyı aynı bulmuşlardır (12).

Tedavi öncesi β -hCG seviyeleri ve embriyonik fetal kardiyak aktivitenin varlığı medikal tedavi başarısını etkileyen en önemli prognostik faktörlerdendir. Çalışmamızda da -hCG seviyeleri <2000 IU olan olgularda başarı oranı her iki grupta β -hCG seviyeleri >2000 IU olan olgulara göre daha yüksek bulundu. Lipscomb ve arkadaşları fetal kardiyak aktivite görülen ektopik gebelik olgularını dahil ettikleri çalışmalarında, pozitif fetal kardiyak aktivite varlığında dahi %87.5 başarı oranı

bulmuşlardır(10). . Fetal kardiyak aktivitenin pozitif olduğu olgular çalışmamıza dahil edilmedi ve direkt cerrahi yöntemler uygulandı. Çalışmalarda MTX'a bağlı bulantı, kusma, diare, ağız ülserasyonları, saç dökülmesi ve karaciğer enzimlerinde yükselme gibi yan etkiler %36 olarak saptanmıştır (14). Yaşamı tehdit edebilecek yan etkiler oldukça az bildirilmiştir (15,16). Alleyassin ve arkadaşları tek doz tedavisinde %27.8, multidoz tedavi protokolünde ise %37 olguda yan etkiye rastlamışlardır ve gruplar arasında istatistiksel fark bulmamışlardır (6). Diğer bazı çalışmalarda ise tek doz protokolünde yan etki oranları multidoz protokollerine göre daha düşük bildirilmiştir (14). Çalışmaya dahil olan olgularımızda MTX'a bağlı olabilecek belirgin bir yan etkiye rastlanmamıştır. Methotrexate tedavisinde nedeni açıklanamayan yan etkilerden birisi de abdominal ağrının görülmüştür. Bu tür hızlı başlayan ağrılarda tubal rüptür ile ayırıcı tanının yapılabilmesi için olguları hastaneye yatırmak gerekebilmektedir. Abdominal ağrı tubal gebeliğin tubal abortusuna bağlı olabileceği gibi direkt MTX etkisine de bağlı olabilir. Çalışmamızda olduğu gibi abdominal ağrı iki tedavi protokolünde de aynı olarak bildirilmiştir (14).

Ektopik gebeliğin MTX ile tedavisinde optimal tedavi dozu tam bilinmemektedir. Özellikle multidoz tedavi protokolünde 4 dozdan fazla tedaviye devam etmek tedavide başarı oranlarını yükseltmemektedir. Bir ile dört doz arasındaki rejimler tavsiye edilmekle birlikte, optimal tedavi dozları net değildir. Ektopik gebelik tedavisinde tartışmalı noktalardan birisi de cerrahi ve medikal tedavilerin hangisinin üstün olduğu konusudur. Bu alanda medikal tedavi ve laparoskopiyi karşılaştıran prospektif çalışmalar yetersizdir. Randomize bir çalışmada laparoskopik salpingostomi sonrası başarı oranı %72 bulunmuştur (8). Persistant trofoblastik aktivite görülen %20 olguya da MTX tedavisi yapılmıştır. Diğer bir prospektif çalışmada ise β -hCG <5000 IU ve ektopik kitle çapının < 3.5 cm olduğu olgularda laparoskopik salpingostomi medikal tedaviden daha üstün olarak bulunmuştur (%93'e karşı %65) (17).

Sonuç olarak ektopik gebeliğin MTX ile medikal tedavisi rüptüre olmamış ve fetal kardiyak aktivitenin görülmeyen olgularda başarıyla uygulanmıştır. Multidoz tedavi protokolü olgu sayısının yeterli büyüklükte olmamasıyla birlikte tek doz tedavi protokolünden daha başarılı bulunmuştur. Tedavi öncesi β -hCG seviyeleri tedavi başarısını gösteren prognostik faktörlerden birisidir. Tedavi protokollerini birbirleriyle ve laparoskopik yöntemlerle karşılaştıran daha ileri prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Coste J, Bouyer J, Germain E, Ughetto S, Pouly JL, Job S. Recent declining trend in ectopic pregnancy in France: evidence of two clinicoepidemiologic entities. *Fertil Steril* 2000;74:8816
- 2- Barnhart K, Hummel AC, Sammel MD, Menon S, Jain J, Chakhtoura N. Use of "2-dose" regimen of methotrexate to treat ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2006;89:1876-81
- 3- Kumtepe Y, Kadanali S. Medical treatment of ruptured with hemodynamically stable and unruptured ectopic pregnancy patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;116(2):221-5.
- 4- Shapiro HI, Adler DH. Excision of an ectopic pregnancy through the laparoscope. *Am J Obstet Gynecol* 1973;117:2901.
- 5- Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichino K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: report of a successful case. *Fertil Steril* 1982;37:8512.
- 6- Alleyassin A, Khademi A, Aghahosseini M, Safdarian L, Badenoosh B, Hamed EA. Comparison of success rates in the medical management of ectopic pregnancy with single-dose and multiple-dose administration of methotrexate: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2006;85(6):1661-6.
- 7- Dilbaz S, Caliskan E, Dilbaz B, Degirmenci O, Haberal A. Predictors of methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy. *J Reprod Med.* 2006;51(2):87-93.
- 8- Hajenius PJ, Engelsbel S, Mol BW, et al. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. *Lancet* 1997;350:7749.
- 9- Irvine LM, Setchell ME. Declining incidence of ectopic pregnancy in a UK city health district between 1990 and 1999. *Hum Reprod* 2001;16:22304.
- 10- Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, Portera JC, Ling FW. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:13548.
- 11- Alshimmiri MM, Al-Saleh EA, Al-Harmi JA, AlSalili MB, Adwani AA, Ibrahim ME. Treatment of ectopic pregnancy with a single intramuscular dose of methotrexate. *Arch Gynecol Obstet.* 2003;268(3):181-3.
- 12- Lipscomb GH, Givens VM, Meyer NL, Bran D. Comparison of multidose and single-dose methotrexate protocols for the treatment of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(6):1844-7.
- 13- Erdem M, Erdem A, Arslan M, Oc A, Biberoglu K, Gursoy R. Single-dose methotrexate for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2004;270(4):201-4.
- 14- Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The Medical Management of Ectopic Pregnancy: A Meta-analysis Comparing "Single Dose" and "Multidose" Regimens. *Obstet Gynecol* 2003;101:778-84.
- 15- Schoenfeld A, Mashiach R, Vardy M, Ovadia J. Methotrexate pneumonitis in nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;80:5201.
- 16- Isaacs JD, McGehee RP, Cowan BD. Life threatening neutropenia following methotrexate treatment of ectopic pregnancy: A report of two cases. *Obstet Gynecol* 1996;88:6946.
- 17- Sowter MC, Farquar CM, Petrie KJ, Gudex G. A randomized trial comparing single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured tubal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:192203.

KOMBİNE SPİNAL EPİDURAL ANESTEZİ İLE GERÇEKLEŞTİRİLEN SEZARYENLERDE HİPOTANSİYON GELİŞİMİ VE EFEDRİN KULLANIMI

Administration of Ephedrine for Prevention of Hypotension During Combined Spinal-Epidural Anaesthesia for Caesarean Delivery

Dr. Bakiye UĞUR¹, Dr. Selda ŞEN¹, Dr. Mustafa OĞURLU¹, Dr. Erdal GEZER¹, Dr. Ali Rıza ODABAŞI²,
Dr. Hasan YÜKSEL², Dr. Selda DEMİRCAN SEZER²

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı ve

²Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ,Aydın

ÖZET

Amaç: Sezaryende kombine spinal-epidural anestezi uygulaması sonrasında gelişen hipotansiyonda efedrin kullanım miktarını ve etkinliğini araştırmaktır. **Materyal ve Metod:** Bu çalışma ASA risk grubu I-II, kombine spinal epidural anestezi uygulanan 135 sezaryen olgusunda retrospektif olarak yapıldı. Olguların demografik verileri ile kalp atım hızlarının, sistolik, diastolik, ortalama arteriyel kan basınçlarının ve periferik oksijen saturasyonlarının anestezi öncesinde, cerrahi süresince 5., 10., 15., 20., 30., 60., 90. 120. dakikalardaki değerleri ve hipotansiyon gelişen olgularda efedrin kullanım zamanları ile dozları anestezi takip fişlerinden kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 135 olgunun 104'ünde (%77) spinal anesteziyi takiben 0-10 dakika arasında hipotansiyon görüldüğü saptandı. Hipotansiyon gelişen olgulara toplam efedrin uygulaması dağılımları; olguların 30' unda (%22,2), 10 mg; 44' ünde (%32,6), 20 mg; 21'inde (%15,6), 30 mg; 9'unda (%6,7), 40 mg ve daha fazla efedrin uygulanarak hipotansiyonun önlemediği belirlendi.

Sonuçlar: Sezaryen anesteziğinde spinal-epidural uygulamayı takiben 0-10 dakikada gelişen hipotansiyonu önlemede zamanında yapılan efedrinin tedavide etkili olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Kombine spinal epidural anestezi, sezaryen, hipotansiyon, efedrin

ABSTRACT

Objective: To investigate the dose and effectiveness of ephedrine for prevention of hypotension during combined spinal-epidural anaesthesia for caesarean delivery.

Materials and Methods: This retrospective study included 135 ASA I-II patients undergoing caesarean section under combined spinal-epidural anaesthesia. Data on demographics, systolic and diastolic blood pressures, mean arterial blood pressure and SpO₂ measured before anaesthesia and 5 10, 15, 20, 30, 60, 90, and 120 minutes after anaesthesia, the dose of ephedrine and the time of administration were obtained from patient observation forms.

Results: Of 135 patients, 104 (77%) developed hypotension within 0-10 minutes of spinal anaesthesia. The average ephedrine dose required for prevention of hypotension was 10 mg in 30 (22,2%), 20 mg in 44 (32,6%), 30 mg in 21 (15,6%) and ≥ 40 mg in nine patients (6,7%).

Conclusion: To conclusion, ephedrine administered at the right time can prevent hypotension during combined spinal-epidural anaesthesia for caesarean delivery.

Key words: Spinal-epidural anaesthesia, caesarean delivery, hypotension, ephedrine

GİRİŞ

Spinal anestezi, maternal mortalite ve morbidite oranının daha düşük olması nedeniyle sezaryenlerde genel anesteziye göre daha fazla uygulanmaktadır (1). Kombine spinal-epidural teknik hem spinal bloğun sağladığı hızlı başlangıç ve yeterli etkinlik hem de gerekirse epidural kateterle anestezi süresinin uzatılabilmesi avantajı sağlar. Analjezi postoperatif periyotta da devam ettirilebilir (2). Ancak bu amaçla kullanılan lokal anestetik ajanların sempatik blok oluşturmaları nedeniyle sistemik vasküler rezistansta azalma, venöz göllenme ve hipotansiyon gelişebilir (3).

Gebelerde supin pozisyonunda uterusun vena kava inferiora basısı nedeniyle venöz dönüşte azalma olur. Dehidratasyon ve operasyon sırasında uterus ve peritonun çekilmesine bağlı vagal uyarı gibi nedenler hipotansiyonu daha da derinleştirebilir (4). Bir dizi etkin önleme (sıvı yüklenmesi, sol yan pozisyon ve vazokonstriktör ajan kullanımı) rağmen

spinal anestezi sırasında hipotansiyon gelişmesi önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (5). Annede oluşan hipotansiyon uterin kan akımında azalmaya, bu da fetal oksijenasyonda bozukluğa neden olabilmektedir (3).

Hipotansiyonu önlemek için alınan önlemler arasında vazokonstriktör ajan seçimi ve dozu tartışmalı konulardan biridir. Bu amaçla sıklıkla kullanılan efedrin hem alfa hem beta reseptörlere etkili semptomimetik bir ajandır. Efedrinin en önemli yan etkileri yüksek dozda verildiğinde maternal reaktif hipertansiyon, taşikardi, taşiflaksi ve uterin kan akımının azalmasına bağlı fetal asidoz görülebilmektedir. Bu yan etkileri önlemek için efedrin dozu azaltılabilir veya başka bir vazokonstriktör ajan seçilebilir (6,7) Uygulanılan lokal anestetiklere opioid ilave edilip lokal anestetik dozunun azaltılabileceği dolayısıyla hipotansiyon gelişim riskinin de azalabileceği ileri sürülmektedir (8).

Sezaryen operasyonu için kombine spinal epidural anestezi hastanemizde sık uygulanan anestezi yöntemlerinden biridir. Biz bu çalışmada kombine spinal epidural anestezi tekniği uygulanmış sezaryenlerde, hipotansiyon gelişimini ve gelişen hipotansiyonu tedavi etmek için uygulanan efedrin miktarını ve kullanım zamanını retrospektif olarak saptamayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi ameliyathanesinde Ocak 2005 ile Ekim 2006 arasında kombine spinal-epidural anestezi yöntemiyle sezaryen operasyonu geçiren ASA I-II risk sınıflamasına giren 135 hasta dahil edildi. Eklampsisi olan, ağır kardiyovasküler sistem ya da solunum sistemi patolojisi olanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların hiçbir premedikasyon amaçlı ilaç almamışlardı ve ameliyathane odasına alınmadan yarım saat öncesinden başlamak üzere 1820 G intravenöz kanül ile damar yolları açılarak % 0.9 NaCl solüsyonu yaklaşık 15 ml/kg/saat hızla gönderilmişti. Kilo, yaş, boy, spinal anestezinin hangi pozisyonda uygulandığı (oturma ya da sağ yan pozisyon) anestezi takip fişlerinden kaydedildi. Ameliyathanede rutin monitorizasyonu yapılan hastaların anestezi fişlerinden başlangıç sistolik (SAB), diastolik (DAB) ve ortalama (OAB) kan basınçları ile kalp atım hızı (KAH) 5., 10., 15., 20., 30., 60., 90. 120. dakikalardaki değerleri kaydedildi. Rejyonal anestezi uygulanacak bölgeye 40 mg (2ml) lidokain verildiği, kombine spinal epidural anestezi tekniği kullanılarak L3-L4 veya L4-L5 aralığından intratekal mesafeye ulaşıp 10-12,5 mg % 0.5 hiperbarik bupivakain enjekte edildiği ve epidural kateter takıldığı belirlendi. Hastalarda spinal anestezi uygulamasından sonra gelişen hipotansiyonu tedavi etmek için kullanılan efedrin miktarı ve uygulama zamanı kaydedildi. Kliniğimizde rutin olarak uygulandığı şekliyle hastalarda operasyon boyunca ilk değerler %20'sinin altına düşen veya ölçümlerde 90 mmHg'ın altında olan SAB değerleri hipotansiyon olarak kabul edildiği ve 10 mg efedrinin iv bolus olarak verildiği ve hipotansiyon devam ettiği sürece efedrinin tekrar edildiği saptandı. Atropinin nabız 60 atım/dakikanın altına düşünce uygulandığı belirlendi. Hastalara verilen efedrin ve atropin dozları ile spinal anesteziden sonraki verilmiş zamanları kaydedildi.

BULGULAR

Hastaların yaşı 18-38 yıl, vücut ağırlığı 60-100 kg ve boyları 152-174 cm aralığında belirlendi. Bu çalışmaya dahil edilen ASA I,II [ASA I / II: 119 (%88,1) / 16 (%11,9)] 135 olgunun; 104'ünde (%77) spinal anesteziyi takiben 0-20 dakika arasında hipotansiyon geliştiği saptandı, bunlardan 86 olguda (%63,7) ilk 10 dakika içinde hipotansiyon görüldüğü belirlendi. Hipotansiyon gelişen tüm olgular içindeki toplam uygulanan efedrin dozu dağılımları; 135 olgunun 30' unda (%22,2) 10 mg efedrin, 44' ünde (%32,6) 20 mg efedrin, 21'inde (%15,6) 30 mg efedrin, 9'unda (%6,7) 40 mg ve daha fazla efedrin uygulanarak hipotansiyonun tedavi edildiği belirlendi. Efedrin kullanım zamanlarının dağılımı; 135 olgunun 29' unda (%21,5) 0-5 dakika, 57' sinde (%42,2) 0-10 dakika, 10'unda (%7,4) 0-15

dakika, 8'inde (%5,9) 0-20 dakika arasında iv bolus efedrin verilerek hipotansiyonun tedavi edilmeye çalışıldığı saptandı, 34 olguda (%23) hipotansiyon gelişmediği için efedrin kullanılmadığı gözlemlendi.

İlk 10 dk içinde olguların 39'una (% 28,9) 0,5 mg, 6'sına (% 4,4) 1mg atropin verildiği, 90 (% 66,7) olguya ise atropin verilmediği belirlendi.

Tüm olguların 129'una oturur pozisyonda 6' sında sol yan pozisyonda kombine spinal-epidural anestezi tekniği uygulandığı gözlemlendi.

TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışmada kombine spinal-epidural anestezi tekniği kullanılarak yapılan spinal anestezi sonrasında ilk 10 dakikada daha fazla maternal hipotansiyon geliştiği ve tedavide zamanında ve yeterli dozda uygulanan bolus iv efedrinin etkili olduğunu gözlemledik.

Son yıllarda rejyonel anestezi hastanın isteği, bilincin açık olması, aspirasyon riski taşımaması, yenidoğanda solunum depresyonu yapmaması, uterus atonisine yol açmaması gibi avantajları nedeniyle daha fazla tercih edilmektedir (9). Ancak spinal anesteziden sonra ortaya çıkan hipotansiyon %15-33 oranla en sık görülen yan etkilerinden birisidir (10). Sezaryenlerde ise bu oranın %80'in üzerinde olduğu rapor edilmiştir (11). Biz de çalışmamızda bu oranlara yakın maternal hipotansiyon geliştiğini gözlemledik. Supin pozisyonda yatan gebelerde uterusun vena kava inferiora basısı ve aortik oklüzyona neden olması, kalbe venöz dönüşü azaltmakta ve hipotansiyona neden olmaktadır. Venöz basıncın artması uterus kan akımını azaltmaktadır, spinal anestezi uygulanan gebelerde sempatik aktivasyonun da ani olarak ortadan kalkması ciddi hipotansiyonla sonuçlanabilmektedir (12).

Kombine spinal-epidural anestezi uygulaması sırasında hasta oturur pozisyonda ise hipotansiyon gelişme oranının daha fazla olduğu ve daha zor tedavi edildiği saptanmıştır (13). Biz böyle bir karşılaştırmayı sol yan yatar pozisyonda girişim uyguladığımız hastaların sayısının azlığı nedeniyle gerçekleştiremedik.

Hipotansiyonu önlemek için vazopressör ajan kullanımı, önceden sıvı yüklenmesi ve sol yan pozisyonda yatırma gibi uygulanan yöntemler tartışmalıdır (14,15). Ayrıca vazopressör ajanın seçimi, dozu, profilaktik veya hipotansiyon görüldükten sonra mı ya da bolus veya infüzyon şeklinde mi uygulanmasının daha iyi sonuçlar verdiği ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (5,7). Vazopressör olarak sıklıkla semptomatik bir ajan olan efedrin tercih edilmektedir (16). Efedrin, spinal anestezide hipotansiyon oluşmadan önce profilaktik olarak iv bolus veya infüzyon şeklinde veya hipotansiyon geliştikten sonra iv bolus olarak kullanılmaktadır (7,8,14). Bizim çalışmamızdaki olgularda efedrin hipotansiyon oluşuktan sonra kullanılmıştır.

Gebelerde spinal anestezi sonrası gelişen maternal hipotansiyonu önlemek için kullanılan efedrin iyi bir seçenek olmasına rağmen yüksek dozlarda reaktif hipertansiyon, taşikardi ve fetal asidoz oluşturabilmektedir (17). Efedrinin etki başlangıcı yavaş ve etki süresi uzundur. Yüksek dozda kullanıldığında presinaptik noradrenalin depoları boşalabilir ve taşiflaksi görülebilir (7). Tüm bunlardan dolayı son yıllarda efedrinin etkinliği ve diğer vazopressör ajanlar tartışılmaktadır (14). Sezaryenlerde spinal anestezi sırasında profilaktik efedrin kullanımı ile hipotansiyon geliştikten sonra efedrin kullanımı karşılaştırılmış ve profilaktik efedrin kullanıldığında bulantı-kusma daha az görülmüş, maternal tansiyonun ve fetal pH'nın daha iyi korunduğu bildirilmiştir (15,18). Kang ve ark. (19) da çalışmalarında; efedrinin zayıf α semptomimetik etkisinin olduğunu, maternal hipotansiyon ve bulantının önlenmesinde ve yenidoğanın kan gazı pH sınırının korunmasında önemli etkilerinin bulunduğunu saptamışlar ve profilaktik i.v. efedrin kullanımını desteklemişlerdir. Bu çalışmalardan profilaktik efedrin kullanımının gelişebilecek hipotansiyonu önlediği ve böylece yüksek dozda efedrin kullanımını kısıtlayabileceği sonucu çıkarılabilir.

