

İZMİR ATATÜRK EĞİTİM HASTANESİ  
**TIP DERGİSİ**  
*The Medical Journal of İzmir Atatürk Training Hospital*

**EDİTÖR**

Dr. Atilla ÇÖKMEZ

**DERGİ SEKRETERLİĞİ**

Atika KARADENİZ  
Aslı KÜÇÜKYILMAZ

**DANIŞMA KURULU**

Dr. Tayfun ADANIR  
Dr. Ulus Salih AKARCA  
Dr. Erhan AKGÜN  
Dr. Galip AKHAN  
Dr. Cezmi AKKIN  
Dr. Gazanfer AKSAKOĞLU  
Dr. Serdar AKYILDIZ  
Dr. Emin Alp ALAYUNT  
Dr. Mehmet ALPER  
Dr. Serap ALPER  
Dr. Fazıl APAYDIN  
Dr. Gülçin ARAN  
Dr. Leyla ASLAN  
Dr. Özgür ASLAN  
Dr. Fatma AŞKAR  
Dr. Niyazi AŞKAR  
Dr. Yüksel ATAY  
Dr. Halil ATEŞ  
Dr. Hasan AYDEDE  
Dr. Ali BALOĞLU  
Dr. Serdar BAYATA  
Dr. Oya BAYINDIR  
Dr. Mustafa BAŞOĞLU  
Dr. Pınar BALCI  
Dr. Taner S. BALCIOĞLU  
Dr. Feyyaz BALTACIOĞLU  
Dr. Aysen BAYKARA  
Dr. Arslan BORA  
Dr. Çağrı BÜKE  
Dr. İlgül ZEREN BİLGİN  
Dr. Ahmet BÖLÜKBAŞI  
Dr. Şükrü CANGAR  
Dr. Murat CELİLOĞLU  
Dr. N. Ali COŞKUN  
Dr. Seçkin ÇAĞIRGAN  
Dr. Cem ÇALLI

Dr. Mehmet ÇELEBİSOY  
Dr. Candan ÇİÇEK  
Dr. Ahmet ÇOKER  
Dr. Canan ÇOKER  
Dr. Çetin DİNÇER  
Dr. Zahide ELAR  
Dr. Yakup ERATA  
Dr. Füsün ERCİYAS  
Dr. Serpil ERERMİŞ  
Dr. Oktay ERGENE  
Dr. Adil ESEN  
Dr. Hüdayi GENÇ  
Dr. Erdem GÖKER  
Dr. Yiğit GÖKTAY  
Dr. Metin GÖRGÜ  
Dr. Zeynep GÜLAY  
Dr. Ali GÜRBÜZ  
Dr. Alev GÜRGEN  
Dr. Gürbüz GÜMÜŞDİŞ  
Dr. Gürhan GÜNAYDIN  
Dr. Rezzan GÜNAYDIN  
Dr. Mehmet HACIYANLI  
Dr. Sertaç İŞLEKEL  
Dr. İsmail İTİL  
Dr. Yasemin KABASAKAL  
Dr. Murat KAPKAÇ  
Dr. Sinan KARA  
Dr. Nagehan KARAHAN  
Dr. Hüseyin KATILMIŞ  
Dr. Kaan KATIRCIOĞLU  
Dr. Mert KAZANDI  
Dr. Münir KINAY  
Dr. Atilla KÖKSAL  
Dr. Mehmet KÖSEOĞLU  
Dr. Asuman MEMİŞ  
Dr. Jale MENTEŞ