Efedrin eğer venöz dönüş yeterliyse kardiyak debiyi arttırdığından preoperatif sıvı verilmesi efedrinin etkinliğinde önemlidir (15). Ancak elektif sezaryen geçirecek kadınlarda yapılan bir çalışmada 1000 ml ve 200 ml kristaloid infüzyonu karşılaştırıldığında spinal anestezi sonrası hipotansiyonu önlemede aralarında fark olmadığı ve rutin prehidrasyonun önemi olmadığı da bildirilmiştir (20). Bizim çalışmamızdaki olgularda rutin olarak spinal anesteziye yarım saat önce 10-15 mL.kg⁻¹ %0,9 izotonik sıvı infüzyonu uygulanmaya başlanıyor. Bu nedenle çalışmamızda sıvı replasmanı için belli bir süre beklenmiyor.

Spinal anestezi sırasında efedrin ihtiyacının en çok anesteziye hemen sonraki ilk 10 dk içerisinde olduğu ancak yüksek dozda kullanıldığında SAB'ın istenilenden daha fazla yükselebileceği bildirilmektedir (7). Bizim çalışmamızdaki olguların da % 63,7' sine ilk 10 dk içinde efedrin uygulandığını belirledik. Maternal hipotansiyon gelişme riskini aza indirmek, efedrin kullanma ihtiyacını azaltmak ve efedrinin istenmeyen yan etkilerinden kaçınmak için spinal anesteziye kullanılan lokal anesteziyelere opioid ilavesi yapılabilir. Bupivakaine eklenen opioidler spinal bloğun hızını arttırmakta, duyuşal blok seviyesini ve intraoperatif analjezi kalitesini arttırmakta, kullanılan lokal anestezi dozunu düşürmekte ve bunlara bağlı olarak efedrin ihtiyacını azaltmaktadır (5). But ve ark. (8) spinal anestezi uygulanmış elektif sezaryenlerde, bupivakain ile morfin kombinasyonunu, bupivakainin tek başına kullanımına göre kıyasladıklarında opioid ilavesi yapılan olgularda daha az dozda efedrin kullanıldığı ve aynı hemodinamik koşulların sağlandığı kanısına varmışlardır. Spinal anestezi sonrası hipotansiyonu engellemede yetersiz kaldığında fenilefrin-efedrin kombinasyonunun tek başına efedrin kullanımına göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (14). Çalışmamızda intratekal 10-12,5 mg bupivakain kullanılmasıyla gözlenen hipotansiyonun tedavisinde ilk 10 dk içinde uygulanan efedrinin etkili olduğunu ve hiçbir hastamızda ek bir başka vazopressör ajana ihtiyaç duyulmadığı gözlemlendi.

Sonuç olarak; elektif sezaryenlerde spinal anesteziye bağlı maternal hipotansiyonun az görülmesi ve kullanılan efedrin dozunun daha da azaltılması için, profilaktik efedrin kullanımının yanısıra, intratekal bupivakain dozunun azaltılması ve ilave olarak adjuvan ilaçların eklemesine yönelik uygulamalarımızın ağırlık kazanması gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1- Hawkins JL, Koonin LM, Palmer SK, Gibbs CP. Anesthesia-related deaths during obstetric delivery in the United States, 1979-1990. *Anesthesiology* 1997; 86: 27784.
- 2- Albringht GA, Ferguson J, Thomas G. *Anesthesia in Obstetric*, 2th, Boston, 1986, 115-227, 275-325.
- 3- Morgan PJ, Halpern SH, Tarshis J. The effects of an increase of central blood volume before spinal anesthesia for cesarean delivery: a qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2001; 92: 997-1005.
- 4- Hon EH, Reid BL, Hehre FW. The electronic evaluation of fetal heart rate H. Changes with maternal hypotension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1960; 79: 209-15
- 5- Kee WD, Khaw KS, Lee BB, Lau TK, Gin T. A dose-response study of prophylactic intravenous ephedrine for the prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2000; 90: 1390-5.
- 6- Ayorinde BT, Buczkowski P, Brown J, Shah J, Buggy DJ. Evaluation of pre-emptive intramuscular phenylephrine and ephedrine for reduction of spinal anaesthesia induced hypotension during caesarean section. *Br J Anaesth* 2001; 86: 372-6.
- 7- Ngan Kee WD, Lau TK, Khaw KS, Lee BB. Comparison of metaraminol and ephedrine infusions for maintaining arterial pressure during spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology* 2001; 95: 307-13.
- 8- But AK, Öztürk E, Gülhaş N, Durmuş M, Doğan Z, Ersoy MÖ. Elektif sezaryenlerde intratekal bupivakaine ilave edilen fentanil ve morfinin efedrin gereksinimi ve fetusa etkisi. *İnönü Üniversitesi Tıp fakültesi Dergisi*. 2005; 12: 5-9.
- 9- Erdine S: Sinir Blokları. İstanbul: Emre Matbaacılık, 1993: 9-24.
- 10- Hartmann B, Junger A, Klasen J, Benson M, Jost A, Banzhaf A, et al. The incidence and risk factors for hypotension after spinal anesthesia induction: an analysis with automated data collection. *Anesth Analg*, 2002; 94: 1521-9.
- 11- Rout CC, Locke DA, Levin J, Gouws E, Reddy D. A re-evaluation of the role of crystalloid preload in the prevention of hypotension associated with spinal anesthesia for elective Cesarean section. *Anesthesiology* 1993; 79: 262-9.
- 12- Glosten B. Epidural and Spinal Analgesia/ Anesthesia. *Obstetric Anesthesia*, 2th Edition, 1999, 360-386.
- 13- Yun EM, Marx GF, Santos AO, The effects of maternal position during induction of combined spinal-epidural anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg*, 1998; 87: 614-8.
- 14- Mercier FJ, Riley ET, Frederickson WL, Roger-Christoph S, Benhamou D, Cohen SE. Phenylephrine added to prophylactic ephedrine infusion during spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology* 2001; 95: 668-74.
- 15- Vercauteren MP, Coppejans HC, Hoffmann VH, Mertens E, Adriaensen HA. Prevention of hypotension by a single 5-mg dose of ephedrine during small-dose spinal anesthesia in prehydrated cesarean delivery patients. *Anesth Analg*. 2000; 90: 324-7.
- 16- McGrath JM, Chestnut DH, Vincent RD, DeBruyn CS, Atkins BL, Paduska DJ, Chatterjee P. Ephedrine remains the vasopressor of choice for treatment of hypotension during ritodrine infusion and epidural anesthesia. *Anesthesiology*. 1994 ;80: 1073-81.
- 17- Vincent RD Jr, Werhan CF, Norman PF, Shih GH, Chestnut DH, Ray T, et al. Prophylactic angiotensin II infusion during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology* 1998; 88: 1475-9.
- 18- Datta S, Alper MH, Ostheimer GW, Weiss JB. Method of ephedrine administration and nausea and hypotension during spinal anesthesia for cesarean section. *Anesthesiology* 1982; 56: 68-70.
- 19- Kang YG, Abouleish E, Caritis S. Prophylactic intravenous ephedrine infusion during spinal anesthesia for cesarean section. *Anesth Analg*. 1982; 61: 839-42.
- 20- Jackson R, Reid JA, Thorburn J. Volume preloading is not essential to the prevention of spinal-induced hypotension at caesarean section. *Br J Anaesth* 1995; 75: 262-5.

PRİMER OVARYAN GEBELİKTE GÖZLEM TEDAVİSİ

Expected Management in Primary Ovarian Pregnancy

Dr. İsmet Gün*, Dr. Evrim Erdemoglu*, Dr. Ebru Erdemoglu**,

* Ankara Mevki Asker Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Departmanı, Ankara

** Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Departmanı, Ankara

ÖZET

Ovaryan ektopik gebelik cerrahi olarak yaklaşılabilir ve nadir rastlanan bir durumdur. Makalemizde ilk defa gözlem tedavisi yapılan bir ovaryan ektopik gebelik vakası bildirilmiştir. Otuzüç yaşında, G8P0A7 olan bir gebede yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemiyle sağ ovaryan ektopik gebelik tanısı konulmuştur. İnsan koryonik gonodotropin (β -HCG) değeri en yüksek 19900 mIU/ml olan değerinden 28 hafta içinde gözlem tedavisi ile düşmüştür. Hasta bu süre içerisinde hemodinamik olarak stabildi ve takip boyunca her hangi bir girişim uygulanmamıştı. Sağ overdeki kitle β -HCG değerleri sıfır olduktan sonra da aylarca persiste kalmıştı. Gözlemsel yaklaşım başarılı olmasına rağmen, primer kronik ovaryan gebelik oluşmuştu. Gözlemsel yaklaşım ovaryan gebelikte cerrahi ve medikal tedaviye alternatif bir yöntem olabilir.

Anahtar Kelimeler: ovaryan gebelik, gözlemsel yaklaşım, ektopik gebelik

ABSTRACT

Ovarian ectopic pregnancy is a rare entity which needs surgical treatment. In the paper presented we applied expected management for ovarian pregnancy. Ovarian pregnancy was diagnosed in the right ovary by ultrasonography and magnetic resonance imaging in a 37 year old woman with G8P0A7. Peak β -HCG level was 19 900 mIU/ml at the beginning and dropped to the zero in 28 weeks. Even if it takes much more time for β -HCG to drop zero expected management is an alternative for medical or surgical therapy in ovarian pregnancy cases,

Key Words : Ovarian Pregnancy, Expected Management, Ectopic Pregnancy

Giriş

Önemli bir maternal mortalite nedeni olan ektopik gebelik genellikle tubal yerleşimlidir. Ovaryan ektopik gebelikse çok ender bir durum olup, klasik olarak tedavisinde laparatomik yada laparoskopik parsiyel ovaryan rezeksiyon yapılır. Ovaryan ektopik gebelikte metotreksat ile medikal tedavi de bildirilmiştir (1) ancak literatürde gözlemsel yaklaşım bildirilen ovaryan ektopik gebelik vakası bulunmamaktadır. Çalışmamızda gözlemsel yaklaşımla tedavi edilen ilk ovaryan ektopik gebelik vakası sunulmuştur.

Vaka Sunumu

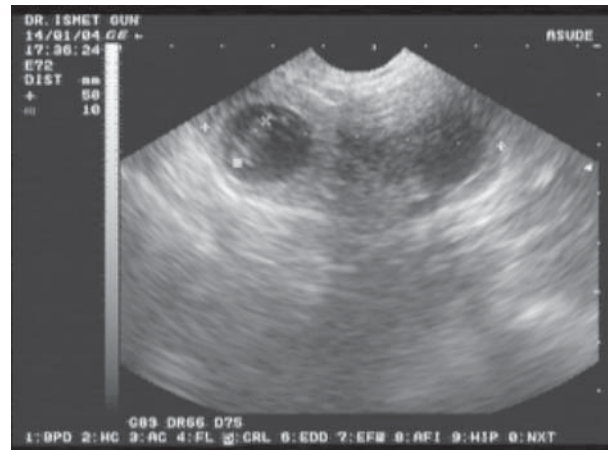
Otuzüç yaşında G8P0A7 olan A.T. Ankara Mevki Asker Hastanesi'ne 6 haftalık amenore ve sağ alt kadranda ağrısıyla başvurdu. Sistemik ve jinekolojik muayenesinde sağ alt kadranda hassasiyeti dışında bulgusu yoktu. β -HCG ve progesteron seviyeleri sırasıyla 6710 mIU/ml ve 30.9 nmol/ml'dü. Transvajinal ultrasonografide intrauterin şüpheli bir gestasyonel kese ve sağ overde 15 mm.lik basit kistik kitle izlendi. Şüpheli intrauterin gestasyonel kese için 100 mgr doğal mikronize progesteron ve 0.3ml subkutan düşük moleküler ağırlıklı heparin başlandı.

β -HCG seviyeleri bir hafta içinde 10300 mIU/ml'ye çıktığında transvajinal ultrasonografide sağ over içerisinde 18mm gestasyonel kese ve kardiyak atımı olan fetal eko izlendi. Uterin kavitedeyse gestasyonel kese izlenmemişti. Verilen ilaçların tümü kesildi. Ektopik gebeliğin lokalizasyonu ardışık ultrasonografilerle kesinleştirildi. Overdeki ektopik gebelik

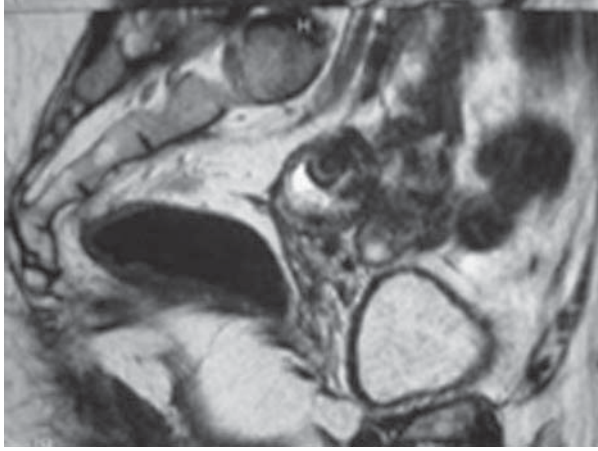
çevre dokulardan ayırt edilebilmekteydi, overdeki fetusun baş-popo uzunluğu, kardiyak aktivitesi ve yolk kesesi ile gestasyonel kesesi ölçülebilir durumdaydı (Şekil 1).

Takip eden 2 haftada hasta hemodinamik olarak stabildi ve karındaki hassasiyetinde değişme olmamıştı. β -HCG seviyeleri 19900 mIU/ml'ye yükseldiğinde kardiyak aktivite durdu ve progresif olarak 12800 mIU/ml'ye düştü. Hasta hemodinamik olarak stabil olduğundan ve β -HCG seviyeleri de komplikasyon gelişmeksizin azaldığından dolayı gözlemsel yaklaşım kararı alındı. Hasta taburcu edilerek takip edildi.

Şekil 1. A) Baş-popo mesafesi (CRL) 10 mm olan ovaryan ektopik gebeliğin ultrasonografik görünümü.



B) Kronik ovaryan ektopik gebeliğin manyetik rezonans görüntülemeindeki görünümü.



B-HCG seviyeleri 28 haftada sıfıra (<10 mIU/ml) düştü ancak sağ overdeki kitle asemptomatik ve persiste olarak kaldı. Sağ overdeki bu kitle ultrasonografi ve MRI ile dokümente edildi. β -HCG 'nin düşmesine rağmen sağ overde kalan bu asemptomatik kitle kronik ovaryan ektopik gebelikti.

Tartışma

Spielberg 1872'de ovaryan gebeliğin tanı kriterlerini tanımlamıştır (2);

- etkilenen taraftaki tüp sağlam olmalıdır,
- fetal kese overde yer almalıdır,
- overler uterusu uteroovarian ligamentle bağlı olmalıdır,
- kesede kesin ovaryan doku bulunmalıdır. Spielberg kriterleri

bazı vakalar için kabul edilebilir olsa da, günümüzde modern tanısal yöntemler nedeniyle her vaka için gerekli ve şart değildir. Yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ve MRI overdeki ektopik gebeliği tam olarak lokalize edebilir. Ayrıca ovaryan doku rezeksiyonu gerektiren Spielberg kriterleri günümüzdeki konservatif tedavi yöntemleriyle de gelişmektedir.

Ovaryan gebelikteki geleneksel yaklaşım cerrahi girişimdir. Son zamanlarda laparoskopik kama rezeksiyon, kistektomi ve metotreksat tedavisi başarılı olarak bildirilmiştir (1,3). Gözlemsel yaklaşım alternatif bir tedavi yöntemi olabilir. Gözlemsel yaklaşımın dezavantajları β -HCG'nin uzun sürelerde düşmesi, uzun süreli amenore ve overde rezidüel kitle kalmasıdır.

Kronik ektopik gebelik düşük ya da ölçülemeyecek derecede β -HCG değerleriyle koryon villusun kalması veya kitlenin persiste olmasıdır. MRI ve ultrasonografi overdeki rezidüel kitlenin gösterilmesi için başarılı yöntemlerdir. Her ne kadar tubal kronik ektopik gebelik semptomatik (ağrı, vajinal kanama) olabilirse de bildirmiş olduğumuz kronik ovaryan gebelik asemptomatikti ve rezidüel kitle büyümemişti.

Ovaryan gebeliğin davranışı ve karakteristiği tubal ektopik gebelikten farklı olabilir. Hasar tüplerde daha fazla beklenebilir. Bununla birlikte tubal ektopik gebelikte rüptür ve sonrasında fertilité sorunları ile rekürrens gelişebilir. Ovaryan ektopik gebelik ise 3. trimestera kadar devam edebilir (4), rüptüre olabilir veya gerileyebilir. Sonuç olarak ovaryan ektopik gebelikte gözlemsel yaklaşım cerrahi ve medikal tedaviye alternatif bir yöntem olabilir.

KAYNAKLAR

- Annunziata N, Malignino E, Zarcone R. Ovarian pregnancies treated with methotrexate. Panminerva Med 1996;38(3):190-192.
- Hallatt JG. Primary ovarian pregnancy: a report of twenty-five cases. Am J Obstet Gynecol 1982; 143: 55- 60.
- Erenus M, Gökaslan H, Özer K. Successfull laparoscopic treatment of a ruptured primary ovarian pregnancy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2002 ; 9, (1): 87- 8
- Aligbe UJ, Igboke OU, Kpolugbo J. Ovarian ectopic gestation carried to term. Int J Gynecol Obstet 1999; 67(3) : 191- 2

ANOVLATUAR İNFERTİL HASTALARIN OVULASYON İNDÜKSİYONUNDA BİR AROMATAZ İNHİBİTÖRÜ OLAN LETROZOL'ÜN ETKİNLİĞİ

Effects of an Aromatase Inhibitor : Letrozole for Ovulation Induction in Infertile Patients with Anovulation

Dr.Ferit Saraçoğlu , Dr.Tayfun Genç, Dr.Cihan Öztöpcü, Dr.Cemal Atalay

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Amaç: Klomifen sitratla ovulasyon olmasına rağmen gebe kalamayan hastalarda bir aromataz inhibitörü olan letrozole elde edilen ovulasyon ve gebelik oranlarının saptanması

Materyal Metod : Klomifenle gebe kalamayan 27 hastanın prospektif ve randomise olarak 13 tanesine adet 5-9. günlerinde 2x2.5 mg letrozol verilirken 14 tanesinde 100 mg/gün klomifen sitrat verilmiştir. Hastalarda ultrasonografik olarak endometrial kalınlık ve folliküler gelişme izlenmiştir. Tedavi öncesi ve midluteal dönemde E2, LH ve progesterone seviyeleri ölçülmüş, ovulasyon ve gebelik oranları izlenmiştir

Sonuçlar : Letrozol grubunda % 85 ovulasyon % 11.1 gebelik sağlanmıştır. Klomifen grubunda E2 ve Progesteron düzeyleri ve endometrial kalınlık daha fazla bulunmuştur.

Tartışma : Letrozole gebelik oranı daha düşük olmasına rağmen klomifenle gebe kalamayan hastalarda kullanılabilecek önemli bir alternatif olduğu düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler : Anovulasyon, Aromataz İnhibitörü, Letrozol , İnfertilite , Klomifen

ABSTRACT

Introduction : To study the Effects of an Aromatase Inhibitor , Letrozole for Ovulation Induction in Infertile Patients ovulated with clomiphene but not become pregnant.

Materials and Methods : In the presented prospective and ranodimized study letrozole were administered to 13 of 27 patients. Endometrial thicknes, and follicular devalopment were measured by ultrasonography. Early LH , E2 and midluteal E2, LH and progesterone levels were also measured.

Results: 85 % of the patients was ovulated by letrozole administration bu the pregnancy rate was 11.1% and much lower than that of clomiphene group. E2, and Progesteron levels and endometrial thicknes were also significantly high in the clomiphene group.

Comment : Even if the pregnancy rate was lower in letrozole group it is still an alternative for patients for ovulation induction after unsuccessful ovulation inductions.

Key Words : Anovulation, Aromatase Inhibitors, Letrozole, Infertility, Clomiphene

İnfertilite nedeniyle kadın hastalıkları ve doğum kliniklerine başvuran hastaların durumu değerlendirildiğinde tüm infertilite nedenlerinin % 15-20 sinin, kadın infertilitesi nedenlerinin ise % 40 ının ovulasyon bozukluklarına bağlı olduğu görülmektedir (1) . Bu kadınlardan normogonadotropik ve normoestrogenik olanlarda klomifen sitrat yada deriveleriyle yapılan ovulasyon indüksiyonlarında ovulasyon oranı % 80 olduğu halde gebelik oranı % 40 ında sağlanabilmektedir (2-5). Ovulasyon ve gebelik oranları arasındaki farkta klomifenin antiestrogenik etkisi nedeniyle oosit, endometrium, servikal mucus yada embryo üzerindeki etkileri suçlanmaktadır (2,6).