Dr. Nesrin MOĞULKOÇ  
Dr. Cem NAZLI  
Dr. Okay NAZLI  
Dr. Mehmet Ali ÖNAL  
Dr. Semih ÖNCEL  
Dr. Cengiz ÖZBEK  
Dr. İsmail ÖZDEMİR  
Dr. Gökhan ÖZGEN  
Dr. Serdar ÖZŞENER  
Dr. Yücel ÖZTAN  
Dr. İbrahim ÖZTURA  
Dr. Cihat ÖZTÜRK  
Dr. Aydın ÖZSARAR  
Dr. Sülen SARIOĞLU  
Dr. Nejat SARIOSMANOĞLU  
Dr. Ferit SOYLU  
Dr. İhsan Şükrü ŞENGÜN  
Dr. Tuğrul TANSUĞ  
Dr. Ercüment TARCAN  
Dr. Fatma TATAR  
Dr. Hasan TEKĞÜL  
Dr. Mine TUNAKAN  
Dr. Mehmet TUNCA  
Dr. Metin TÜRKER  
Dr. Mehmet TÜZÜN  
Dr. M. Zafer UĞUZ  
Dr. Engin ULUÇ  
Dr. Recep Gür USTAOĞLU  
Dr. Mehmet UYAR  
Dr. Belkıs ÜNSAL  
Dr. Bülent ÜNDAR  
Dr. Murat YEŞİL  
Dr. Levent YOLERİ  
Dr. Kemal YÜCESOY  
Dr. Mine YÜCESOY

**Sahibi**

İzmir Hastanelerine Yardım ve  
Bilimsel Araştırmaları Teşvik  
Derneği adına,  
**İlgül Zeren BİLGİN**  
Dernek Başkanı

**Sorumlu Müdür**

Dr. Atilla ÇÖKMEZ

**Yönetim Yeri**

İzmir Atatürk Eğt. ve Arş. Hastanesi  
Tel: 0.232 244 56 24

3 AYDA BİR  
OLMAK ÜZERE  
YILDA 4 SAYI  
YAYINLANIR

[www.iaeh.gov.tr](http://www.iaeh.gov.tr) adresinden dergide yayınlanmış makalelere ulaşılabilir.