Aromataz inhibitörleri aromataz enzim sistemlerinin kompetitif inhibitörüdür ve androjenlerin estrogenlere dönüşümünü inhibe ederler (7-8). Son yıllarda bu etkilerinden faydalanmak üzere postmenapozal meme kanserli kadınlarda periferdeki estrogen sentezini inhibe etmek amacıyla kullanılmaktadır (9). Letrozol üçüncü jenerasyon bir aromataz inhibitörü olup etkinliği dışında yan etkileride minimaldir (10).

Aromatazinhibitörlerinin ovulasyon indüksiyonu amacıyla kullanımı ilk kez 2001 yılında Mittwally ve Casper tarafından yayınlanmış olup klomifene dirençli hastalarda

%44.4 ovulasyon sağlamıştır (11). Bu çalışmayı takiben başarılı sonuçları gösteren başka yazılar da yayınlanmıştır (12-15) . Sunulan çalışmanın amacı prospektif ve randomize olarak klomifen sitratla Letrozolün ovulasyon induksiyonundaki etkinliğinin karşılaştırılmasıdır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma Mart-Eylül 2005 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İnfertilite Ünitesinde gerçekleştirilmiştir. Klomifen sitratla ovule olmasına rağmen gebelik elde edilemeyen ve aşağıdaki kriterlere uyan toplam 13 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların ve eşlerinin bilgilendirilmiş yazılı onamları alınmıştır. Klomifen grubunda ise 14 hasta yer almıştır.

Çalışmaya tüm infertilite araştırmaları yapılmış, progesteronla çekilme kanamalarının ve serum estradiol seviyelerinin normal olduğu gösterilmiş , sadece anovulasyonu saptanan vakalar alınmıştır. Tüm hastaların eşlerinde spermogram ve Kruger kesin kriterlerine göre morfolojik analiz yapılarak normal oldukları gösterilmiştir. Anovulasyon dışında başka infertilite nedenleri olanlar, hormonal ilaç kullananlar, yada endokrin sorunları olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Tüm olgulara adet 3. gününde transvajinal ultrasonografi yapılarak (General Electric Logic 9, ABD) follikül ölçümleri yapılmış, alınan kanlarında FSH ve E2 düzeyi ölçtürülmüştür (Radioimmünoassey) . Ultrasonografide over kisti saptanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Randomize olarak seçilen hastalardan 14 üne 5-9. günlerde 100 mg/gün klomifen sitrat , 13 üne ise yine 5-9. günlerde 2.5 mg/gün Letrozole verilmiştir. Hastalarda adet 10. gününden itibaren gūnaşırı kontroller yapılmıştır. Kontrollerde ultrasonografik olarak follikül gelişimi , endometrial kalınlaşma izlenmiştir. Dominant follikül 17-18 mm çapa ulaştığında bakılan E2 ve LH düzeyleide uygunsa 10 000 ünite hCG intramusküler yapıp 32-36 saat sonra intrauterine inseminasyon yapıldı. Midluteal fazda (hCG yapıldıktan 7-8 gün sonra LH, E2, P4 , 12-14 gün sonra ise b-hCG değerlerine bakıldı.

Elde edilen veriler SPSS 11.5 istatistik programında değerlendirildi. Kullanılan ilaçların etkinlikleri arasındaki fark bağımlı t-testi yada Wilcoxon işaret testi kullanılarak değerlendirildi. P<0.05 için tüm sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan hastaların yaşları , 3. günde bakılan FSH ve E2 seviyeleri , ultrasonografide sayılan preantral follikül sayıları arasında fark bulunamamıştır. 27 hastanın ortalama yaşı 24.98+/-3.16 , E2 düzeyi 29.84+/-5.29 pg/ml , FSH düzeyi 4.79+/-1.11 ve preantral follikül sayısı 14+/-3 olarak bulunmuştur.

Klomifen kullanan hastalarda follikül çapı ortalama 21.85+/-3.07 mm (18-29) ve dominant follikül sayısı 1.41+/-0.64 (1-3) saptanmışken Letrozol grubunda sırasıyla 19.28+/-1.18 (17-23) ve 1.22+/-0.42 (1-2) bulunmuştur (Tablo 1) . Bu sonuçların istatistiksel karşılaştırması yapıldığında klomifen kullanan hastalarda dominant follikül çapı Letrozol kullanan hastalardakinden anlamlı olarak büyük olduğu bulunmuştur (z = - 3,097, p = 0,002) . Buna karşılık dominant follikül sayısı klomifen sitrat kullanan hastalarda Letrozol kullanan hastalardan daha fazla olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (z = -1,508, p=0,132) .

Hastalarda hCG günü yapılan ultrasonografilerinde endometrium çift duvar kalınlığı (EÇDK) ölçülmüş olup klomifen sitrat grubunda 7.18+/-1.80 mm , letrozol kullanan grupta ise 8.02+/-1.53 mm bulunmuştur. Letrozol kullanıldığında elde edilen endometrium kalınlığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazladır (t=-2.21 , p=0.036). Yine hCG gününde bakılan E2 ve LH düzeyleri sırasıyla klomifen kullanan grupta 477.96+/-265 ve 10.91 +/-4.81 ve letrozol kullanan grupta ise 155.96+/-104.87 ve 9.77+/-5.32 olarak bulunmuştur. Letrozol kullanıldığında elde edilen E2 ve LH seviyesi klomifen grubuna göre anlamlı oranda düşük (t=-4.54 ,p=<0.001) ve (t=-1.30, p=0.153).

Hastaların midluteal (hCG sonrası 7-8. gün) progesteron, estradiol ve LH düzeylerinede bakılmıştır. Klomifen grubunda elde edilen progesteron, E2 ve LH düzeyleri sırasıyla 19.09+/-9.82 , 372.51+/-150.39 ve 7.26+/-6.87 bulunurken bu değerler letrozol grubunda 9.94+/-5.90 , 148.25+/-72.92 ve 7.86+/-4.08 olarak bulunmuştur. Buna göre progesteron ve estradiol düzeyleri klomifen grubunda anlamlı oranda daha yüksektir (t değerleri sırasıyla 5.084 ve 7.254 , p değerleri <0.001 ve <0.001).

Çalışma sonunda klomifen sitratla ovulasyon olmasına rağmen gebe kalamayan hastalarda letrozol kullanıldığında 27 hastanın 4 ünde ovulasyon sağlanamamış (ovulasyon oranı % 85) buna karşılık ovulasyon sağlanan 23 hastadan sadece 3 tanesinde gebelik elde edilmiştir.

TARTIŞMA

İnfertilite kliniklerinde anovulasyonun tedavisinde ilk tercih edilen ilaç klomifen sitratıdır. Ancak klomifen sitratla hastaların yaklaşık yarısı ovulasyon olmasına rağmen gebe kalamamaktadır. Sunulan çalışmalarda klomifenle ovulasyona rağmen gebe kalamayan 27 hastada bir aromataz inhibitörü olan letrozol kullanılarak ovulasyon ve gebelik oranlarına bakılmıştır. Çalışma sonuçları letrozolün ovulasyonu sağlamada klomifen kadar etkin olduğunu ama klomifenle gebe kalamamış hastalardaki gebelik oranının % 11.1 olduğu bulunmuştur.

Tablo 1: Hastaların kullanılan ilaca göre follikül özellikleri ve hormon seviyeleri

	Klomifen sitrat	Letrozol
LH (mIU/ml)	10.91+/-4.81 (5.42-23.94)	9.77+/-5.32 (3.02-23.80)
E2 (pg/ml)	477.96+/-265.03 (92.00-1000.00)	155.96+/-104.78 (47.00-438.00)
EÇDK (mm)	7.17+/-1.80 (3.00-10.00)	8.01+/-1.53 (4.35-11.40)
Follikül Sayısı (adet)	1.40+/-0.63 (1.00-3.00)	1.22+/-0.42 (1.00-2.00)
Follikül Çapı (mm)	21.85+/-3.06 (18.00-29.00)	19.27+/-1.18 (17.40-23.00)
Mid LH (mIU/ml)	7.26+/-6.87 (1.29-38.00)	7.86+/-4.08 (2.74-19.31)
Mid E2 (pg/ml)	372.51+/-150.39 (129.00-696.00)	148.25+/-72.92 (10.00-312.00)
Mid P4 (ng/ml)	19.09+/-9.82 (5.50-40.00)	9.94+/-5.90 (0.30-22.30)

Değerler ölçülen+/-standart sapma olarak verilmiştir

EÇDK: Endometrium çift duvar kalınlığı

Mid : midluteal

Çalışmamıza benzer bir çalışma 2001 yılında Mitwally ve Casper tarafından 12 hasta üzerinde yapılmış ve % 75 hastada ovulasyon sağlanırken % 25 gebelik elde edilmiştir (11). Bizim çalışmamızda bulunan ovulasyon oranı (%85) ile uyumlu olmakla birlikte bizim çalışmamızda gebelik oranı daha düşüktür. Bir diğer randomize kontrollü çalışma olan Bijan ve arkadaşlarının çalışmasında klomifen (n=24) ve letrozol (n=26) grupları karşılaştırılmışdır (16). Klomifen grubunda ortalama 2 follikül elde edilirken letrozol grubunda ancak 1 dominant follikül sağlanabilmiştir. HCG günü bakılan E2 düzeyi klomifen grubunda bizim çalışmamıza benzer olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışmada klomifen grubunda gebelik oranı % 5.6 iken letrozol grubunda % 16.7 olarak bulunmuştur. Letrozol grubundaki gebelik oranı sunduğumuz çalışmaya yakın olmakla birlikte klomifen grubundaki gebelik oranı uzun yıllardır kullanılmakta olan klomifenle ilgili yazılmış yüzlerce makalede belirtilen oranların çok altında kalmıştır.

Literatürde aromataz inhibitörleriyle gonadotropinlerin birlikte kullanıldığı yayınlarda mevcuttur (12, 15, 17-22). Bu çalışmaların ortak özelliği gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonuna aromataz inhibitörü eklendiğinde kullanılan gonadotropin dozunun anlamlı düzeyde azalmaktadır. Dominant follikül sayısı daha fazla olmakta ve daha kısa sürede

elde edilmektedir. Bu çalışmalarda elde edilen follikül sayısı, follikül çapı, E2, LH düzeyi, hCG günü elde edilen E2, Lhve progesteron düzeyleri bizim çalışmamızda elde edilen bulgularla uyum içerisinde.

Çalışmamız klomifen sitrat kullanıldığında letrozol grubuna benzer sayıda dominant follikül geliştiğini ortaya koymaktadır. Ancak hCG günü klomifen sitratla elde edilen yüksek estradiol seviyeleri klomifen sitratın uzun süreli estrogen reseptör blokajı yaptığı buna karşılıksa letrozol kullanımında oluşan aromataz inhibisyon etkisinin daha erken kalktığı bir göstergesidir. HCG den 7 gün sonra bakılan midluteal estradiol düzeylerinin bile klomifen sitrat kullananlarda letrozol kullananlarda daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır: Bu veriler klomifen sitratın 6 haftadan uzun süren antiestrogenik etkisini gösterirken letrozolün bu etkisi 45 saat kadar kısa süreli olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak sunulan çalışmayı tasarlarken öngördüğümüz klomifen sitratın uzun süreli antiestrogenik etkisine bağlı yan etkileri (endometrial kalınlaşmada yetersizlik vb) sonucunda iyi bir ovulasyon ajanı olmasına rağmen gebeliğin hastaların yaklaşık yarısında sağlanabilmesi nedeniyle alternatif olarak gebe kalamayanlarda letrozolün etkinliği denenmiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Speroff L, Glass RH, Kase NG eds. Kadın infertilitesi. Klinik jinekoloji endokrinoloji ve infertilite. Çeviri ed. Erk A. 5 baskı, Nobel kitapevi. İstanbul sf. 816, 1996
- 2- Gysler M, March CM, Mishell Jr DR, Bailey EJ. A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on postcoital test. Fertil Steril 1982;37:161
- 3- Talbert LM. Clomiphene citrate induction of ovulation. Fertil Steril 1983;39:742-3
- 4- MacGregor AH, Johnson JE, Bundle CA. Further clinical experience with clomiphene citrate. Fertil Steril 1968;19:616
- 5- Hammond MG. Monitoring techniques for improved pregnancy rates during clomiphene citrate ovulation induction. Fertil Steril 1984;42:499-508
- 6- Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. Hum Reprod Update 1997;3:359
- 7- Goss PE, Gwyn KM. Current perspectives on aromatase inhibitors in breast cancer. J Clin Oncol 1994;12:2460-70
- 8- Harvey HA. Aromatase inhibitors in clinical practice: current status and a look to the future. Semin Oncol 1996;23:33-8
- 10- Lamb HM, Adkins JC. Letrozole: A review of its use in postmenopausal women with advanced breast cancer. Drugs 1998;56:1125-40
- 11- Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. Fertil Steril 2001;75:305-9
- 12- Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. Fertil Steril 2002;77:776-80
- 13- Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition for ovarian stimulation: future avenues for infertility management. Curr Opin Obstet Gynecol 2002;14:255-63
- 14- Fisher SA, Reid RL, Van Vugt DA, Casper RF. A randomized double blind comparison of the effects of clomiphene citrate and the aromatase inhibitor letrozole on ovulatory function in normal women. Fertil Steril 2002;78:280-5
- 15- Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotropin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. Hum Reprod 2003;18:1588-97
- 16- Sammoura Biljan MM, Tan SL, Tulandi T. Prospective randomized trial comparing the effects of letrozole (LE) and clomiphene citrate (CC) on follicular development, endometrial thickness and pregnancy rate in patients undergoing super-ovulation prior to intrauterine insemination (IUI). Fertil Steril 2001;76:S110
- 17- Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces the dose of gonadotropin required for controlled ovarian hyperstimulation. J Soc Gynecol Invest. 2004;11:406-415.
- 18- Şahmay S. Infertilitede ovulatuvar faktör. Reprodktif endokrinoloji ve infertilite. Ertüngealp E ed. Meta Basım Yayım, İstanbul sa 9, 1995.
- 19- Speroff L, Glass RH, Kase NG. Infertility. Clinical Gynecologic Endocrinology and infertility. 6. ed. USA, Lippincott Williams & Wilkins, 1010, 1999.
- 20- Lass A, Skull J, Mc Veigh E, Margara R, Winston RM. Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before human menopausal gonadotropin superovulation for invitro fertilization can predict poor response. Hum Reprod 1997;12:294
- 21- Li TC, Lenton EA, Dockery P, Rogers AW, Cooke ID. The relation between daily salivary progesterone profile and endometrial development in the luteal phase of fertile and infertile women. Br J Obstet Gynecol 1989;96:445
- 22- Stein IF, Levethal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1935;29:181-191.

TAMOKSİFEN TEDAVİSİ SONRASI UTERİN MALİGN MİKS MÜLLERYAN TÜMÖR *Malign Mix Mullerian Tumor of the Uterus after Tamoxifen Treatment*

Dr. Funda ATALAY, Dr. Çiğdem IRKKAN, Dr. Işın PAK

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji ve Patoloji Bölümü

ÖZET

Amaç: Son yıllarda meme kanseri tedavisinde uzun süre tamoksifen (TMX) kullanımının ardından uterin malignitelerin görülmesi dikkat çekmeye başlamıştır.

Olgu: Yetmiş iki yaşında, multipar, postmenopozal meme kanseri tanısıyla opere edilmiş ve 6 yıldan uzun süre tamoksifen kullanmış olan hastada gelişen uterin malign miks mülleryan tümör olgusu rapor edilmiştir. Hasta cerrahi sonrası 28 ay hastalıklı yaşamıştır.

Yorum: Beş yıldan uzun süre tamoksifen kullanan hastalar uterin kanser açısından araştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Malign miks mülleryan tümör, tamoksifen, meme kanseri

ABSTRACT

Background: In recent years, the occurrence of uterine malignancies in patients receiving long term tamoxifen therapy has attracted attention. Most of these malignancies are endometrial adenocarcinomas, but low grade stromal sarcomas have occasionally been reported

Case: We are reporting a case of postmenopausal, multiparous, 72 years old patient who developed malignant mixed mullerian tumor after 6 years of tamoxifen exposure for breast cancer.. The patient has now survived disease-free for 28 months after surgery.

Conclusion: Surveillance for uterine cancer is indicated for women who are being treated with tamoxifen, especially if they are treated beyond 5 years.

Key Words: Malign mixed müllerian tumor, tamoxifen, breast cancer

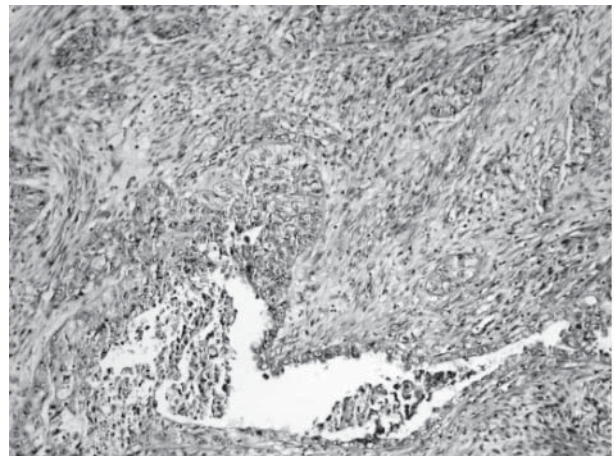
GİRİŞ

Son yıllarda meme kanseri tedavisinde uzun süre tamoksifen (TMX) kullanımının ardından uterin malignitelerin görülmesi dikkat çekmeye başlamıştır. Bu uterin malignitelerin çoğu endometrial adenokarsinomlar olmakla birlikte low grade stromal sarkomlar da rapor edilmiştir (1). Opere meme kanseri tanısıyla 6 yıl TMX kullanmış ve uterin malign miks mülleryan tümör tanısı alan postmenopozal hastayı sunarak bu konudaki güncel literatürü gözden geçirdik.

OLGU

Yetmiş iki yaşında, postmenopozal, gravida2 para 2 olan hastaya 1994 yılında meme kanseri tanısıyla sağ modifiye radikal mastektomi ve aksiler diseksiyon yapılmış (T1N0M0). Adjuvan kemoterapi ve radyoterapi verilmeden hastanın östrojen reseptörü pozitif bulunduğu için 20 mg/ gün TMX başlanmış ve hasta 6 yıl süresince 20 mg/gün dozunda TMX kullanmıştır. Kontrollerine düzenli olarak gelen hastada 2002 yılında postmenopozal kanama şikayetiyle jinekoloji kliniğine yönlendirilmiş ve yapılan transvaginal ultrasonografide endometrial kaviteyi dolduran 55x54x43 mm boyutlarında kitle izlenmesi üzerine hastaya genel anestezi altında dilatasyon küretaj yapılmıştır. Histopatoloji endometrial polip zemininde atipili hiperplazi olarak rapor edilmiş ve hastaya total abdominal histerektomi bilateral salpingooferektomi yapılmıştır. Makroskopik olarak endometrial kavitede 2x2x1.8 boyutlarında fundusta izlenen polipoid yapının histopatolojisi osteosarkomatöz heterelog eleman içeren malin miks mülleryan tümör olarak rapor edildi. Tümör adenoid ve skuamöz alanlar ile sarkomatöz alanları birlikte içermektedir (şekil 1). Myometrial

invazyon ½ den fazlaydı. Alt endometrial segmentte izlenen ikinci endometrial polip 2x1x1 boyutlarında olup benign olarak rapor edildi. Hasta medikal onkoloji ve radyoterapi klinikleriyle birlikte adjuvan tedavi açısından değerlendirildi. Evreleme için önerilen ikinci operasyonu kabul etmeyen hastaya eksternal radyoterapi uygulandı. Yirmi sekiz ay hastalıklı yaşayan hastada solunum sıkıntısı gelişmesi üzerine yapılan tetkiklerde akciğer sol lobda yaklaşık 6-7 cm lik bir kitle tespit edildi. Ancak hasta önerilen hiçbir tetkik ve tedaviyi kabul etmedi. 2005 yılında travmaya bağlı femur başı kırığı olan hasta postoperatif dönemde exitus oldu.



Resim 1. Carcinomatous areas of the tumor infiltrating myometrium, having mixture of adenomatous glands and solid to squamous islands (x100, HE).

TARTIŞMA

Endometriumda östrojenik etkiye sahip olan TMX benign veya malin endometrial patoloji görülme sıklığını rölatif olarak artırmaktadır. TMX ile overall endometrial kanser görülme relatif riski %2.53 dür (%95 CI 1.35-4.97). Elli yaşından küçük kadınlar için istatistiksel anlamlı bir değişiklik görülmezken, 50 yaş üzeri kadınlarda relatif risk %4.01 'e (%95 CI 1.70-10.90) çıkmaktadır (2).

Uzun süreli TMX kullanımı (>5 yıl) ile uterin MMT gelişmesi arasında bir ilişki olabilir (3). Curtis ve arkadaşları TMX kullanımının MMT için overall riski 4 kat artırdığını göstermişlerdir. Hasta TMX 5 yıldan fazla kullanıyorsa risk 8 kata çıkmaktadır (4). Bizim vakamızda TMX kullanım süresi 6 yıldır.

TMX kullanımından uterin malignensi gelişmesinin araştırılması amacıyla, 2001 yılında TMX databazlarının incelenmesinde; 942 uterin kanser vakası değerlendirilmiş: 802 (%85) endometrial adenokarsinom ve 140 (%15) uterin sarkom olduğu görülmüş. Uterin sarkomlar içinde de MMT oranı %73 bulunmuş. Bunların üçte biri fatal seyretmiştir (3).

Endometrium kanserine spesifik survival analizlerine bakıldığında, endometrial adenokarsinoma göre uterin sarkomlu hastalarda daha kötü olduğu görülmüştür ($p<0.0001$). Bununla birlikte TMX kullanan ve endometrial adenokarsinom veya sarkom bulunan hastalarda prognoz TMX kullanmayanlardan kötü değildir (3). Bizim hastamızda cerrahi sonrası 28 ay hastalıksız yaşamıştır.

TMX ve endometrial kanser hakkındaki son ACOG Bülteninde yapılan prospektif çalışmaların meme kanseri tanısıyla TMX ile tedavi edilen asemptomatik postmenopozal hastaların takibinde bir guideline oluşturmak için yetersiz olduğu belirtilmiştir . Tarama testleri, TMX kullanan hastada endometrium kanserini erken tanımda efektif bulunmadığından, önerilmemektedir. Anormal vaginal kanaması olan hastalarda inceleme yapılmalıdır (5).

TMX, meme kanserinde adjuvan tedavi olarak halen altın standart kabul edilmektedir. Özellikle 5 yıl üzeri TMX kullanan hastalarda uterin kanser açısından araştırma yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Soga Y, Ohwada M, Kahno T, Takayashiki N, Suzuki M. High-grade endometrial stromal sarkoma after treatment with tamoxifen in a patient treated for breast cancer. Int J Gynecol Cancer 2003; 13: 690-92
- 2- ACOG Practice Bulletin Number 39, October 2002. Selective Estrogen Receptor Modulators. Int J Gynecol Obstet 2002; 79: 289-98
- 3- Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. Gynecol Oncol 2004; 94: 256-66
- 4- Curtis RE, Freedman MD, Sherman ME, Fraumeni Jr JFR. Risk of malignant mixed mullerian tumors after tamoxifen therapy for breast cancer. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 70-4
- 5- ACOG Committee Opinion on tamoxifen and endometrial cancer 2000; 232: 104-6

POSTMENOPOZAL OSTEOPOROZ TEDAVİSİ İÇİN RALOKSİFEN KULLANIMININ KARDİOVASKÜLER HASTALIK RİSK FAKTÖRLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Cardiovascular Effects of Raloxifene Used for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis

Dr. Ferit Saraçoğlu , Dr. Nuray BOYAR, Dr.Cihan Öztöpcü , Dr.Cemal Atalay

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Amaç : Postmenopozal osteoporoz tedavisi için raloksifen kullanan kadınlarda bu ilacın kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi

Materyal Metod: Raloksifen (60 mg/gün) grubunda yer alan 30 , kontrol grubunda yer alan 28 hastada 1 yıllık tedavinin sonunda kan lipidlerinin ve homosistein düzeyinin ölçülmesine ek olarak brakial arter çap değişiklikleri ve reaktif hiperemi değerlendirilmiştir

Sonuçlar : Demografik karakterleri benzer olan çalışma ve kontrol grubu karşılaştırıldığında raloksifen kullanan grupta total kolesteroldeki azalma (% 6), HDL-C deki artma (%2.27), LDL-C deki azalma (% 10.88) istatistiksel olarak anlamlıdır. Trigliserid seviyesi iki grupta benzerdir. Brakial arter çapı da iki grupta benzer olarak bulunmuştur. Reaktif hiperemi sonrası brakial arter çapındaki artışa raloksifen grubunda % 6.9 olup kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.

Yorum: Mevcut verilere göre postmenopozal kadınlarda osteoporoz tedavisinde raloksifen kullanımı kardiyovasküler hastalık gelişme riskini azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler : Raloksifen , Osteoporosis, Kardiyovasküler

ABSTRACT

Objective: Measuring the cardiovascular effects of raloxifene in women with postmenopausal osteoporosis

Materials and Methods: Effects of raloxifene (60 mg/day, n=30) after 1 year of treatment for postmenopausal osteoporosis was compared with a control group (n=28). At the begining and after 12 months of treatment levels of total cholesterol, HDL and LDL cholesterol, triglyceride and homosistein were measured. At the beginning and at the end of the treatments the results of brachial artery diameter measurements and also the results of reactive hyperemia were also compared.

Results: Demographic charecters of the groups were similar. After the treatment with raloxifene reduction of total cholesterol (6%), LDL cholesterol (10.88%) and homosistein (6.1%) and increase in HDL-C (2.27 %) were statistically significant. Triglyceride levels and brachial artery diameters were same in the groups. But in raloxifene group the diameter was increased significantly (6.9 %) after reactive hyperemia.

Comments: According to the results of the presented study raloxifene use for postmenopausal osteoporosis will diminish the development of cardiovascular diseases.

Key Words : Raloxifene , Osteoporosis , Cardiovascular

Postmenopozal osteoporoz en sık olarak bel ağrısı, sırt ağrısı ve boyda kısalma şeklinde semptomlarla ortaya çıkar. Postmenopozal osteoporozun komplikasyonu olarak ortaya çıkan omurga fraktürleri, femur boynu kırıkları ciddi mortalite ve morbidite nedeni haline gelmiştir. Ortaya çıkan bu komplikasyonların tedavi masrafının oldukça yüksek olması nedeniyle osteoporozu ve dolayısıyla kırık riskini azaltmak için kullanılan yöntem ve ilaçlar dünyada yaygın olarak kullanım alanı bulmuştur. Osteoporoz tedavi ve profilaksisinde kullanılan ilaçların kullanımı sırasında ortaya çıkabilecek yan etkilerle birlikte sekonder kazanımlar konusunda da araştırmalar güncelliğini korumaktadır. Hormon replasman tedavisi ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilgili son dönemde yapılan çalışmalar osteoporoz nedeniyle verilen ilaçların kardiyoprotektif etkilerini gündeme getirmiştir.

Bu çalışmada postmenopozal osteoporoz tedavisinde 60 mg/gün dozunda kullanılan Raloksifen HCL' ün on iki aylık tedavi sonrasında kan lipid profili (total kolesterol, HDL, LDL, VLDL, trigliserid) ve indirekt kardiyoprotektif etkilerinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla brakial arter

çapı ölçülmüş ve homosistein düzeylerine bakılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışma, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Haziran 2005 - Haziran 2006 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmanın amacı; postmenopozal dönemde bir SERM olan Raloksifen (60 mg/gün) kullanan hasta grubu ile kullanmayan hasta grubu arasındaki kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin belirlenmesiydi.

Bu amaçla, menopoza girmiş olduğu klinik ve laboratuvar olarak belirlenmiş, herhangi bir kronik hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan, sigara içmeyen ve ailesel kardiyak hastalık riski bulunmayan toplam 30 hastadan çalışma grubu oluşturulmuş ve bu hastalara Raloksifen (60 mg/gün) başlanılmıştır (Grup 1). Toplam 28 hastaya ise herhangi bir medikasyon başlanılmayıp kontrol grubu oluşturulmuştur (Grup 0).

Hastalara menopoza ve hormon replasman tedavisi konusunda bilgi verilip sözlü onayları alınmıştır.

Her iki grubun ilk vizitlerinde (0. vizit) estradiol, total kolesterol, LDL-C, HDL-C, trigliserid ve homosistein değerlerine bakılmıştır. Tüm hastaların bazal brakial arter çap ölçümleri yapılmış ve reaktif hiperemi sonrasında tekrarlanmıştır. Brakial arter çap ölçümleri ve kan tahlilleri 12 saatlik açlığı takiben sabah 08-10 saatleri arasında yapıldı ve 12 ay sonra ölçümler tekrarlandı. Ölçümler tek kişi tarafından gerçekleştirildi.

Bazal brakial arter ölçümleri, 22-23°C' de sessiz bir odada, odaya alınan hasta 10 dakika dinlendirildikten sonra, hasta yatar pozisyonda iken, sağ brakial arterden antekubital fossanın 3-5 cm yukarısından yapıldı. Tansiyon aletinin manşonu sağ ön kola yerleştirildi. Daha sonra manşon 300 mmHg'ya kadar şişirildi ve 5 dakika beklendi. Manşon indirildikten 1 dakika sonra 2. ölçüm yapıldı (reaktif hiperemiye bağlı vazodilatasyon). Ölçümler birbirini takip eden 4 kardiyak siklusta yapıldı ve ortalaması alındı.

Ölçümlerde Ultrasonografi aleti olarak Logiq 9 (General Electric, USA) ve 7 MHz'lik prob kullanıldı. Ölçümler B-mode ile arter bulunduktan sonra M-mode kullanılarak yapıldı. Brakial arter diastol sonunda EKG'de r dalgasına karşılık gelen zamanda önden arkaya media ve adventitia (m line) arasından m çizgisinden ölçüldü.

FSH ölçümleri serumda kantitatif olarak Architect i 2000 (Abbott Laboratories, Illinois, USA) cihazı ile "Chemiluminescent Microparticle Immunoassay" (CMIA) yöntemiyle gerçekleştirildi.

Estradiol serum düzeyleri de kantitatif olarak "Chemiluminescent microparticle Immunoassay" (CMIA) yöntemiyle Architect i 2000 (Abbott Laboratories, Illinois, USA) cihazı ile yapıldı.

Homosistein için 5 ml kan kuru vacutainer tüplere alınıp en geç 30 dakika içinde 4000 rpm'de 8 dakika süreyle santrifüj edildi. Homosistein ölçümleri yüksek basınçlı likid kromatografi (HPLC: High performance liquid chromatography) yöntemiyle (Chromsystems-Fast Elution-HPLC-Müni, Almanya), HP Agilent 1100 series "fluorescence" detektör ile hastane biyokimya laboratuvarında yapıldı.

Hastalardan kuru tüplere kan örnekleri alınarak +4 °C 'de 4000 rpm'de 8 dakika süreyle santrifüj edilip serumları ayrıldı. Daha sonra elde edilen serumlarda; total kolesterol, trigliserid, HDL-C, LDL-C düzeyleri ölçüldü.

HDL-C konsantrasyonları, Aeroset c8000 (Abbott Laboratories, Illinois, USA) kiti ile, Aeroset aletiyle çalışıldı. LDL-C düzeyleri; Friedewald formülü ile total kolesterol, HDL-C ve trigliserid değerlerinden hesaplandı. Total kolesterol ve trigliserid konsantrasyonları Aeroset c8000 (Abbott

Laboratories, Illinois, USA) kitleri ile, Aeroset aletiyle çalışıldı.

Tedaviden 12 ay sonra alınan kan örneklerinde yukarıdaki biyokimyasal analiz yöntemleriyle total kolesterol, trigliserid, HDL-C, LDL-C, homosistein düzeyleri kontrol grubunda ve tedavi grubunda yeniden çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 11,5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ std.sapma şeklinde gösterildi. Gruplar arasında yaş, VKİ (vücut kitle indeksi), menapoz süresi yönünden farkın anlamlı olmadığı Mann Whitney testiyle gösterildi. Hormonların başlangıç düzeylerinin gruplar arasında farklılık gösterip göstermediği Mann Whitney veya Student's t testiyle araştırıldı. Grup içi karşılaştırmalarda Tekrarlayan Ölçümlü Varyans Analizi veya Friedman testi kullanıldı. Farkın anlamlı görüldüğü yerlerde çoklu karşılaştırma testleri yapılarak farka neden olan ölçüm zamanları tesbit edildi. Başlangıca göre ortaya çıkan yüzde değişimlerinin gruplar arasında farklılık gösterip göstermediği yine Mann Whitney veya Student's t testiyle incelendi. P<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Postmenopozal dönemde bir SERM olan raloksifenin kardiyovasküler hastalık risk faktörleri üzerine olan etkisinin araştırılması amacıyla planlanan çalışmamızda 30 postmenopozal hastadan oluşan çalışma grubu ve 28 hastadan oluşan kontrol grubu oluşturulmuştur.

Hastaların demografik verileri (yaş, VKİ, menapozda bulundukları süre ve estradiol düzeyi) Tablo 1 de verilmiştir. Her iki grubun karşılaştırılması sonucunda yaş, VKİ, menapozda bulunma süresi ve estradiol düzeyi açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 1. Demografik veriler

Değişkenler	Grup 0			Grup 1			P değeri
	ortalama $\pm$ SD	Min	Max	ortalama $\pm$ SD	Min	Max	
Yaş (yıl)	50,04 $\pm$ 4,67	44	63	51,20 $\pm$ 5,52	44	61	0,543
Menapoz süresi (yıl)	3,57 $\pm$ 1,29	2	5	3,43 $\pm$ 1,33	2	5	0,652
VKİ (kg/m ²)	27,04 $\pm$ 2,56	20	29	26,87 $\pm$ 1,93	23	29	0,359
Estradiol (pg/ml)	15,93 $\pm$ 6,19	10	29	15,97 $\pm$ 6,26	10	28	0,893

Her iki grupta da yer alan hastaların estradiol seviyeleri postmenopozal dönemle uyumlu olup, 30 pg/ml nin altındadır ve her iki grubun hastaları minimum 2, maksimum 5 yıllık menopoz süreci içerisindeydi.

Hastaların kardiyovasküler hastalık risk faktörleri belirlenirken genel olarak kullanılan kriterler; total kolesterol, LDL-C, HDL-C, trigliserid ve homosistein düzeylerinin laboratuvar değerlerine bakılmıştır. Tablo 2 de bu değişkenlerin 0. ay bazal değerleri verilmiştir. Gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 2. Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri

Değişkenler	Grup0			Grup1			P değeri
	ortalama±SD	Min	Max	ortalama±SD	Min	Max	
Total kolesterol	207,10 ± 9,53	189	220	207,43 ± 9,80	185	220	0,969
HDL_C	43,07 ± 3,57	37	49	43,33 ± 4,30	33	49	0,590
LDL_C	133,64 ± 24,75	99	187	158,70 ± 29,23	113	212	0,924
Trigliserid	109,14 ± 36,40	53	168	106,10 ± 27,57	70	153	0,852
Homosistein	10,73 ± 1,55	8,2	14,7	11,84 ± 2,03	8,2	15,4	0,051

Çalışmamızın amacına uygun olarak, hastalarda brakial arter çapının değişip değişmediğini belirlemek amacıyla 0. ay bazal arter çaplarına bakılmış ve reaktif hiperemi takiben arter çapları ölçümleri tablo 3 de verilmiştir. Her iki grup ele alındığında 0. ay bazal değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 3. Brakial arter ölçümleri

	Grup 0			Grup 1			P değeri
	ortalama±SD	Min	Max	ortalama±SD	Min	Max	
Arter çapı (mm)	3,35 ± 0,39	2,40	4,20	3,38 ± 0,33	2,80	4,20	0,925
Reaktif hiperemi (mm)	3,63 ± 0,38	2,60	4,40	3,66 ± 0,30	3,20	4,40	0,900
% değişimi	+ %8,36			+ %8,28			

0. aydaki bazal değerlerinde istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmayan 28 kontrol grubu hastası ile bir yıl süreyle raloksifen kullanan 30 çalışma grubu hastası 12. ay sonunda kontrol vizitlerine çağırılmıştır. Hastaların kontrol vizitlerinde, ilk vizitlerinde bakılan tüm laboratuvar tetkikleri ile arteriyel çap ölçümleri yinelenmiştir.

Total kolesterolün 12. ay değeri ve bazal değerle olan değişimi Tablo 4 da verilmiştir. Kontrol grubundaki hastalarda 12. ay sonunda total kolesterolün %3,83 oranında arttığı; buna karşılık raloksifen kullanan grupta %6 lık azalma olduğu saptanmıştır. Raloksifen grubundaki azalma istatistiki olarak anlamlıdır.

Tablo 4. Total kolesterol değerleri

	Grup 0			Grup 1		
	ortalama±SD	Min	Max	ortalama±SD	Min	Max
Total kolesterol (0.ay)	207,11 ± 9,53	189	220	207,43 ±9,80	185	220
Total kolesterol (12.ay)	215,00 ±9,32	193	228	194,93 ± 10,14	170	211
% değişimi	+ %3,83			- %6,03		
P değeri	0,000					

HDL-C nin 12. ay değerleri ve değişimler Tablo 5 de verilmiştir. Kontrol grubunda yer alan hastaların 12. ay sonunda HDL-C değerleri %5,91 azalmışken; raloksifen kullanan grupta %2,27 lik bir artış saptanmıştır. Bu artış istatistiki olarak anlamlıdır.,

Tablo 5. HDL-C değerleri

	Grup 0			Grup 1		
	ortalama±SD	Min	Max	ortalama±SD	Min	Max
HDL - C (0.ay)	43,07 ± 3,57	37	49	43,33 ± 4,3 0	33	49
HDL - C (12.ay)	40,54 ± 3,60	35	47	44,33 ± 4,71	34	50
% değişimi	- %5,91			+ %2,27		
P değeri	0,000					

LDL-C nin 12. ay değerleri ve değişimleri Tablo 6 de verilmiştir. Kontrol grubunda yer alan hastaların 12 ay sonunda LDL-C değerlerinin %7,84 oranında arttığı buna karşılık; raloksifen kullanan grupta LDL-C değerlerinin %10,88 oranında azaldığı saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlıdır.

Tablo 6. LDL-C değerleri

	Grup 0			Grup 1		
	ortalama±SD	Min	Max	ortalama±SD	Min	Max
LDL- C (0.ay)	133,64 ± 24,75	99	187	158,70 ±29,23	113	212
LDL- C (12.ay)	143,64 ± 24,39	109	198	141,50 ±27,00	104	201
% değişimi	+ %7,84			- %10,88		
P değeri	0,000					

Trigliseride ait 12. ay verileri ve değişim Tablo 7 de verilmiştir. Kontrol grubunda trigliseridin 12 ay sonunda % 0,75 oranında azaldığı saptanmış iken, raloksifen kullanan grupta % 0,57 lik bir azalma söz konusudur. İki grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 7. Trigliserid değerleri

	Grup 0			Grup 1		
	ortalama±SD	Min	Max	ortalama±SD	Min	Max
Trigliserid (0.ay)	109,14 ± 36,40	53	168	106,10 ±27,57	70	153
Trigliserid (12.ay)	108,32 ± 34,00	55	165	105,50 ±25,77	62	159
% değişimi	-%0,75			- %0,57		
P değeri	0,059					

Homosisteine ait 12. ay verileri Tablo 8 de gösterilmiştir. Kontrol grubundaki hastalarda homosistein düzeyi, 12 ay sonunda % 6,30 oranında artış göstermişken; raloksifen grubunda ise %6,10 luk bir azalma saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 8. Homosistein değerleri

	Grup 0			Grup 1		
	ortalama±SD	Min	Max	ortalama±SD	Min	Max
Homosistein (0.ay)	10,73±1,55	8,2	14,7	11,84±2,03	8,2	15,4
Homosistein (12. ay)	11,40±1,67	7,8	14,2	11,11 ±1,89	7,7	14,1
% değişimi	+ %6,30			- %6,10		
P değeri	0,000					

Çalışmamızın primer sonucu olarak planladığımız arteryel çap üzerindeki değişimler ise Tablo 9 da verilmiştir. Kontrol grubundaki hastaların ve raloksifen grubundaki hastaların 12. ay sonunda brakial arter çapları karşılaştırıldığında, her ikisinde de artış saptanmıştır. Ancak bu artış gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı değildir.