## YAZARLARIN DİKKATİNE

1. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi, İzmir Hastanelerine Yardım ve Bilimsel Araştırmaları Teşvik Derneği'nin süreli yayın organıdır. Dergide: Temel ya da uygulamalı tıp dallarında, deneysel ve klinik araştırma, olgu sunumu, editöre mektuplar ve konu hakkında deneyim sahibi yazarlarca hazırlanmış derlemeler yayınlanır.
  2. Metin uzunluğu kaynaklar dahil, deneysel ve klinik araştırmalar için 10, olgu sunumları için 8, derlemeler için 12, editöre mektup için 1 sayfayı geçmemelidir.
  3. Metin, A4 kağıda kenarlarından 2.5 cm boşluk bırakılarak Microsoft Word ile 12 punto ve 1.5 satır aralıklı olarak yazılmalı, şema, fotoğraf, tablo ve şekiller dahil olmak üzere bir asıl, iki fotokopi olarak üç kopya halinde yazının bulunduğu 3.5 inçlik bir disket ve fotoğrafı varsa cd ile birlikte gönderilmelidir. Disketin üzerinde makalenin, yazarın, dosyanın adı bulunmalıdır.
  4. Makalenin ilk sayfası kapak sayfası şeklinde düzenlenmeli, bu sayfaya en üstte büyük harflerle makalenin başlığı, onun altına parantez içinde küçük harflerle makalenin İngilizce adı, daha aşağıya çalışmayı yapanların ad ve soyadları ile halen görevli oldukları ve çalışmayı hazırladıkları yer yazılmalıdır. Yazar sayısı altıyı geçmemelidir. Makalenin başlığı metindeki bilginin özelliklerini tanıtıcı nitelikte ve kısa olmalıdır. Çalışmayı yapanların ad ve soyadları, doktor ünvanı ile yazılmalı ve aşağıdaki açıklamalarda akademik ünvan ve görevleri belirtilmelidir. Sayfanın en altında dergiyle yazar arasındaki haberleşmede kullanılacak adres (varsa cep tel. ve e-mail) yer almalıdır. Makale: Yukarıda özellikleri belirtilen kapak sayfası yazıldıktan sonra, ikinci sayfadan başlanarak kesintisiz olarak özet, İngilizce özet, giriş ve amaç, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma ve kaynaklar olmak üzere yedi bölüm halinde yazılmalıdır.
  5. **Özet:** Biri Türkçe, diğeri İngilizce olmak üzere 150 kelimeyi geçmeyecek şekilde yazılmalıdır. Çalışmanın amacı, kullanılan gereç ve yöntemler, önemli bulgular ile sonuç belirtilmelidir. Türkçe özeti sonuna Türkçe, İngilizce özeti sonuna İngilizce olmak üzere en çok beş adet anahtar kelime yazılır.
  6. **Giriş ve Amaç:** Bu bölümde çalışmanın amacı literatür bilgisine ve gözlemlere dayanarak açıklanır. Elde edilecek sonuçların ne derece yararlı olacağı anlatılır.
  7. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya konu olan gereç ve yöntemler detaylı olarak açıklanır. İstatistiksel değerlendirmelerin hangi testlerle yapıldığı belirtilir.
  8. **Bulgular:** Çalışmanın orijinal bulguları ön planda olmak üzere istatistiksel önemleri belirtilerek yazılır.
  9. Olgu sunumlarında gereç ve yöntem ile bulgular bölümlerinin yerini olgu özeti almaktadır. Bu tür yazılarda yazı planı: başlık sayfasının arkasından Türkçe özet, İngilizce Özet, giriş ve amaç, olgu özeti, tartışma ve kaynaklar şeklinde olmalıdır.
  10. **Tartışma:** Bulgular başka araştırmacıların bulguları ile karşılaştırılmalı, farklar mümkünse nedenleri ile belirtilmeli ve tümü gerek teorik, gerekse pratik yönden tartışılmalıdır.
  11. **Şekil, resim ve grafikler:** Resimlerin arkalarına yumuşak kurşun kalem ile sıraları ve yazının başlığı yazılarak gönderilmelidir. Resim alt yazıları ayrı bir sayfaya yazılarak metne eklenmelidir. Mikroskopik resimlerde büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği açık şekilde belirtilmelidir. Klişesi yapılacak grafik, şema ve kimyasal formül gibi şekillerin çini mürekkebi ile aydinger veya beyaz resim kağıdına çizilmiş, fotoğrafların parlak kağıda kontrastlı olarak basılmış olmaları gerekir. Renkli resim ve şekiller masrafı yazar tarafından ödenmek şartı ile basılabilir.
  12. **Kaynaklar:** Metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve her cümlemin sonunda parantez içerisinde belirtilmelidir. Metinde numarası geçmeyen kaynak yazılmamalıdır. Yazar sayısı beşten fazla olan makalelerde, ilk beş yazarın adından sonra İngilizce yayınlar için "et al.", Türkçe yayınlar için "ve ark." ibaresi konulur.
- ### Örnekler
- #### Makale için örnek
1. Sigel B, Machi J, Beitler JC, Justin JR. Red cell aggregation as a cause of blood-flow echogenicity. Radiology 1983; 148: 799-802.
- #### Kitap için örnek
1. Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman VA. Eds. Pathologic physiology: Mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974: 457-471.
13. **Ayrı Baskı:** Her makale için 50 adet ayrı baskı ücreti karşılığında sağlanabilir.
  14. **Haberleşme:** Dergi ile yazarlar arasında gerekli haberleşme aksi belirtilmedikçe ilk isim ile yapılacaktır. Yazıların dergiye sunuluşu sırasında haberleşmeden sorumlu yazar; ayrı baskı talebini yazının sadece dergimize gönderilmiş olduğunu ve tüm yazarların yazıya ilişkin onayının bulunduğunu belirten kısa bir yazıyı da göndermelidir.
  15. Yazıların gönderileceği adres:  
Dr. Atilla ÇÖKMEZ  
Tıp Dergisi Editörlüğü  
İzmir Hastaneleri Yardım ve Bilimsel Araştırmaları Teşvik Derneği  
Basın Sitesi 35360, İZMİR  
Tel: 0 232 244 56 24  
e-mail: idhdergi@yahoo.com

## İÇİNDEKİLER (Contents)

### DERLEME

- Modern Damar Cerrahisi ve Op. Dr. Cemil Topuzlu (Ölümünün 50. Yıldönümü Anısına)**  
*Modern Vascular Surgery and Cemil Topuzlu (in the Memory of His Death's 50th year)*  
Ufuk YETKİN, Ali GÜRBÜZ ..... 109

- Oksidatif Stres ve Kadın İnfertilitesi**  
*Oxidative Stres and Female Infertility*  
Hüsnü Töre YAVUZŞEN ..... 113