Tablo 9. Brakial areter ölçümleri

	Grup 0			Grup 1		
	ortalama±SD (mm)	Min	Max	ortalama±SD (mm)	Min	Max
Arteryel çap (0. ay)	3,35 ±0,39	2,40	4,20	3,38 ±0,33	2,80	4,20
Arteryel çap (12.ay)	3,36 ±0,33	2,50	4,00	3,43 ±0,29	2,90	4,10
% değişimi	+ %0,71			+ %1,9		
P değeri	0,348					

Reaktif hiperemi oluşturulduktan sonra brakial arter çapının ölçülmesi sonucunda ise kontrol grubundaki hastalarda brakial arter çapının reaktif hiperemiyi takiben % 0,44 oranında arttığı, buna karşılık raloksifen kullanan hastaların brakial arter çaplarının reaktif hiperemiyi takiben % 6,9 oranında arttığı görülmüştür. İki grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamlıdır (Tablo 10).

Tablo 10. Reaktif hiperemi

	Grup 0			Grup 1		
	ortalama±SD	Min	Max	ortalama±SD	Min	Max
RH (0.ay)	3,63 ±0,38	2,60	4,40	3,66 ±0,30	3,20	4,40
RH (12.ay)	3,64 ±0,32	2,80	4,20	3,91 ±0,26	3,50	4,60
% değişimi	+ %0,44				+ %6,90	
P değeri	0,000					

TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil edilen 28 kontrol hastası ve 30 Raloksifen kullanan hastanın hepsi ortalama olarak 2-5 yıllık postmenopozal dönemlerinde bulunmaktaydı. Hastaların ilk vizitlerinde yapılan total kolesterol, HDL-C, LDL-C, trigliserid ve homosistein düzeyleri her iki grupta benzer olup kardiyovasküler hastalıklar açısından risk oluşturmayacak seviyelerdeydi. Hastaların ilk vizitlerinde elde edilen brakial arter çapı ve reaktif hiperemi sonrası brakial arter çaplarındaki artış da (%8,36 ve %8,28) her iki gruba alınan hastalarda birbirine yakın olarak elde edilmiştir.

Raloksifenin lipidler üzerine olan etkisini araştırdığımız bu çalışmada, 12 aylık raloksifen kullanımı sonrasında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; raloksifen kullanan grupta total kolesterolde 12,5 mg/dl(% 6,03) lik bir azalma, kontrol grubunda ise 7,89 mg/dl (%3,83) oranında bir artış saptanmıştır. Elde ettiğimiz bu veri yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında; Saitta ve ark. yapmış olduğu çalışmada total kolesterol düzeyinin %7 oranında Raloksifen kullanımı sonrasında azaldığı gösterilmiştir (1). Wenger ve ark. yapmış olduğu çalışmada da total kolesterol seviyesinin raloksifen kullanan hastalarda azaldığı gösterilmiştir (2). Blumenthal ve ark. yapmış olduğu çalışmada total kolesterol

düzeinin raloksifen kullanımı sonunda % 8-12 oranında azaldığı gösterilmiştir (3). Ceresini ve ark.da total kolesterol düzeyinde %4 lük bir azalma göstermişlerdir (4). Bu dört çalışma da bizim sonuçlarımızla uyum göstermiştir.

HDL-C ele alındığında, 12 ay sonunda kontrol grubundaki hastalarda 2,53 mg/dl (%5,91) oranında azalma görülmüşken, raloksifen kullanan hasta grubunda ise 1,0 mg/dl (%2,27) oranında bir artış saptanmıştır. Literatürle karşılaştırıldığında, Saitta ve ark.(1), Wenger ve ark.(2) ile Blumenthal ve ark.(3) nın sonuçlarında raloksifen kullanımının HDL-C üzerine artırıcı ya da azaltıcı bir etkisi olmadığı yayınlanmıştır. Ceresini ve ark. da HDL-C düzeyinde değişiklik saptamamıştır (4). Bizim çalışmamızda HDL-C yi artmış olarak tesbit etmemiz, çalışmaya alınan hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

LDL-C kontrol grubu hastalarında 12 ay sonunda 10,0 mg/dl (%7,84) oranında artmışken, raloksifen kullanan hastalarda 12 ay sonunda 17,2 mg/dl (%10,88) oranında azalmış olarak tesbit edilmiştir. Diğer araştırmacıların çalışmalarına bakıldığında, A.Saitta ve ark. çalışmasında da raloksifen kullanan hastalarda LDL-C de %12 oranında azalma elde edilmiştir (1). Wenger ve ark. yapmış olduğu çalışmada raloksifen kullanan hastalarda, LDL-C oranında azalma bildirilmiştir (2). Blumenthal ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada raloksifen kullanan hastalarda LDL-C nin %8-12 oranında azaldığı gösterilmiştir (3). Ceresini ve ark. LDL-C değerinde %7,2 lik bir azalma göstermişlerdir (4). Her dört çalışmanın da sonuçları bizim çalışmamızda gösterdiğimiz gibi LDL-C de raloksifen kullanımının belirgin ölçüde azaltıcı etkinliğini ortaya koymuştur.

Trigliserid düzeyleri ele alındığında ise ilaç kullanmayan kontrol grubundaki hastalarda, 12 aylık takip sonucunda 0,82 mg/dl (%0,75) oranında azalma elde edilmişken; 12 ay raloksifen kullanan çalışma grubundaki hastalarda ise 0,6 mg/dl (%0,57) oranında azalma saptanmıştır. Her iki gruptaki azalma istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç literatürle karşılaştırıldığında da benzer bulgular elde edilmiştir. Saitta ve ark. (1), N.K.Wenger ve ark. (2), Blumenthal ve ark. (3) yapmış oldukları çalışmalarda raloksifen kullanımının trigliserid düzeyi üzerine belirgin bir etkisinin olmadığını ortaya koymuşlardır. Ceresini ve ark. da yapmış oldukları çalışmada trigliserid düzeyinde önemli bir değişiklik saptamamıştır (4). Tüm bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar bizim çalışmamızda elde ettiğimiz raloksifen kullanımının trigliserid düzeyi üzerine etkisiz olduğu sonucunu desteklemektedir.

Dislipideminin ateroskleoz gelişimi üzerinde önemli bir rol oynadığını bilmekteyiz. Özellikle postmenopozal dönemde HDL-C azalması, LDL-C ve trigliserid yükselmesi sonucunda kardiyovasküler hastalık riski de önemli oranda artmaktadır.

Çalışma grubumuzu oluşturan 30 hasta 12 aylık süre içerisinde raloksifen kullandıktan sonra, total kolesterol seviyesinde %6, LDL-C seviyesinde %10, trigliserid seviyesinde %0,5 azalma göstermiş ve HDL-C seviyesinde de %2 lik bir artış göstermiştir. Bu değerler ilaç kullanmayan postmenopozal hastalardan oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, (total kolesterolde %3, LDL-C de %7 lik artış, HDL-C de %5 lik azalma) lipid profilinin raloksifen tarafından olumlu yönde etkilendiği ortaya konulmuştur. Bu sonuç raloksifenle ilgili olarak yapılan bir çok çalışmada da gösterilmiştir (1-3).

Bir diğer kardiyovasküler risk faktörü olan homosistein ele alındığında, kontrol grubunu oluşturan hastalarda 12 ay sonunda 0,67 µmol/lit (%6,30) oranında artış elde edilmiştir. Raloksifen kullanan grupta ise 12 ay sonunda 0,73 µmol/lit (%6,10) oranında azalma saptanmıştır. Literatür incelendiğinde, Saitta ve ark. yapmış olduğu çalışmada homosistein düzeyinin raloksifen kullanımıyla önemli ölçüde azalmış olduğunu göstermiştir (1). Benzer şekilde Mijatović, Walsh (5-6), Blumenthal (3), N.K.Wenger (2) ve De Leo V (7) nin yapmış olduğu çalışmalarda da homosistein düzeyleri belirgin oranda azalmış olarak saptanmıştır. Yüksek homosistein düzeylerinin damar endotelini hasarlandığı ve bu nedenle de yüksek homosistein düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar açısından bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada elde ettiğimiz raloksifen kullanan gruptaki % 6 lık azalma ile kontrol grubundaki %6 lık yükselme karşılaştırıldığında, raloksifenin homosistein üzerine olan olumlu etkileriyle vasküler endotel fonksiyonları üzerinde koruyucu olduğu sonucuna varılabilir. Bizim elde ettiğimiz bu sonuç, diğer tüm araştırmacıların sonuçlarıyla uyum göstermektedir.

Bu çalışmada kardiyovasküler riskin belirlenmesinde kullanılan bir çok parametrenin ölçümünün yanısıra primer hedefimiz olan arteriyel akım ilişkili vazodilatasyonu (endotelial nitrik oksit salınımının iyi bir göstergesidir) da ölçtük (8). Çalışmamızın sonunda, ilaç kullanmayan postmenopozal hastalardan oluşan kontrol grubunda elde edilen reaktif hiperemi (RH) sonrası brakial arter çapı başlangıçta 3,63 mm iken 12 ayın sonunda 3,64 mm olarak ölçülmüştür, aradaki %0,44 lük değişim istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna karşılık raloksifen kullanan hasta grubunda başlangıçta elde edilen 3,66 mm lik brakial arter çapı 12 ayın sonunda 3,91 mm olarak bulunmuştur. Aradaki %6,90 lık değişim istatistiki olarak anlamlı bir artışın olduğunun göstergesidir. Bu bulgumuzu Saitta ve ark. nın yapmış olduğu çalışma ile karşılaştırdığımızda; raloksifen kullanan hastalarda RH sonrası brakial arter çapındaki genişlemenin bazaldeki 3,9 mm lik

değerden, tedavi sonunda 4,1 mm lik değere ulaştığı (%5,13 lük artış) görülmektedir (1). Bu değer bizim elde ettiğimiz bulgularla uyum sağlamaktadır.

Sarrel ve ark. nın yapmış olduğu çalışma incelendiğinde, raloksifenle tedavi sonrasında elde edilen RH sonrası brakial arter çapındaki artışın %8,56 oranında olduğu görülmektedir (9). Bu sonuç gerek bizim, gerekse Saitta ve ark. nın yapmış olduğu çalışma ile uyum içerisinde.

Literatürde bizim sonuçlarımızla uyum göstermeyen yayınlar da mevcuttur. Örneğin Ceresini ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada raloksifen kullanımı sonucunda brakial arter çapında reaktif hiperemiyi takiben %6,70 lik bir artış saptanırken; ilaç kullanmayan kontrol grubunda bu artış daha fazla (%10,79) olarak bulunmuştur (4). Ancak çalışmanın içeriğine bakıldığında, çalışmaya alınan hastaların ileri derecede yaşlı postmenopozal hastalar oldukları ve çalışmanın sadece 4 ay gibi kısa bir sürede yapılmış olması nedeniyle bu tür uyumsuz bir sonucun ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Yine Griffiths ve ark. yapmış oldukları çalışmada raloksifen kullanımının brakial arter üzerinde reaktif hiperemi sırasında az miktarda bir artış (%0,26) gösterdiği ve bunun istatistiki olarak anlamlı olmadığı sonucuna varmışlardır (10).

Bizim çalışmamızla uyum göstermeyen bu çalışmada incelendiğinde, hastaların 50-75 yaşları arasında ve bilinen koroner arter hastalığı öyküsü olan hastalardan oluştuğu ve tedavi süresinin sadece 8 hafta ile sınırlı olduğu görülmüştür. Çalışmalar arasındaki uyumsuzluğun hasta seçiminden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak bir SERM olan raloksifen postmenopozal dönemde hastalarda herhangi bir kardiyovasküler problem oluşmadan önce başlanırsa, bir yıl içerisinde, belirgin kardiyovasküler hastalık risk parametreleri olan LDL-C, homosistein, total kolesterol de azalmaya, HDL-C de ise artmaya yol açmaktadır.

Damar endotelinin bütünlüğünün bir göstergesi olan reaktif hiperemi sonrası brakial arter çapındaki değişim ise yine raloksifen tarafından %7 ye varan bir artış göstermektedir.

Tüm bu verilerin ışığı altında raloksifenin postmenopozal dönemde kadınlarda kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini azalttığını söyleyebiliriz ancak mevcut çalışmanın daha fazla hasta alınarak planlanması ve uygulanması sonucunda raloksifen ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki çok daha net ortaya konulabilecektir.

KAYNAKLAR

- 1- Antonino Saitta et al. Cardiovascular effects of raloxifene hydrochloride. Cardiovascular drug reviews Vol.19, No.1, Neva Pres, Branford, Connecticut.
- 2- N.K.Wenger et al. Cardiovascular effects of raloxifene :the potential for cardiovascular protection in women.Diabetes, Obesity and Metabolism, 4, 2002, 168-176.
- 3- Roger S. Blumenthal et al. Cardiovascular effects of raloxifene:the arterial and venous systems. Am Heart J 2004;147:783-9.
- 4- Graziano Ceresini et al. Effects of raloxifene on carotid blood flow resistance and endothelium dependent vasodilation in postmenopausal women. Atherosclerosis 167(2003)121-127.
- 5- Walsh BW, Paul S, Wild RA, Dean RA, Tracy RP, Cox DA, et al. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women:a randomized, controlled trial. J Clin Endocrinol Metab2000;85:214-8.
- 6- Mijatovic V, Netelenbos C, Van Der Mooren MJ, De Valk-De Roo GW, Jacobs C, Kenemans P. Randomized, double blind, placebo-controlled study of the effects of raloxifene and conjugated equine estrogen on plasma homocysteine levels in healthy postmenopausal women. Fertil Steril 1998;1085-1089.
- 7- Figtree GA, Lu YQ, et al. Raloxifene acutely relaxes rabbit coronary arteries in vitro by an estrogen receptor dependent and nitric oxide dependent mechanism. Circulation 1999;100:1095-101.
- 8- Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilation of human peripheral conduit arteries in vivo. Circulation 1995;91:1314-9.
- 9- Philip M. Sarrel et al. Raloxifene and endothelial function in healthy postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 2003;188:304-9.
- 10-Kaye A. Griffiths et al. Effects of raloxifene on endothelium dependent dilation, lipoproteins, and markers of vaskular function in postmenopausal women with coronary artery disease. Journal of Am College of Cardiology Foundation 2003 vol.42, No 4

ENDOMETRIAL RESEPTİVİTE

Endometrial Receptivity

Dr. Ümit GÖKTOLGA, Dr. Suat HAZER, Dr. Seyit Temel CEYHAN, Dr. Namık Kemal DURU,
Dr. Tansu KÜÇÜK, Dr. Cem KORKMAZ, Dr. Esat ORHON, Dr. İskender BAŞER

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

ÖZET

Amaç : İyi bir implantasyon için gerekli faktörlerin ve markırların değerlendirilmesi

Metod : Başarılı implantasyon için blastosistten salınan sinyallere yanıt olarak gelişen reseptif endometrium gerekir. Embriyodan salınan parakrin faktörlerin yanı sıra steroid hormonların etkisi ile alıcı durum gelişir. Reseptif endometriumda, embriyo yapışmasına sekonder olarak gelişen genlerin etkisi vardır. Reseptif periyotta moleküler ve morfolojik markırların etkileri belirlenmiştir. Açıklanamayan infertilite ve endometriozislielerde bu markırların miktarları farklıdır.

Sonuç : Mikroarray gibi yeni tekniklerle binlerce gen analizi yapılmaktadır ve bunlarda marker olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler : Endometrial reseptivite, implantasyon, Uterin Reseptivite Biomarkırları.

ABSTRACT

Objective : Aim of the study was to evaluate markers and factors for successful implantation

Method : For successful implantation, receptive endometrium that cosequence of the signal result from blastocyst is necessary. With the effects of Paracrine factors and steroid hormones, receptive situation is occur. On receptive Endometrium, there are effects of the genes that occur secondary to embryo attachment. Effect of molecular and morphological markers were described on receptive period. The number of these markers are different in patients with unexplained infertility and endometriosis.

Conclusion : Analysis of the thosunds could take with new techniques as Microarray and these genes can use marker.

Key Words : Endometrial receptivity, implantation, Biomarkers of the uterin receptivity.

Endometrium, siklus içerisinde kısıtlı bir zaman süreci içinde steroid hormon ve parakrin sinyallerin etkisi ile embriyonun yerleşmesi için reseptif hale gelir. Bu süreye de nidasyon veya implantasyon penceresi denir.

İmplantasyon olayı kompleks bir diyalogdur. Blastokistin implantasyonu ve endometriumun cevabında bir senkronizasyon gerekmektedir.

Endometrium ve embriyo arasındaki bu diyalogda solubl growth faktörler, hormonlar, adezyon molekülleri, ekstrasellüler matriks ve prostoglandinler rol almaktadırlar. İmplantasyon penceresi döneminde pinopod diye adlandırılan membran projeksiyonları oluşur. Pinopodlar progesteron bağımlı organellerdir, doğal siklusun 20-21. günlerinde oluşurlar. İşte bu implantasyon penceresi döneminde oluşan pinopodlardaki değişiklikleri düzenleyen bir çok faktör yukarıda saydığımız belirteçlerdir. Bu belirteçlerin implantasyon penceresi dönemindeki etkileri tam olarak anlaşılsa, açıklanamayan infertilite kavramı büyük bir ihtimalle aydınlığa kavuşmuş olacaktır. 1999'da National Institutes of Health (NIH) düzenlenen sempozyumda tanımlanan biomarkırların kullanımı ve tedavide geniş değişiklikler içeren medikal durumlar ele alınmıştır (1). Konuyu sistematik bir şekilde ele almak, karmaşık gibi görülen konuyu daha iyi anlamamıza sebep olacaktır.

Sınıflama

1. İmplantasyon
2. Endometrial reseptivite
3. Endometrial reseptivite belirteçleri

A)Hormonlar / reseptörler

- Calcitonin, (İnsülin Like Growth Factor)IGF-II
- Progesteron reseptör

B)Sitokinler, Growth Faktörler, Reseptörler

- Colony stimulating Factor (CSF)-1
- Leukemia İnhibitör Faktör (LIF)
- Heparin Binding EGF
- IL-1 sistem
- IL-10, IL-11 Reseptör

C)Hücre adezyon molekülleri

- $\alpha\beta3 / \alpha4\beta1$ integrinler
- Trophinin
- Ephrin-A sistem
- L-selectin, MAG, MUC-1

D)Desidual proteinler

- IGF-BP1, Cadherin 11

E)Transkripsiyon faktörler

- HOXA-10, HOXA-11

F)Yapısal faktörler

- Pinopodlar
- Uterin kan akımı
- Uterin kontraktile

G) Serum markırları

- Glikodelin (PP14)
- Progesteron

4) İmplantasyonun invaziv fazı

5) Endometrium reseptivite biomarkırlarının klinik kullanımı

6) İndüklenen reseptivitede embriyonun rolü

7) Yeni stratejiler

8) Araştırılacak noktalar

1)İmplantasyon

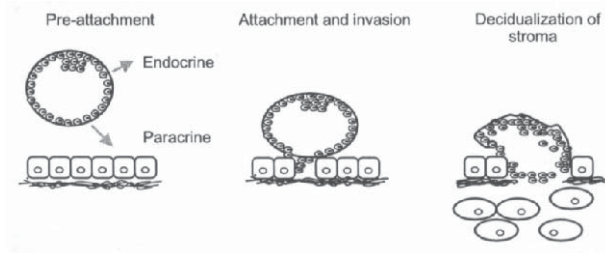
Endometrium, memelilerde ovaryan steroidlere cevap olarak gelişimsel değişikliklere uğrar (2). İmplantasyon basamaklı bir olaydır. İmplantasyonda 3 basamak vardır.

- a) **Apozisyon:** Karşılaşma
- b) **Adezyon:** Endometriuma dokunma
- c) **İnvazyon:** Endometrial stromaya giriş

Adezyon ve invazyonun olması için endometrial değişiklikler ve embriyo gelişiminin senkronize olması gerekir (3).

İmplantasyonun ilk basamağında blastokist ve endometrium arasında bir karşılaşma (apozisyon) olur. Takiben abembriyonik pol'dan endometriuma gevşekçe tutunma olur. Embriyo ve endometrium arasındaki kuvvetli bağlanmada tetikleyici faktör lokal parakrin sinyallerdir. Böylece trofektoderm hücreleri epitelyal hücreler arasına migrasyon gösterir ve basal membrana doğru yayılır (Şekil 1).

Şekil-1: Murin implantasyonun başlangıç fazı
(Best Practice & Research Cl.Obs.&Gynecology 2003)



Endometrial stromal hücreler desidualizasyona gider. Endometrium bu olaylar için hazır değilse implantasyon başarısız olur.

Endometrial Reseptivite

- Spontan sikluslarda: 16-22.günler arası
- İndüksiyon sikluslarında: 16-19.günler arasındadır.

İmplantasyon penceresi ilk kez Finn ve Martin tarafından tarif edilmiştir (4). Hem hayvan hem de insan modellerinde gösterilmiştir.

Navot ve ark.ları donör yumurta sikluslarında 15-20.günler arasında embriyo transfer başarısını göstermişlerdir (3).