### KLİNİK ÇALIŞMA

- Kapak Paraziti Demodex Folliculorum'un Blefaritteki Rolü**  
*The Role of Demodex Folliculorum as an Eye-Lid Parasite in Blepharitis*  
Safiye YILMAZ, Aras SAKLAMAZ, İlgin ÖZTÜRK, Ahmet MADEN ..... 123

- Bası Yarası Tedavisinde V-Y İlerletme Flebi ve Rotasyon Flebinin Kombinasyonu**  
*Combination of V-Y Advancement flaps and Rotation flaps for Pressure Ulcer Treatment*  
Özlem Karataş SİLİSTRELİ, Meltem AYHAN, Cenk DEMİRDÖVER,  
Zeynep AYTUĞ, Yücel ÖZTAN ..... 127

- Birinci Trimester Gebelikte Transvajinal Ultrasonografi ile Fetal Cinsiyet Tayini**  
*Fetal sex determination by transvaginal ultrasound in the first trimester of pregnancy*  
Hüseyin İVİT, Atilla KÖKSAL, Hüsnü Töre YAVUZŞEN, Külal ÇUKUROVA,  
Hakan YETİMALAR, Aşkın YILDIZ ..... 133

- Gebelikte Kardiovasküler Hastalıkların Feto-Maternal Göstergeler Üzerindeki Etkisi**  
*The Effects of the Cardiovascular Diseases on Feto-Maternal Well-Being During Pregnancy*  
Sevgi KANDEMİR, Mehmet PEHLİVAN, Dilek UYSAL, Çetin AYDIN, Ali BALOĞLU ..... 137

### OLGU SUNUMU

- Mesaneye Rüptüre Olan Enfekte Urakal Kist**  
*The Infected Urachal Cyst That Ruptured into Vesica Urinaria*  
Lütfi ÇAMLI, Çağıl TURAN, Cenk GEZER, Ferit SOYLU, Fatih GÜNDOĞDU ..... 141

- Prenatal Tanı Almış Bir Sakrokoksigeal Teratom Vakasında  
Uterin Rüptür: Olgu Sunumu**  
*Uterine Rupture in a Prenatal Diagnosed Case of Sacrococcygeal  
Teratoma: A Case Report*  
Külal ÇUKUROVA, Atilla KÖKSAL, Neriman ÇELİK, Hüseyin İVİT,  
Aşkın YILDIZ, Adnan KEKLİK ..... 145

## İÇİNDEKİLER (Contents)

### **İdiyopatik Brakial Pleksopatili Bir Olgu**

*Idiopathic Brachial Plexopathy: Case Report*

Esen YÜKSEKKAYA, Yaprak SEÇİL, Galip AKHAN ..... 149

### **46 Xy Gonadal Disgenezi ve Kronik Böbrek Yetmezliği; Frasier Sendromu**

*46 XY Gonadal Dysgenesis and Chronic Renal Failure; Frasier Syndrome*

Lütfi ÇAMLI, Ferit SOYLU, Çağıl TURAN, Cenk GEZER, Ayşegül ÇINAR, Ersöz İNCE..... 153



Ufuk YETKİN  
Ali GÜRBÜZ

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Kalp ve Damar  
Cerrahisi Kliniği, İZMİR

## MODERN DAMAR CERRAHİSİ VE OP. DR. CEMİL TOPUZLU (ÖLÜMÜNÜN 50. YILDÖNÜMÜ ANISINA)

Modern Vascular Surgery and Cemil Topuzlu (in the  
Memory of His Death's 50<sup>th</sup> year)

### Anahtar Sözcükler:

Cemil Topuzlu, ilk arter  
dikişi, Türkiye'deki ilk Tıp  
Fakültesi Dekanı

### Key Words:

Cemil Topuzlu, first arterial  
suture, Turkey's first  
Medicine School Dean

### ÖZET

Arter hastalığının cerrahi tedavisi ile ilgili uğraş ve gayretler çok eskidir. Vasküler cerrahi ile olan uğraş eski çağlarda başlamasına rağmen 19. yüzyıl sonlarına kadar bir başarı sağlanamamıştır. Bir arter yaralanmasında arterlerin primer onarılabılır fikrinin doğması Dr. Cemil Topuzlu tarafından 1897 yılında Moskova'da düzenlenen Uluslararası Cerrahi Tıp Kongresinde olgu sunumu olarak takdim edilmiştir. Bu girişim, ilk başarılı arter dikişi ile ilgili bilinen uygulama olmuştur. Bu başarılı uygulama sayesinde takip eden dekatlarda öyle mesafeler alınmıştır ki, o ulaşılmaz sanılan cerrahi uğraşı bugün güncel ameliyat sistemine girmiştir. Emegi geçen cerrahlar da bu bilim dalındaki gelişmelerde her zaman minnetle anılmaya hak kazanmışlardır.

### SUMMARY

Efforts and activities for surgical therapy of arterial disease is too old. Although efforts were began in old ages, there wasn't any success until the end of 19<sup>th</sup> century. Cemil Topuzlu first reported that arterial injuries can be repaired primarily in 1897 at International Surgical Medicine Congress, Moscow. This was the first known successful arterial suture report. In following decades, there were so great successes that it became routine operative procedure. Surgeons studied about this procedure will always be remembered with respect.

### GİRİŞ

Op. Dr. Cemil Topuzlu 1866 ile 1958 yılları arasında yaşamış hekim ve belediye başkanı olarak tanınmaktadır (1,2,3). Şûrayı Devlet (Danıştay) reislerinden İşkeçeli Topuzluoğlu Ziya Paşanın oğludur. II. Abdülhamid döneminin şeyhülislamı Cemaleddin Efendi'nin de damadıdır. Paşakapı Askeri Rüştüyesi ve Mekteb-i Sultaniyesi (Galatasaray Lisesi)'nde okudu. Babasının görevi nedeniyle gittiği Şam'da askeri rüştüye eğitimi tamamladı..

### Tıp Fakültesi Eğitimi Yılları

Şam'daki askeri rüştüyeyi bitirmesinin ardından 2 yıl Kuleli Tıbbiye İdadisinde okudu. 1882'de Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane'de Askeri tıp Fakültesi'nde eğitimine başladı. Mezun olduğunda tarih 1886 yılıydı ve yüzbaşı rütbesine terfi etmişti (1,4).Tıp Fakültesini bitirdiğinde ilk tayin yeri Humbarhane Hastanesi olmuştü.

Yazışma adresi: Dr. Ufuk YETKİN  
İzmir Atatürk eğitim Araştırma Hastanesi  
Kalp Damar Cerrahisi Kliniği

### İhtisas Dönemi ve Askeri Yılları

Cerrahi eğitimi için 1887'de Paris'e giderek öğrenimini 3 yıl süreyle burada sürdürdü. 1890 yılında İstanbul'a döndüğünde Haydarpaşa Hastanesinde cerrah olarak çalışmaya başladı. 1891'de Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Hariciye (Cerrahi) Kliniğinde muallim muavinliği (araştırma görevlisi) olarak atandı. Yıl 1894'e geldiğinde aynı kliniğin muallimliğine (öğretim üyesi) Aristidi Paşanın yerine atanmış ve Askeri Tıbbiyede ders vermeye de başlamıştı. Bu yıllarda ameliyatlarda günün en modern antisepsi uygulamasını başlatmış ve klinikte otoklav kullanımı da onunla ilk kez gündeme gelmişti.

Op. Dr. Cemil Topuzlu 1890 yılında solkolağası (Kıdemli Yüzbaşı) iken 1891'de binbaşılığa yükseldi. Mirliva (Tuğgeneral) rütbesini 1896'da kazanırken 2 yıl sonra 1898'de ferik (Tümgeneral) olmuştu. 1904'de birinci ferik (Orgeneral) rütbesini kazanmıştır. 1905 yılında II. Abdülhamid'in oğullarından birine yaptığı ameliyatın başarıya ulaşması üzerine müşir (Mareşal) rütbesine yükseldi (1,3) (Resim 1). Askerlikten ayrılması ise II. Meşrutiyet sonrası rütbesinin miralaylığa (albaylığa) indirilmesiyle bağlantılı olmuştur.



Resim 1.