Wilcox ve arkadaşları, gebeliklerin % 84'ünün luteal 8-10.günlerde olduğunu, bunun dışındaki günlerde ise düşük riskinin arttığını bulmuşlardır (5). Duc-Goiran ve ark.larına göre implantasyon zamanı ovulasyondan sonra yaklaşık 7.gün civarındadır ve 2 günden fazla da sürmemektedir (6).

Lessey ve ark.larına göre maximal endometrial reseptivite 20-22.günleri arasında olmaktadır. Peptidler ve proteinler de belirteç olarak etkilidirler. Gebeliklerde, embriyo tarafından ovulasyondan sonra 8-10.günlerde HCG sekrete edilir (7).

2)Endometrial Reseptivite

Başarılı implantasyon, embriyo kalitesi ve endometrial reseptiviteye bağlıdır. Bozulmuş uterin reseptivite başarısız ART'nin temel faktörlerindendir (8).

İmplantasyon olayı ve trofoblast invazyonunun gebelik oluşumu için majör faktör olduğu kabul edilmektedir (9).

İdeal reseptivite için bazı özellikler olmalı:

- 1) Endometrium elverişli olmalı
- 2) İmplantasyon alanına yakın olmalı
- 3) İmplantasyon penceresi süresince görülmeli
- 4) Bu süreç sonunda da kaybolmalı (10)

Estradiol, endometrial kalınlaşmaya yardım eder. Ovulasyon sonrasında da endometrium progesteron etkisi ile sekretuar forma dönüşür (11). Böylece erken blastokist yerleşmeye başlar. Bu safhada upregülasyondan sorumlu 323, down regülasyondan sorumlu 370 gen vardır. İmplantasyon için endometrial kapasiteyi belirleyen ilk basamak gelişen histolojik değişikliklerdir. Luteal faz yetmezliğini belirleyen ilk kriter endometrial zamanlama kullanımıdır.

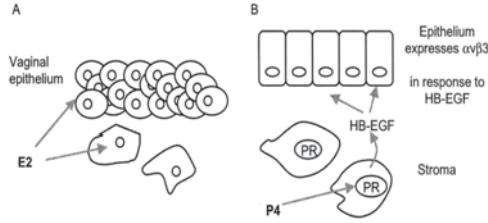
Luteal faz defekti (LFD), subfertilite ile ilgili heterojen bir durumu gösterir. Yetersiz hormon stimülasyonunun sonucu olarak oluştuğu düşünülmektedir. Bu konu hala tartışmalı olmakla infertil çiftlerin çoğunda görülebilir. Belki de tekrarlayan kayıpların yaygın sebeplerinden olabilir (12). LFD'de artmış P₄ reseptörü, azalmış, integrinler ve azalmış glikodelinler rol oynamaktadır.

Embriyo, implantasyon penceresi öncesi ve sonrası endometriuma implante olmaz. İnsanlarda LH pikinden sonraki 5-10.günler arasında **reseptif faz** vardır. Reseptif fazdaki bozukluk infertilite nedenidir. Reseptivitedeki artış endometriumun östrojen ve progesterona maruz kalmasına bağlıdır. Bu hormonlar aktivitelerini nükleer reseptörleri aracılığıyla yaparlar (ER, ER, PR, PR). LH+3 günlerinde epitelyal ve stromal hücrelerde ER ve PR subtipleri gösterilmiştir.

İmplantasyon penceresinde progesteron etkisine bağlı olmak üzere her iki reseptörler azalır. Aynı zamanda epitelyal hücreler reseptivite için önemli olan sekretuar proteinleri ve yüzeyel hücre markırlarının etkilerini gösterirler. Bazı vakalarda epitelyal hücrelerde görülen bu etkiler, stromal hücrelerdeki progesteron reseptörleri aracılığıyla olur. Kuritia ve ark.ları (13) stromadaki progesteron reseptörlerinin epitelyal proliferasyon için gerekli olduğunu göstermişlerdir.

İmplantasyon zamanında stromaya progesteron etkisi ile integrin olan V₃'ün epitelyuma etkisi gösterilmiştir. Aynı zamanda progesteron etkisi ile HB-EGF aktive olur.

Şekil-2: Reprodüktif traktta steroid aktivite modeli
(Best Practice & Research Cl.Obs.&Gynecology 2003)



Steroidler böylece direkt olarak target hücelere veya indirek olarak stromaya komşu parakrin mediatörlerle (HB-EGF) etkisini gösterir.

3)Uterin Reseptivite Biomarkırları

Reseptif endometriumun gelişmesi, östrojen etkisindeki endometriumun progesterona yanıt verecek şekilde gelişen sekretuar değişimine bağlıdır. Noyes ve ark.ları bunu endometrial biopsi ile değerlendirmişlerdir. LFD olan kadınlarda endometriumun progesterona yanıtı gecikmiş veya azalmış olarak bulunur (14).

İmmunohistokimyasal markırlar, ultrastrüktürel komponentler ve serum proteinleri uterin reseptiviteyi etkilerler. Siklusun 20-24.günlerindeki implantasyon penceresinde kalsitonin veya LIF gibi biomarkırlar yakından ilgilidir.

A- Steroid ve Peptid Hormonlar

Progesteron: Ovulasyonu takiben korpus luteum tarafından salınan majör steroid hormondur. P4, LFD tanısı için ayrıntılı olarak çalışılmıştır. Tekrarlayan gebelik kayıpları ve infertilite için bir neden olarak gösterilmektedir. Tek P4 ölçümünden ziyade ardışık iki ölçüm histolojiyi doğru olarak korele eder (15). Çok düşük P4 ölçümü eksik luteal fonksiyon tanısında klinik uygunluk göstermektedir. İmplantasyon penceresi

esnasında ER α fazlalığı non reseptif endometriumla ilişkili olarak bulunmuştur (16). P4'ün majör fonksiyonlarından biri de ER α 'yı azaltmaktır. P4'ün bir diğer fonksiyonu da PR-A / PR-B oranını değiştirmektir. Bu da ilk olarak Poli Kistik Over (PCO) 'lu hasta grubunda bulunmuştur (17). Özellikle PCO'lu hastalardaki kötü reprodüktif potansiyel, muhtemelen bu değişikliklerin sonucu olabilir denmektedir.

Kalsitonin: Hiperkalsemiye yanıt olarak tiroid parafoliküler hücelere tarafından salgılanan bir peptiddir. Kalsitonin aynı zamanda akciğer, karaciğer, barsak, SSS ve uterusda da bulunur (18).

İnsanlarda siklusun 19-22.günleri arasında maximal etki gösterir. Endometriumdan kaynaklanan parakrin faktör olarak etki gösterir. Blastosist hücelere direkt etki ederek embriyonik diferansiyasyon veya invazyonu etkiler.

%90 oranında azalmış kalsitonin m-RNA ve protein ekspresyonu implantasyonu yaklaşık %50 azaltır. Kalsitonin gen ekspresyonunun progesteron ile artırıldığı belirtilmiştir. Kalsitoninin etki gösterdiği CR1a ve CR1b reseptörleri mevcuttur (19). Pinheiro'nun 2002 yılında yaptığı bir araştırmaya göre ratlarda implantasyon hızında artışa sebep olmamaktadır (20).

B-Sitokinler / Growth Faktörler

Başarılı implantasyon için blastosist ve endometrium arasında bir iletişim (alışveriş) gerekir. Sitokinler ve growth faktörler bu etkileşimi sağlarlar. Bu maddeler hücre proliferasyonu, diferansiyasyon ve apoptozisi otokrin, parakrin ve endokrin mekanizmalarla düzenlerler (21).

Mukoza tarafından üretilen sitokinler, reseptiviteyi adezyon ve antiadezyon proteinleri aracılığıyla artırır (22).

Tablo 1 : Uterin reseptivite Belirteçleri

Belirteç	Hücre tipi	Fonksiyon
Calcitonin / IGF-II	Glanduler epitel	Emb.kalitesinde artış
P4 reseptörleri	Glanduler epitel	Reseptivite supresyonu
CSF-1/LIF/HB-EGF/IL-1	Glanduler epitel	Emb.kalitesinde artış
İntegrinler	Glanduler epitel	Hücre adezyonu
MUC-1	Glanduler epitel	Anti-adezyon
IGF-BP1	Decidua	Trofoblast invazyonu kontrolü
Cadherin	Decidua	Adezyon
Pinopodlar	Luminal epitel	Uterin sıvının azaltılması, adezyon pletformu
Glukodelin	Glanduler epitel	Immunsupresyon, fertilizasyon bloku
P4	Korpus luteum	Endometrial preparasyon

-Koloni-Stimule edici faktör (CSF-1)

Fare uterusunda gebelik esnasında belirgin oranda CSF-1 artışı vardır. Pollard ve ark.larına göre 17 estradiol ve progesteron uterin CSF-1 konsantrasyonunu düzenler (23).

Araştırmalara göre CSF genlerinde doğal mutasyon olan farelerde multipl iskelet anomalileri ve azalmış implantasyon oranı ortaya çıkarılmıştır (24). Pollard'ın 1997'de yaptığı bir diğer araştırmada CSF-1'in folliküler gelişim ve ovulasyon üzerine etkisi gösterilmiştir (25).

İnsan endometrium CSF-1 konsantrasyonu gebeliğin ilk trimestrinde 3-4 kat artmaktadır. Gebelikteki üretim CSF-1 mRNA aracılığıyla olur.

Shinetugs ve ark.larının 1999'da yaptıkları bir araştırmaya göre tekrarlayan abortusu olanlarda prekonseptiyonel CSF-1 seviyesi belirgin olarak azalmıştır. Folliküler sıvıdaki CSF-1 konsantrasyonu ovulatuar fazda en yüksektir. Böylece ovulasyon ve luteinizasyonda rol aldığı ortaya çıkmaktadır (26).

-Leukemia İnhibitör Faktör (LIF)

İnterlökin 6 ailesinden bir pleiotropik glikoproteindir. İnsanlarda sekretuar fazda predominant olarak bulunur (27).

LIF protein ve LIF mRNA proliferatif fazda çok düşük olarak saptanırlar. Sekretuar fazda luminal ve glandüler epitelde abundant olarak bulunurlar (28).

Açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda uterin konsantrasyonu oldukça düşük olarak bulunmuştur. İnfertil hastalarda LH+7, LH+10, LH+12.günlerde kontrol grubu hastalarda LIF seviyesi çok düşük olarak bulunmuştur (29).

İnfertil kadınlarda LIFR'nün solubl formu olan sgp130 azalmıştır. Bu da progesterona karşı gecikmiş bir yanıtı yansıtır (30).

LIF'in farelerde implantasyon için gerekli olduğu kanıtlanmıştır (31). Egzojen LIF, LIF -/- homozigot farelerde implantasyon defektini geri döndürebilmiştir. LIF desidualizasyon için gereklidir. İmplantasyon penceresi esnasında etkilidir (32).

LIF sekresyonu maternal seksüel hormonların yanı sıra uterin çevredeki diğer sitokinlerle düzenlenir (33-34).

LIF R oosit ve blastosiste bulunur. Preimplantasyon embriyolarda da LIF R tespit edilmiştir. Embriyo bu sitokinin ilk hedefidir (35). LIF, trofoblastik diferansiasyonun direk düzenlenmesi ile embriyonik implantasyonu düzenler (36). LIF ayrıca endometrial lökositler ve trofoblastlar arasındaki iletişimi düzenleyerek plasental villideki anjiyogenezisi kontrol eder.

LIF R pinopod formasyonu ve blastosist implantasyonunda önemli gibi gözükmektedir (37).

-Heparin Bağlayıcı Epidermal Growth Faktör (HB-EGF)

Bilindiği gibi EGF ailesinin bir üyesidir. EGF ve TGF, amphiregülin, HB-EGF, Beta cellulun gibi growth faktörler ailesinin üyesidirler (38).

EGF spesifik reseptörü Erb B vasıtasıyla etki gösterir. Erb B reseptörleri 4 tanedir. Son çalışmalara göre HB-EGF midluteal fazda yükselir, mitojenik etkisini daha çok Erb B-1 üzerinden gerçekleştirir. Endometrial matürasyonda önemli parakrin/otokrin rol oynar (39).

EGF, desidua ve plasentada lokalize olmuştur. Farelerde, HB-EGF ve diğer EGF benzeri moleküller implantasyonda önemli rol oynarlar. Mouse embriyosu HB-EGF ile endometriuma yapışır.

İnsanlarda, HB-EGF uterin reseptivite esnasında geçici olarak yükselir. Adezyon ve embryo gelişmesinde ana rol oynarlar. Luminal ve glandüler epitelde en üst seviyede etkilidir.

HB-EGF stromaya gönderdiği parakrin / otokrin sinyallerle implantasyon ve trofoblast invazyonunu artırır (40). HB-EGF apoptozisi inhibe eder (41).

HB-EGF, preeklampside son derece düşük olarak bulunmuştur (42).

HB-EGF'deki azalma, oksidatif strese karşı endotelial hücrelerdeki koruyucu etkiyi azaltmaktadır. Full pinopod gelişimi esnasında HB-EGF etkisi maximumdur. Bu da bize HB-EGF'in yapışma ve invazyon olayında önemli rol oynayabileceğini göstermektedir (43).

Lessey ve ark.larının 2002'de yaptığı bir araştırmaya göre transdermal 17 estradiol hücrelerde HB-EGF etkisini arttırmaktadır. Böylece implantasyon artışı demektir (16).

İn vitro, HB-EGF embriyo gelişimi ve kalitesini artırır (44).

İnterlökinler

Çok sayıda host cell tarafından üretilen bir polipeptiddir. İlk olarak endojen pirojen olarak tanımlanmıştır (34).

(IL-1), IL-1, IL-1'dan oluşan peptidlerdir. İnhibitörü ise IL-1 ra (reseptör antagonisti) olarak adlandırılır (45). IL-1 ve IL-1 17.5 kDa ağırlıktadır (34).

IL-1 oosit ve embriyolarda, makrofajlar tarafından endometrial stromada üretilir.

IL-1 epitelyal hücre fonksiyonunu düzenleyecek implantasyonu ve desidualizasyonu hızlandırır (46). IL-1 reseptörleri Tip I ve Tip II olmak üzere 2 subtipi içerir.

Simon ve ark. Orta ve geç sekretuar fazda IL-1 Rt1 artmış olarak bulmuşlardır.

Farelerde IL 1ra (antagonist) implantasyonu engellemede rol aldığı gösterilmiştir (47).

IL1 implantasyonda esnasında PgE2 üzerine artırıcı etki yapar. Aynı zamanda trofoblastlardan HCG salınımını da artırır.

IL1 maternal-embriyonik iletişimde birinci etkili sitokindir. IL1 r'deki defektivite veya eksiklik başarısız implantasyona yol açar (34). İnsan endometrial epitelyal hücreler ana interlökin olan IL1 ve IL1ra üretirler. Kültür mediumlarında embriyonik IL-1'in yüksek konsantrasyonu ART prosedürlerinde implantasyonla birlikte görülebilir (34).

Gonzalez ve ark.larının 2003'te yaptıkları bir araştırmaya göre endometriumda leptinin IL-1 regülasyonunda rol oynadığı bulunmuştur. IL-1 yokluğunda reseptivite belirteci olarak tetikleyici etkiyi leptin oynamaktadır (48).

IL 1 stroma hücre büyümesini inhibe eder. Blastosistlerin fibronektine yapışmasını inhibe eder (49). IL 1 ve IL 1'nin erken embriyoya toksik olduğu belirtilmiştir.

IL 1 ile IL1 ra oranı embriyo implantasyonunu artırır (34, 50).

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan grupta IL-1 artışı izlenmiştir (51).

Yükselmiş IL-1 seviyeleri kronik inflamasyonun sonucu olarak bu tip etki yapabilir (51). Yani IL-1 / IL 1ra uygun oranda ise embriyo implantasyonu artar (50).

IL 11, implantasyon ve desidualizasyon için önemlidir. IL 10, T helper type 2 hücre aracılığıyla desidual dokuda etki eder. Maternal immun sistemde fetusa karşı gelişen cevapta parakrin mediatör olarak etkir (52).

-Glikodelin

Uterin reseptivitenin başlangıç fazında etkili olmayıp gebelik oluşuktan sonra esas aktivitesini gösterir. LPD'li hastalarda serum glikodelin seviyesi azalmış olarak bulunur.

Rekürren gebelik kayıplarında da seviyesi azalmıştır.

-Glikoprotein Osteopontin (OPN)

Proteinlerin büyük bir kısmını kaplayan RGD-içeren proteindir. V3 ve CD44 olmak üzere 2 yüzeyel reseptöre bağlanır (53).

Luminal endometrial epitelyumda lokalizedir ve miksekretuar fazda etkilidir. OPN regülasyonu progesteron ile düzenlenir (54).

Endometrium ve embriyo arasında köprü görevi gören "sandwich ligand" olarak görev alır. Ayrıca immun reaksiyona karşı kompleman fixasyon önlenmesini sağlar.

C-HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Müsinler ve integrinler hücre adezyon molekülleridir. Bu adezyon molekülleri uterin mukozaya blastosist yapışmasına etki ederler (21).

Müsinler, luminal ve glandüler yüzeyleri örten büyük

glikoproteinlerdir. LPD ve açıklanamayan infertiliteyi tespit yarayan belirteçlerden biri olarak kabul edilebilir.

MUC 1, prematür adezyonun veya ektopik adezyonun engellenmesi şeklinde etki eder. Blastosist ve progesteron MUC 1 seviyesini artırır. MUC 1, endometrium non-reseptif ise implantasyonu engeller. Rodentlerde ve primatlarda implantasyon zamanında ortadan kalkar. Müsinler, hücre-hücre ve hücre-extrasellüler matrix adezyonunu bozabilir (34). Enzimatik aktivitelere karşı hücre yüzey rezistansını sağlar.

İntegrinler

İntegrinler endometrium üzerine etkisi yaygın olarak çalışılmış olan hücre adezyon molekülleridir. ve integrinler kollajen, laminin ve fibronektin gibi ECM ligandların reseptörü olarak hizmet eder. Aynı zamanda osteopontin gibi solubl ligandlara da yardımcıdır. 4 ve 3 gibi bazı integrinler siklus boyunca stroma ve epitelde siklik değişiklikler gösterir.

Endometrial epitelyal hücrelerde 3 tane integrin bulunmuştur: 21, 31 ve 64. Endometrial stromada da 3 tane integrin bulunmuştur. 11, 31 ve V3 (55). 3 integrinlerin LFD, endometriozis, hidrosalpinx, açıklanamayan infertilite gibi durumlarda da eksiklikleri saptanmıştır (56).

V₃ integrini implantasyon penceresi esnasında insan endometriumunda yüksek oranda etkilidir (57). İnfertil hastalarda endometrial V₃ integrin etkisinde belirgin bir azalma vardır (58).

İmplantasyon penceresinde , artar, 4 azalır.(Normal periyotta). Bu araştırmalar integrinlerin endometrium reseptivitesinde etkili olduğu sonucunu göstermiştir.

Fibronektin: Matrix metalloproteinaz etkisini artırır. V₃ MMP₂'yi bağlanarak aktive eder. MMP-2 invaziv hücre kolumnasında aktiftir.

MMP-9: Plasental invazyondan sorumludur.

Trophinin: Farelerde tanımlanan en güncel hücre adezyon molekülleridir. Embryo ve trofoblast ilişkisinde rol oynar.

Cadherin-11: CAMs ailesinin üyesidir. Desidua epitelinde siklus bağımlı etki yapar. Aynı zamanda trofoblastlara da etki ederek endometrial embriyonik iletişimde rol oynar.

CD62L (L-selectin): Endometriuma lökosit bağlanmasını sağlayan adezyon reseptörleri ailesinin üyesidir. Bu bağlanma protein-karbonhidrat etkileşimi ile oluşur. Son zamanlarda hatching sonrası Zona pellucida ile trofoblast arasındaki ilişkiyi de düzenlediği belirtilmiştir.

3 integrin eksikliği muhtemelen histolojik gecikme ile beraber olmasına rağmen bazı açıklanamayan infertilite durumlarında geçici bir durumda olabilir. Ardışık biopsilerde (aynı siklusta orta ve geç luteal fazda) bu durum ortaya konabilir.

Hidrosalpinxli hastalarda operasyon sonrası implantasyon penceresinde 3 integrin etkisi artmıştır. Böylelikle IVF başarısı yükselmiştir. 3 integrinin implantasyon penceresinde etkili olduğu ve endometrial matürasyonu sağladığı oldukça açıktır (56).

Normal fertil kadınlarda implantasyon zamanında 3 integrin, epitelyumda artar. Açıklanamayan infertilite, endometriozis ve hidrosalpinx gibi durumlarda siklusun 20. gününde 3 artışında bozukluk olur. Progesterona cevapta nedeni bilinmeyen değişiklikler sonucu histolojik gecikme olur.

Ephrinler: Hücre ilerlemesi ve angiogeneze yardımcıdırlar. Tip A ve Tip B olmak üzere 2 subtipte ayrılır. Bunlarda Eph-reseptörler: A ve B'ye bağlanarak etki gösterir.

Ephrin-A sistemi endometriumun luminal yüzeyine implantasyon zamanında blastosist yüzeyine etki eder.

D) Desidual Proteinler

IGF-BP1: Endometrial hücrelerde IGF aktivitesini düzenleyerek implantasyon olayını etkiler (59). IGF ailesi ve onları bağlayan proteinlerin endometrial growth, diferansiasyon, angiogenezis ve apoptozise katıldığı sanılmaktadır (60).

Embriyonik stimulusa bağlı olmak üzere stromal fibroblastların desidual hücrelere diferansiasyonu, trofoblast invazyonu IGFBP-1'in etkisine bağlıdır. Lirch ve ark.larına göre 2002- LH pikinden 10 gün sonra IGFBP-1'in intrauterin sekresyonu implantasyon penceresi esnasında oluşmaktadır. IGF-BP maternal desidua tarafından sentezlenir (61).

E) Transkripsiyon faktörleri

HOXA genleri: Segmental gelişimde önemlidir ve özellikle de miksekretuar fazda özel olarak etkilidir. İmplantasyondaki önemli faktörlerin düzenlenmesini sağlayan genlerdir.

HOXA-10 ve HOXA-11 (Homeobox genler) nüklear transkripsiyon faktörleridir. HOXA-10 gebeliğin 2. gününden itibaren normal implantasyon ve desidualizasyon için gereklidir.

HOXA-10 ve HOXA-11 menstrüel siklus boyunca insan uterus gland ve stromasında etkisini gösterirler (62). Bu genlerin etkisi ile insan endometriumunun büyümesi ve gelişmesi düzenlenir. Özellikle midsekretuar fazda belirgin olarak artışı olur. HOXA-10 eksikliği olan farelerde progesterona karşı stromal hücrelerde cevapsızlık vardır.

Endometriozisli kadınlarda implantasyon penceresi başlangıcında 11 mRNA seviyelerindeki eksiklik infertiliteden sorumlu mekanizma olabilir (62). Tüm bu çalışmalara göre bu genler yeterli endometrial reseptivite ve normal implantasyon için gereklidir.

F) YAPISAL FAKTÖRLER

-Pinopodlar: Endometriumda apikal yüzeydeki stoplazmik çıkıntılardır.. Scanning E-M ile görülebilirler. Reseptif fazın başında görülürler (63). Siklusun 19. günü civarında görülür ve yaklaşık 2 gün civarında persiste olur. Yalnız 48 saat üzerinde fikir birliği tam olarak yoktur.

Pinopodlar progesteron bağımlı yapılardır. Progesterona yanıt olarak yeterli endometrial matürasyonu sağlar.

Pinopodlar, blastokistleri siliaların süpürücü etkisinden korur (64). Bir de embriyonun üzerini kuşatarak antiadezyon moleküllerine karşı (MUC 1) koruyucu olarak görev alır. Adams ve ark.ları pinopodları uterodom olarak adlandırmışlardır.

Egzojen östrojen+progesteron sikluslarında progesteron günlerinden 6-8. günler arasında görülür (65).

Pinopodların oluşması ve kaybolması serum progesteron konsantrasyonu ve progesteron reseptör B azalması ile ilgilidir (66).

-Uterin Kontraktilite: Hayvan çalışmalarına göre artmış kontraktilite implantasyonu azaltır. Lesney ve ark.ları kolay transferlerde verilen mediumun hareket göstermediğini, zor transferlerde ise fallop tüplerine doğru hareket ettiğini göstermişlerdir.

Dopler USG ile uterin kan akımı: Dopler USG ile endometrial kan akımı ölçülmesi reseptivite değerlendirmesinde kullanılmaktadır. TV puls dopler USG uterin sirkülasyonu değerlendiren non invaziv methodur. Bazı çalışmalarda menstrüel siklusta implantasyon esnasında puls dopler USG ile uterus ve overlerdeki kan akım değişiklikleri gösterilmiştir.

4) İMPLANTASYONUN İNVAZİV FAZI

Maternal endometriumda trofoblast invazyonu hücreler ve extracellüler matrix (ECM) arasında etkileşim gerektirir. Hücre adezyon molekülleri ve ECM yıkım ürünü MMP implantasyon esnasında kompleks interaktif yolağı başlatır (67).

Trofoblast invazyonu aktif enzimatik olaydır. Sitokinler ve growth faktörler human sitotrofoblastik hücrelerle (CTB) MMP üretimini etkiler. MMP-2 ve MMP-9 sitotrofoblastik hücreler tarafından salgılanır.

IL-1 trofoblastta MMP-2 ve MMP-9'u artırır. Böylece maternal endometriumda invazyon gösterir (68). MMP'nin enzimatik etkisi CTB'nin invaziv yeteneği için esastır. Böylece implantasyonun invaziv fazı düzenlenir (69).

5)ENDOMETRİAL RESEPTİVİTE BELİRTEÇLERİNİN KLİNİK KULLANIMI

Pinopodlar, ovaryan stimulasyon protokollerinde yaygın olarak incelenmişlerdir. LFD, yetersiz progesteron veya ovaryan steroidlere karşı azalmış yanıt nedeniyle infertilite nedeni olarak kabul edilmektedir. LFD'nin tekrarlayan gebelik kayıpları ve açıklanamayan infertiliteye yol açtığı bilinmektedir.

Endometrium gelişimi ve embryo arasında senkronizasyon olmadığı için implantasyon başarısızlığı olmaktadır. Mucin epitop, prolaktin, glycodelin LFD için kullanılmaktadır.

İmplantasyon penceresi esnasında progesteron reseptörlerinde azalma meydana gelmektedir. LFD'de epitelyal progesteron etkisi artmaktadır. Progesteron reseptörlerindeki bu artış V3 integrin gibi markırların azalması ile olmaktadır (55).

11, 41 ve V'un endometrial zamanlamaya alternatif olarak etkisi araştırılmaktadır. V3'ün uterin reseptiviteyi değerlendirmede faydası vardır.

Endometriozis, hidrosalpinx, PCOS'da oluşan endometrium defektinde müsinler, endometrial bleeding-associated faktör (ebaf / LEFTY-A), PP14, LIF, HOXA-10 gibi belirteçler çalışılmıştır.

6)İNDÜKLENEN RESEPTİVİTEDE EMBRİYONUN ROLÜ

Rodent ve primatlarda embriyodan gelen sinyallerle endometrium reseptivitesi etkilendir. Preimplantasyon öncesi embriyodan sekrete edilen solubl faktörler, yapışma yerindeki ödem ve değişikliklerden sorumludur (70). En iyi çalışılan koryonik gonadotropinin overler üzerine anti-luteolitik etkisi bilinmektedir. Koriyonik gonadotropine yanıt progesteron

bağımlıdır. CG etkisi ile glycodelin sekresyon artışı olur. Aynı zamanda -SMA'nin stromal hücrelerde sentezi de arttırılır. VEGF ve MMP-9 sekresyonunda dakikalar içinde artış olur.

IGFBP-1 sekresyonu da stromal hücre desidualizasyonun belirteci olarak artmıştır. Bu hızlı artış endometriuma direkt etkiyi gösterir. Embriyodan salınan IL-1 aracılığıyla endometrium epitelyumunda integrin 3 artışı olur (71). Benzer şekilde glikoprotein (MUC1) de aynı şekilde artar.

İnvitro şartlarda embriyo yapıştıktan sonra embriyonun altındaki epitelyal hücrelerde MUC-1 azalır . Bu lokal etki glikokalixin enzimatik etkisi ile olur. Shiotani'ye göre endometrium reseptivitesi 5.günde daha iyi olmaktadır (72).

7)YENİ STRATEJİLER

İmplantasyon başarısızlığı multifaktöriyel orijinlidir. Problem henüz tam olarak açıklanamamıştır. Mikroarray DNA chip teknolojisi ile endometrial dokuda anahtar rol oynayan kofaktörler bulunabilecektir. Farelerde LIF, HOXA-10 ve IL-11 gibi genlerin etkisi tanımlanmıştır (73-75). İnsanlarda progesteron reseptörlerinin dışında henüz başka genlerin implantasyonda gerekli olduğu kanıtlanmamıştır. İnfertil hastalarda bu durum ayrıntılı olarak araştırılmaktadır.

8)ARAŞTIRILACAK NOKTALAR

-Ovum donasyonu kullanılarak yapılan çalışmalarda implantasyon başarısızlığında reseptivite ve embriyonun kalitesinin incelenmesine ihtiyaç vardır.

-İyi bir implantasyon için endometriumdaki genlerin ayırt edilmesi gerekir.

-Subfertil hastalarda altta yatan moleküllerin eksiklerin saptanması için diagnostik metodlar geliştirilmeli.

KAYNAKLAR

1. NIH/FDA. Biomarkers and Surrogate Endpoints: Advancing Clinical Research and Applications. Bethesda, MD: National Institutes of Health, April 1999.
2. Anderson DL, Hodgen GD. F.Uterine receptivity in the primate. Prog Clin Biol Res 1989; 294:389-99.
3. Navot D, Scott RT. The window of embryo transfer and the efficiency of human conception in vitro Fertil Steril 1991; 55:114-18.
4. Finn CA, Martin L. The control of implantation. J Reprod Fertil 1974; 39:195-206.
5. Wilcox AJ, Baird DD. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. N.Engl.J.Med. 1999; 340:1796-9.
6. Duc-Goiran P, Mignot TM, Bourgeois C, Ferre F., Embryo-maternal interactions at the implantation site: a delicate equilibrium. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1999 Mar;83(1):85-100.
7. Lessey BA Endometrial receptivity and the window of implantation. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2000 Oct;14(5):775-88.
8. Edwards RG Clinical approaches to increasing uterine receptivity during human implantation..Hum Reprod. 1995 Dec;10 Suppl 2:60-6.
9. Herrier A, Von Rango U, Beier HM. Embryo-maternal signalling: how the embryo starts talking to its mother to accomplish implantation. Reprod Biomed Online. 2003 Mar;6(2):244-56.
10. Zhu LJ, Bagchi MK&Bagchi IC. Attenuation of calcitonin gene expression in pregnant rat uterus leads to a block in embryonic implantation. Endocrinolog 1998; 139:330-339.
11. Brenner RM, Estrogen and progestin receptors in the reproductive tract of male and female primates. Biol. Reprod. 1990; 442:11-19.

12. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril* 1996; 66:24-9
13. Kuritja T, Lee KJ. Paracrine regulation of epithelial progesterone receptor by estradiol in the Mouse female reproductive tract. *Biology of Repr.* 2000; 62:821-830.
14. Noyes RW. Dating the endometrial biopsy. *Am J Obstet Gynecol.* 1975 May;122(2):262-3.
15. Murray MJ, Meyer WR. Endometrial dating revisited. *Fertil Steril* 2002; 76:567
16. Lessey BA, Apparao KBC. Endometrial estrogen receptor- expression in increased in women with defects in uterine receptivity. *J.Soc.Gynecol.Invest.*2002; 9 (Suppl.1): 226 A(abstr.496)
17. Gregory CW, Wilson EM. Steroid receptor coactivator expression throughout the menstrual cycle in normal and abnormal endometrium. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2002; 87:2960-6.
18. Ding YQ, Zhu LJ, Bagchi MK, Bagchi IC. Progesterone stimulates calcitonin gene expression in the uterus during implantation. *Endocrinology.* 1994 Nov;135(5):2265-74.
19. Findlay DM, Houssami S, Ikegame M, Rakopoulos M, Moseley JM, Sexton PM. Heterogeneity of the calcitonin receptor: functional aspects in osteoclasts and other sites. : *J Nutr.* 1995 Jul;125(7 Suppl):2009S-2014S.
20. Pinheiro OL (2002) Ensaios com a finalidade de otimizar as taxas de implantac ¢o embrionria: modelo humano (2-adrenalgicos) e modelo animal (calcitonina). PhD Thesis, UNESP, Brazil.
21. Giudice LC, Irwin JC. Roles of the insulinlike growth factor family in nonpregnant human endometrium and at the decidual: trophoblast interface. *Semin Reprod Endocrinol.* 1999;17(1):13-21. Review.
22. Simon C, Martin JC, Pellicer A. Paracrine regulators of implantation. : *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000 Oct;14(5):815-26
23. Pollard JW, Bartocci A, Arceci R, Orlofsky A, Ladner MB, Stanley ER. Apparent role of the macrophage growth factor, CSF-1, in placental development. *Nature.* 1987 Dec 3-9 330 (6147) : 484-6.
24. Pollard JW, Hunt JS, Wiktor-Jedrzejczak W, Stanley ER. A pregnancy defect in the osteopetrotic (op/op) mouse demonstrates the requirement for CSF-1 in female fertility. *Dev Biol.* 1991 Nov;148(1):273-83.
25. Pollard JW, Dominguez MG, Mocci S, Cohen PE, Stanley ER. Effect of the colony-stimulating factor-1 null mutation, osteopetrotic (csfm(op)), on the distribution of macrophages in the male mouse reproductive tract. *Biol Reprod.* 1997 May;56(5):1290-300.
26. Shinetugs B, Runesson E, Bonello NP, Brannstrom M, Norman RJ. Colony stimulating factor-1 concentrations in blood and follicular fluid during the human menstrual cycle and ovarian stimulation: possible role in the ovulatory process. : *Hum Reprod.* 1999 May;14(5):1302-6.
27. Senturk LM, Arici A. Leukemia inhibitory factor in human reproduction. *Am J Reprod Immunol.* 1998 Feb;39(2):144-51. Review.
28. Cullinan EB, Abbondanzo SJ, Anderson PS, Pollard JW, Lessey BA, Stewart CL. Leukemia inhibitory factor (LIF) and LIF receptor expression in human endometrium suggests a potential autocrine/paracrine function in regulating embryo implantation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 Apr 2;93(7):3115-20.
29. Laird SM, Tuckerman EM, Dalton CF, Dunphy BC, Li TC, Zhang X. The production of leukaemia inhibitory factor by human endometrium: presence in uterine flushings and production by cells in culture. *Hum Reprod.* 1997 Mar;12(3):569-74.
30. Sherwin TR, Smith SK. Soluble gp 130 is up-regulated in the implantation window and shows altered secretion in patients with primary unexplained infertility. *Journal of Clinical Endocrinology and Met.* 2002. 87:3953-60.
31. Stewart CL. Leukemia inhibitory factor and the regulation of preimplantation development of the mammalian embryo. *Mol Reprod Dev.* 1994 39, 233238.
32. Kojima K, Kanzaki H. Expression of LIF in human endometrium and placenta. *Biol. Reprod.* 1994; 50:882-7.
33. Uzumcu M, Coskun S, Jaroudi K, Hollanders JM. Effect of human chorionic gonadotropin on cytokine production from human endometrial cells in vitro. *Am J Reprod Immunol.* 1998 Aug;40(2):83-8.
34. Lindhard A, Bentin-Ley U, Ravn V, Islin H, Hviid T, Rex S, Bangsbo S, Sorensen S. Biochemical evaluation of endometrial function at the time of implantation. *Fertil Steril.* 2002 Aug;78(2):221-33. Review.
35. Van Eijk MJ, Mandelbaum J, Salat-Baroux J, Belaisch-Allart J, Plachot M, Junca AM, Mummery CL. Expression of leukaemia inhibitory factor receptor subunits LIFR beta and gp130 in human oocytes and preimplantation embryos. *Mol Hum Reprod.* 1996 May;2(5):355-60.
36. Lass A, Weiser W, Munafo A, Loumaye E. Leukemia inhibitory factor in human reproduction. *Fertil Steril.* 2001 Dec;76(6):1091-6. Review.
37. Aghajanova L, Stavreus-Evers A, Nikas Y, Hovatta O, Landgren BM. Coexpression of pinopodes and leukemia inhibitory factor, as well as its receptor, in human endometrium. *Fertil Steril.* 2003 Mar;79 Suppl 1:808-14.
38. Higashiyama S, Abraham JA. A heparin-binding growth factor secreted by macrophage-like cells that is epidermal growth factor. *Science* 1991; 251:936-9.
39. Chobotoka K, Muchmore ME. The mitogenic potential of heparin-binding epidermal growth factor. *J.Clin.Endocrinology Metab.* 2002; 87:5769-77.
40. Leach RE, Khalifa R, Ramirez ND, Das SK, Wang J, Dey SK, Romero R, Armant DR. Multiple roles for heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor are suggested by its cell-specific expression during the human endometrial cycle and early placentalation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Sep;84(9):3355-63.
41. Michalsky MP, Kuhn A, Mehta V, Besner GE. Heparin-binding EGF-like growth factor decreases apoptosis in intestinal epithelial cells in vitro. *J Pediatr Surg.* 2001 Aug;36(8):1130-5.
42. Leach RE, Romero R, Kim YM, Chaiworapongsa T, Kilburn B, Das SK, Dey SK, Johnson A, Qureshi F, Jacques S, Armant DR. Pre-eclampsia and expression of heparin-binding EGF-like growth factor. *Lancet.* 2002 Oct 19;360(9341):1215-9.
43. Stavreus-Evers A, Aghajanova L, Brismar H, Eriksson H, Landgren BM, Hovatta O. Co-existence of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and pinopodes in human endometrium at the time of implantation. *Mol Hum Reprod.* 2002 Aug;8(8):765-9.

44. Sargent IL, Martin KL. The use of recombinant growth factors. *Human Repr.* 1998; 13(Suppl.) 239-48.
45. Dinarello CA. The biology of interleukin-1 *Chem. Imm.* 1992; 51:1-32.
46. Simon C, Gimeno MJ. Embryonic regulation of integrins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82:2607-16.
47. Simon C, Frances A. Embryonic implantation in mice is blocked by IL-1 receptor ant. *Endocrinology* 1994; 134:521-8.
48. Gonzalez RR, Leary K, Petrozza JC, Leavis PC. Leptin regulation of the interleukin-1 system in human endometrial cells. *Mol Hum Reprod.* 2003 Mar;9(3):151-8
49. Van Le L, Oh ST. IL-1 inhibits growth of normal human endometrial stromal cells. *Obstet. Gynecol.* 1992; 80:405-9.
50. Huang HY, Wen Y, Kruessel JS, Raga F, Soong YK, Polan ML. Interleukin (IL)-1 β regulation of IL-1 β and IL-1 receptor antagonist expression in cultured human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3):1387-93.
51. Inagaki N, Stern C, McBain J, Lopata A, Kornman L, Wilkinson D. Analysis of intra-uterine cytokine concentration and matrix-metalloproteinase activity in women with recurrent failed embryo transfer. *Hum Reprod.* 2003 Mar;18(3):608-15.
52. Vigano P, Somigliana E. Expression of IL-10 and its receptor *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87:5730-6.
53. Jain A, Karadağ A. Three SIBLING's integrin-binding ligand *J. Biol. Chem.* 2002; 277:13700-8.
54. Johnson GA, Spencer TE. Progesterone modulation of osteopontin *Biol. Reprod.* 2000; 62:1315-21.
55. Lessey BA. Endom. progesterone receptors and markers. *Fertil-Steril* 1996; 65:477-83.
56. Meyer WR, Hydrosalpings adversely affects markers of end. receptivity. *Hum. Rep.* 1997; 12:1393-98.
57. Illera MJ, Lorenzo PL, Gui YT, Beyler SA, Apparao KB & Lessey BA. A role for α v β 3 integrin during implantation in the rabbit model. *Biol Repod.* 2003 68, 766771.
58. Tei C, Maruyama T, Kuji N, Miyazaki T, Mikami M, Yoshimura Y. Reduced expression of α v β 3 integrin in the endometrium of unexplained infertility patients with recurrent IVF-ET failures: improvement by danazol treatment *J Assist Reprod Genet.* 2003 Jan;20(1):13-20.
59. Seier JV, Chwalisz K, Louw J, van der Horst G, de Kock M, du Toit D & Laubscher JA. Endometrial function in vervet monkeys (*Cercopithecus aethiops*): morphology, β 3 integrin and insuline-like growth factor binding protein-1 expression during the menstrual cycle and pregnancy in the normal and disrupted endometrium. *J Med Primatol*, 2002 31, 330339.
60. Fazleabas AT, Kim JJ, Srinivasan S, Donnelly KM, Brudney A, Jaffe RC. Implantation in the baboon: endometrial responses. *Semin Reprod Endocrinol.* 1999;17(3):257-65. Review.
61. Licht P, Russu V, Lehmeyer S, Moll J, Siebzehnubel E & Wildt L (2002) Intrauterine microdialysis reveals cycle-dependent regulation of endometrial insuline-like growth factor binding protein-1 secretion by human chorionic gonadotrophin. *Fertil Steril*, 78, 252258.
62. Kardana A, Olive D, Arici A. HOX gene expression is altered in the endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 1999 May;14(5):1328-31.
63. Nihlas G. Surface morphology of human endometrium, basic and clinical aspects. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2000; 900:316-324.
64. Stavreus-Evers A, Masironi B, Landgren BM, Holmgren A, Eriksson H, Sahlin L. Immunohistochemical localization of glutaredoxin and thioredoxin in human endometrium: a possible association with pinopodes. *Mol Hum Reprod.* 2002 Jun;8(6):546-51.
65. Nikas G, Aghajanova L. Endometrial pinopodes: some more understanding on human implantation? *Reprod Biomed Online.* 2002;4 Suppl 3:18-23.
66. Nardo LG, Sabatini L, Rai R, Nardo F. Pinopode expression during human implantation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 Mar 10;101(2):104-8. Review.
67. Kim CH, Chae HD, Cheon YP, Kang BM, Chang YS, Mok JE. The effect of epidermal growth factor on the preimplantation development, implantation and its receptor expression in mouse embryos. *J Obstet Gynaecol Res.* 1999 Apr;25(2):87-93.
68. Karmakar S & Das C. Regulation of trophoblast invasion by IL-1 β and TGF- β 1. *Am J Reprod Immunol*, 2002. 48, 210219.
69. Bischof, Meisser and Campana, 2002. P. Bischof, A. Meisser and A. Campana, Control of MMP-9 expression at the maternal-fetal interface. *J Reprod Immunol* 55 (2002), pp. 3-10.
70. Sharkey AM. Stage specific expression of cytokine. *Biology of Repr.* 1995; 53:974-81.
71. Simon C, Gimeno MJ. Embryonic regulation of integrins. *J. Of Clin. Endoc.* 1997; 82:2607-2626
72. Shiotani M, Noda Y & Mori T. Embryo-dependent induction of uterine receptivity assessed by an in vitro model in implantation in mice. *Biology of Reproduction.* 1993; 49:794-801.
73. Taylor HS, Van den Heuvel GB & Igarashi P. A conserved Hox axis in the mouse and human female reproductive system: late establishment and persistent adult expression of the Hoxa cluster genes. *Biol Reprod.* 1997 57, 13381345.
74. Taylor HS, Arici A, Olive D & Igarashi P. HOXA 10 is expressed in response to sex steroids at the time of implantation in the human endometrium. *J Clin Invest.* 1998 101, 13791384.
75. Taylor HS, Igarashi P, Olive DL & Arici A. Sex steroids mediate HOXA11 expression in the human peri-implantation endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999a 84, 11291135.

SPONTAN VE MÜDAHALELİ GEBELİK KAYIPLARI: GATA SONUÇLARI

Spontaneous and Induced Abortions in Gulhane Military Medical Academy

Dr.S.Temel CEYHAN, Dr.İskender BAŞER, Dr.Ali ERGÜN, Dr.Sadettin GÜNGÖR, Dr.Ümit GÖKTOLGA, Dr.Ulaş FİDAN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve doğum AD.

ÖZET

Amaç: 20. gestasyonel haftadan önce oluşan gebelik kayıpları abortus olarak adlandırılmaktadır. Kliniğimizin abortus olgularını değerlendirmek ve literatürle karşılaştırmak.

Materyal ve Metod: 01.01.1998-01.01.2006 yılları arasında merkezimizde meydana gelmiş abortus olgularını değerlendirdik.

Bulgular: 194 olgu abortus olarak tanı almıştır. 92 olgu geç abort iken, 102 olgu erken abortustur. geç abortuslardan 40 'ı spontan 52'si müdahaleli abortustur. Geç abortuslarda prenatal tanıda en sık santral sinir sistemi anomalileri karşımıza çıkarken (%30), takiben gastrointestinal sistem anomalisi(%24), kardiyovasküler sistem anomalisi(%20) ve multisistemik anomaliler izlenmiştir. Tüm olgularda abortus sonrası patolojik incelemelerde tanılar doğrulanmıştır. Erken abortusların 84'ü fetal kayıp nedeniyle sonlandırılırken, 15 olguda multisistemik anomaliler saptanmış, 3 tanesinde ise koryonik villus biopsisi ile saptanan anomaliler nedeniyle abortus gerçekleştirilmiştir.

Sonuç: Erken abortus haftalarında daha çok vakum aspirasyon yöntemi ile sonlandırma önerilirken, geç abortus döneminde ise medikal yöntemler tercih edilmelidir. Özellikle tekrarlayan gebelik kayıpları öyküsü ile gelen kadınlarda detaylı bir öykü ve sistemik muayene ile etyolojiye yönelilmeli, ayrıca gerekli olan laboratuvar incelemeleri belirli bir sistematik içerisinde değerlendirilerek tedaviye gidilmelidir.

Anahtar Kelime: abartus, fetal kayıp, tekrarlayan gebelik kayıp

ABSTRACT

Objectives: The pregnancy loss before 20. gestational week are called abortus. To examine and compare with literature our clinics abortus cases.

Materials and Methods: We examined the abortions in our center between the dates 01.01.1998-01.01.2006.

Results: 194 case is defined as abortus. 92 cases are late abort,102 cases are early abortus.40 of the late's is spontaneous abortus, 52 of them interventioned abortus. In prenatal diagnosis late abortus seems the most with central nervous systems anomalies, following this gastrointestinal, cardiovascular and multisystemic anomalies. With pathological researchs after abortions, in all cases the diagnoses are corrected. 84 of early abortions are lost because of fetal demise, in 15 cases multisystemic anomalies are found, in 3 of them abortions because of anomalies which are ascertained by chorionic villus sampling.

Conclusion: In early abortus weeks vacuum aspiration is advised to end the pregnancy, in late abortus medical techniques are preferred. Especially to the women has a recurrent pregnancy loss story, detailed physical examine ,story and laboratory searchs have to be maden.

Keywords: Abortus, fetal demise, recurrent pregnancy loss.

GİRİŞ:Fetusun dış ortamda varlığını sürdürebilecek olgunluğa ulaşmadan gerçekleşen gebelik kayıpları abortus olarak tanımlanmaktadır. Genetik nedenlerle embriyonun hiç gelişmediği gebeliğin çok erken safhalarından, embriyofetal herhangi bir patolojinin olmadığı ama servikal yetmezlik nedeniyle kaybedilen veya saptanan bir morfoljik ve/veya prenatal tanı ile ortaya konulan bir bozukluk nedeniyle müdahale ile sonlandırılan birinci veya ikinci trimester gebeliklerine kadar geniş bir yelpazede birçok gebelik kaybı bu konunun ilgi alanına girmektedir. 20. gestasyonel haftadan önce meydana gelen gebelik kayıpları abortus olarak tanımlanır. 0-12 hafta arası erken abortus iken, 12-20. haftalar geç abortus olarak adlandırılır. Erken abortuslar genelde spontan abortus olarak karşımıza

çıkarken, geç abortus olguları ise tanı konulan herhangi bir etyolojik faktöre bağlı olarak yapılan müdahaleli abortuslardır(1). Gebelik kayıplarında etyolojik faktörler anatomik, immünolojik, genetik ve hormonal nedenli olabilmektedir(1). Gebelik kayıplarının büyük bir kısmında kromozomal anomaliler sorumludur. En sık görülen ise trizomiler, ikinci sırada monozomilerdir(1). Müdahale ile sonlandırılan gebeliklerin çoğunluğunda tanı santral sinir sistemi ile ilgili görülen morfolojik anomalilerdir. Erken gebelik kayıplarında, en sık görülen semptom vajinal kanamadır. Ayırıcı tanıda birçok faktör göz önünde bulundurulmalıdır.(Tablo-1) Biz kliniğimizde 7 yıllık bir peryotta, spontan ve müdahaleli gebelik kayıplarını inceledik ve almış olduğumuz sonuçları burada inceledik.

Tablo.1 ilk trimester vajinal kanamada ayırıcı tanı

Normal gebelikte idiyopatik kanama Spontan abortus Subkoryonik hemoraji Ektopik gebelik Molar gebelik Servikal anomaliler (Polip, malignensi, travma...vs)
--

BULGULAR

7 yıllık dönemde (1998-2005) 194 olgu abortus tanısı almıştır. Bunlardan 92'si 12-20 hafta arası geç abortus, 102'si ise erken abortustur. Geç abortusların, 40'ı spontan, 52'si müdahaleli abortustur. Bu hastaların prenatal tanısı, 15'inde(%30) santral sinir sistemi anomalisi (meningosel, meningomyelosel, akrania, ventrikülomegali), 12'sinde (%24) majör gastrointestinal sistem anomalisi (karın ön duvarı defekti), 10'unda (%20) kardiyovasküler sistem anomalisi, geriye kalan 15 olguda da multisistemik anomaliler görülmüştür. Olguların tümünde patolojik tanımlarla bulgular desteklenmiştir. Spontan geç abortusların makroskopik patolojik incelemelerinde de benzer oranlarda anomaliler saptanmıştır. Erken abortusların 84'ü fetal demise nedeniyle sonlandırılmış, 15 olguda ise multisistemik anomali satanmış ve erken dönemde abortus ile sonlandırılmıştır. 3 tanesi ise koryonik villus biopsi sonucunda saptanan genetik anomali (2 'si Duchanne muskuler distrofisi, 1 tanesi hemofili) nedeniyle sonlandırılmıştır.

TARTIŞMA

Çiftlerin ortalama %5 kadarında tekrarlayan gebelik problemi bulunmaktadır. Primer olarak sınıflandırılan grupta daha önceden sağlıklı bir gebelik doğum hikayesi yokken, sekonder olan grupta ise önceden başarılı bir gebelik öyküsü bulunmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda 2 gebelik kaybından sonra %24, 3 kayıptan sonra %30, 4 kayıptan sonra ise %40 oranında tekrarlama riski olduğu gösterilmiştir (2). Abortuslar incelendiğinde fetal anomalilerin büyük bölümünün ikinci trimester erken döneminde tanı aldığını ve çoğunun santral sinir sistemi ile ilgili defektlerle beraber olduğu gözlenmektedir. Erken dönem abortuslarının büyük bir bölümünde etyolojik faktör açık değildir. Ancak yapılan çalışmalarda kromozomal, genetik, anatomik, endokrinolojik, plasental, infeksiyöz, sigara ve alkol, çevresel faktörlerden kurşun, civa, etilen oksid, iyonizan radyasyon sorumlu etkenler olabilmektedir (2,5). Ayrıca otoimmün ve aloimmün faktörlerde sorumlu olabilmektedir (4). Tanı konulan olguların %49'unda kromozomal yapısal an omaliler sorumludur (1). Kromozomal anomaliler içerisinde en sık görülen (%51) otozomal trizomilerdir. İkinci sırada poliploidi (%21) iken daha sonra monozomi X (%13) görülmektedir (5). Trizomi 16 ikinci trimesterde hemen hemen hiç görülmemesi, çok letal bir mutasyona yol açarak erken dönemde gebelik kaybı olduğu tahmin edilmektedir (5). Parental kromozomal bozukluklarda tekrarlayan gebelik kayıplarıyla ilişkili olabilmektedir. Bu çiftlerin ortalama %5-15 kadarı dengeli translokasyon genetik bozukluğu olan kimselerdir (2). Bu çiftlere, in vitro fertilizasyon yöntemleriyle, preimplantasyon genetik tanı yapılarak uygun gamet oluşumu sağlanıp, defektili kromozomların oluşturacağı risk yok edilebilmektedir.

Konjenital uterin anomaliler, spontan abortus ile ilişkili olabilmektedir. Bunlar arasında uterus septus, uterus bikornuatus, uterus didelfis bulunmaktadır. Özellikle uterus

bikornuatus, servikal yetmezlik ile birlikte spontan gebelik kaybından sorumlu olabilmektedir (6). Geç abortus, immatür doğumlar gibi olgularda, anatomik uterin anomalilerin insidansı ortalama %1.8-37.6 arasında değişmektedir (6). Özellikle servikal yetmezlikle birlikte olan hastalarda, seçilmiş olgulara göre metroplasti ve servikal serklay cerrahisi başarılı sonuçlarla birlikte olabilmektedir (6). Hemen hemen tüm anatomik uterin defektlerde, cerrahisi sonuçların prognozu gerçekten iyidir (6).

İmplantasyonun başarısı için, koagülasyon, fibrinolizis ve plasental ve intervillöz aralıkta ki anjiogeneze vasküler yeniden yapılanmanın dengeli bir şekilde yürümesi gerekmektedir (7). Gebelik kaybı olan olgularda dezidual vasküler yapılarıdaki trombozis, ilerleyen durumlardaki plasental tromboz infarkt ve sonuçta ortaya çıkan uteroplasental yetmezlik oluşmaktadır (7).

Patofizyolojik mekanizma,

1) Trombolitik sistemin inhibisyonu, plasental tromboz ve infarkta neden olan, koagülasyon faktörlerinin, protein C, S, antitrombin III, fibrin stabilize edici faktör II (FXII) ve III (FXIII) yetmezliği

2) Plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) ve 2 (PAI-2) koagülasyon faktör V (FV) veya protrombin (FII), anjiotensin-I converting enzim gibi çeşitli prokoagülatör faktörlerin mutasyonu veya polimorfizmi olarak açıklanmaktadır (8). En sık görülen kalıtsal trombofili, heterozigot geçiş gösteren Faktör V Leiden mutasyonu (G1691A) (9) ve protrombin gen mutasyonudur (G20210) (10). Bu bozukluklarda tekrarlayan gebelik kaybı görülmekte ve tedavisinde antikoagülan ajanlar tercih edilmektedir (10).

Endokrinolojik olarak etyolojide en sık karşımıza çıkan hastalıklar, polikistik over sendromu (PCOS), luteal faz yetmezliği tiroid fonksiyon bozuklukları ve diabetes mellitustur (11). Tekrarlayan gebelik kaybı ile başvuran hastalarda başlangıç aşamasında olabilecek bu etyopatogenez açısından tetkiki ve araştırılması yarar sağlayacaktır.

Mikrobiyolojik ajanlarda etyolojide rol oynayabilmektedir. C.trachomatis'in spesifik bakteriyolojik proteinine karşı oluşan immün reaksiyon; tekrarlayan gebelik kaybı, ikinci trimester kayıpları ve erken membran rüptürüne neden olabilmektedir (12). Ayrıca mycoplasma, CMV, HPV, Adeno-associated virus (AAV) infeksiyonları da suçlanan faktörler arasındadır (13).

Maternal hastalıklar arasında yer alan, marfan sendromu, ehler-danlos sendromu gibi nadir görülen bağ dokusu hastalıkları, orak hücreli anemi, konjenital dis-hipofibrinojenemi, Wilson hastalığı ve hiperhomosistinemisi gibi bozukluklarda gebelik kaybının nedenlerinden olabilir (14).

Paternal etyolojide ise, hiperspermi (>250 milyon/ml) ve oligospermi (<20 milyon/ml) olabilmektedir (15).

Tüm bu nedenleri kısaca özetleyecek olursak; spontan veya fetal demise sonucu abortuslar incelendiğinde, risk faktörleri arasında ileri maternal yaş, kronik maternal hastalıklar, doğum sonrasında erken dönemde (6 ay) tekrar konsepsiyon, maternal infeksiyonlar(Bakteriyel vajinozis, Gonore, Mycoplasma, Klamidya, Rubella), önceden multiple spontan veya elektif abortus hikayesi sayılabilir (16,17,18,19,20,21). (Tablo-2).

Tablo.2 Spontan abortus risk faktörleri

İleri maternal yaş
Alkol
Sigara içimi
Kronik maternal hastalıklar : Kötü kontrollü diyabet, otoimmün hastalıklar(Antifosfolipit sendromu)
Kokain kullanımı
Maternal infeksiyonlar: TORCH, mikoplazma, Listeria, Gonore, HIV, Herpes, Parvovirus B19, Klamidya
Önceden multipl elektif gebelik sonlandırma öyküsü
Spontan abortus öyküsü
Toksinler: Arsenik, Kurşun, Etilen glikol, Karbon disülfid, Ağır metaller
Uterin anomaliler: Konjenital anomali, adezyon, leiomyom

SONUÇ : Spontan veya müdahaleli olsun, özellikle tekrarlayan gebelik kaybı olan olgularda etyolojik faktörler sistematik olarak gözden geçirilmeli ve bulunan sonuçlara göre çiftler yönlendirilmelidir. Önlenebilir ve tedavi edilebilir nedenlerin tedavisi sonrasında, genelde sağlıklı gebelik şansı oldukça yüksektir(20).

İlk trimester gebelik kayıplarında vakum aspirasyon yöntemi önerilirken, geç gebelik haftalarındaki kayıplarında daha çok medikal abortus yöntemleri önerilmektedir(21). Müdahaleli abortusların çoğunluğu fetal kayıplar nedeniyle sonlandırılan gebelikler olarak görülmekte ve etyolojik neden çoğunlukla, materyalin incelenmesi sonrasında konulmaktadır. Ancak özellikle fetal viabilite sınırı olan 22-24 hafta öncesinde yapılan multidisipliner gebelik takip kriterleri ile (öykü, klinik tablo, genetik danışmanlık, ultrasonografik değerlendirme) fetal anomalilerin tanısı konulmalı ve obstetrikte temel amaç olan sağlıklı anneye, sağlıklı bebek kriteri her zaman yol gösterici olmalıdır. Bunun için daha önceden gebelik kayıplar olan çiftler, detaylı değerlendirilmeli ve gerekirse merkezi yerlere yönlendirilerek tanı ve tedaviye yönelik araştırmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Goddijn M, Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2000;14:855-65.
2. Regan L, Braude PR, Trembath PL (1989) Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion BMJ 299:541-545
3. M, Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2000;14:855-65.
4. Yamada H, Atsumi T, Kato EH, Shimada S, Morikawa M, Minakami H (2003) Prevalence of diverse antiphospholipid antibodies in women with recurrent spontaneous abortion. Fertil Steril 80:1276-1278
5. Scroggins KM, Smucker WD, Krishen AE. Spontaneous pregnancy loss: evaluation, management, and follow-up counseling. Prim Care 2000;27:153-67
6. Golan A, Langer R, Wexler S, Segev E, Niv D, David MP(1990) Cervical cerclage-its role in the pregnant anomalous uterus. Int J Fertil 35:164-170.
7. Buchholz T, Thaler CJ (2003) Inherited thrombophilia: impact on human reproduction. Am J Reprod Immunol 49:1-13.
8. Sarig G, Younis JS, Hoffman R, Brenner B (2002) Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage. Fertil Steril 77:342-347
9. Pihusch R, Buchholz T, Lohses P (2001) Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous mutation increases the risk in the first trimester. Am J Reprod Immunol 46:124-131
10. Poort SR, Rosendahl FR, Reissma PH, Bertina RM (1996) A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels, and an increase in venous thrombosis. Blood 88:3698-3703.
11. Regan L (1991) Recurrent miscarriage. BMJ 302:543-544
12. Witkin SS, Sultan KM, Neal GS, Jeremias J, Grifo JA, Rosenwaks Z (1994) Unsuspected Chlamydia trachomatis infection and in vitro fertilization outcome. Am J Obstet Gynecol 171:1208-1214.
13. Sompolsky D, Solomon F, Elkina L, Weinraub Z, Bukovsky I, Caspi E (1975) Infections with mycoplasma and bacteria in induced midtrimester abortion and fetal loss. Am J Obstet Gynecol 121:610616
14. Schagen van Leeuwen JH, Christiaens GC, Hoogenraad TU(1991) Recurrent abortion and the diagnosis of Wilson disease. Obstet Gynecol 78(3 Pt 2):547-549.
15. Buckett WM, Luckas MJ, Aird IA, Farquharson RG, Kingsland CR, Lewis-Jones DI (1997) The hypo-osmotic swelling test in recurrent miscarriage. Fertil Steril 68:506-509
16. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Spontaneous abortion. In: Cunningham FG, Williams JW. Williams Obstetrics. 21st ed. New York: McGraw-Hill, 2001:856-69.
17. Garcia-Enguidanos A, Calle ME, Valero J, Luna S, Dominguez Rojas V. Risk factors in miscarriage: a review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;102:111-9.
18. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. Acta Obstet Gynecol Scand 2003;82:182-8.
19. Donders GG, Van Bulck B, Caudron J, Londers L, Vereecken A, Spitz B. Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion. Am J Obstet Gynecol 2000;183:431-7.
20. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. BMJ 2003;327:368
21. Craig P. Griebel, M.D., John Halvorsen, M.D., Thomas B. Golemon, M.D., And Anthony A. Day, M.D Management of Spontaneous Abortion. American Family Physician 2005;42