### SAVAŞ CERRAHİSİNDE BİR İLK

1897 yılında Osmanlı - Yunan savaşında Yıldız Askeri Hastanesi'nde yaralıları Rıfat Osman tarafından çekilen röntgenlerin öncülüğünde ameliyat etmiştir. Röntgen ışınlarını savaş cerrahisinde kullanılan ilk cerrah unvanını kazanmıştır (1,2,5).

### Dekanlık, Belediye Başkanlığı ve Bakanlık Yılları

İkinci Meşrutiyetten sonra 1909 yılında sivil ve askeri tıbbiyelerin birleştirilmesinde büyük emek sarf etmiştir. Tıp Fakültesinin ilk dekanı olmuştur. Ancak fakültenin Haydarpaşa'dan İstanbul'a taşınmasına karşı olduğu için öğretim üyeliğinden ve dekanlıktan 1911 yılında çekilerek tekrar Paris'e gitti. Burada cerrahi üstüne inceleme ve çalışmalar yaparak birçok makale yayımladı ve çeşitli kongrelere de katıldı. İstanbul'a 1912 yılında geri döndüğünde şehreminiliğe (belediye başkanlığına) tayin edildi (2,5). 1914 yılında istifa ederek İsviçre'ye gitti ve 4 sene burada yaşadı. 1919-1920 arasında yurda dönüşünü takiben ikinci kez İstanbul Belediye Başkanlığı görevini üstlendi. Sadrazam (Başbakan) Gazi Ahmet Muhtar şöyle tarif etmiştir: "Atanmasından bir ay kadar önce Göztepe - Feneryolu tarafında gezinirken Çiftchavuzlar'daki köşkünü ilk kez gördüm. Binanın mimarisi ve bahçenin düzenlenme şekli çok dikkatimi çekti. Bu Avrupalı nitelikteki modern köşkün sahibini merakla öğrenmek istedim. Cemil Topuzlu'ya ait olduğunu söylediler. O zaman şunu düşündüm: Evinin içinde ve dışında küçücük bir Avrupa yaratan adamı belediye başkanı yaparsam, İstanbul'un imarını düzenleyebilirim. Böylece sadrazam olunca da Cemil Topuzlu'yu bu göreve getirmeyi layık gördüm" (1,5). Gerçekten de İstanbul Belediyesi'nde birçok yenilik gerçekleştirdi (3). Öncelikle belediye zabıtasını düzenleyerek, işler hale getirdi. Güllhane parkını kurdurdu. Yeni bulvarlar inşa ettirerek, açtırdı.

1920 senesinde Damat Ferit Paşa kabinesinde nafia nazırlığı (Bayındırlık Bakanlığı) görevini üstlendi. Bu sıralarda eski sadrazam Tevfik Paşa ile murahhas üye sıfatıyla Paris'e galip devletlerin önerdiği barış antlaşmasını incelemek üzere gitti. Paris'te iken Ferit Paşa'nın Kuvay-ı İnzibatiye'yi yeniden kurarak Kuvay-ı Milliye'yi yok etmeyi amaçladığını öğrenince acilen İstanbul'a döndü ve bakanlık göre-

vinden istifa etti. Ailesi ile birlikte Nice'e giderek cerrahi alandaki son gelişmeleri takip etmesi bu istafadan sonra gündeme gelen Ferit Paşa'nın kendisini divan-ı harbe vereceği söylentisi nedeniyle olmuştur.

İstanbul'a 1929 yılında geri dönerek yaşamını burada tamamlamıştır. Muayenehane açarak ve bazı sosyal işlerde çalışarak yaşamını sürdürmüş, kesinlikle resmi görev kabul etmemiştir.

### **Tıp Literatüründe ve Modern Damar Cerrahisinde Op. Dr. Cemil TOPUZLU**

Birçok cerrahi enstrümanın tasarımı ve planlanmasını gerçekleştirmesinin yanısıra çok sayıda inceleme makalesi ve çeşitli kitaplar yayımlamıştır.

Bir meme karsinomu ameliyatında, iyatrojenik olarak disseke olan aksiller arteri dikme başarısını göstermiştir (6). **BU TIP LİTERATÜRÜNDE BİLİNEN İLK ARTER DİKİLİŞİDİR.** 1897 yılında Moskova'da düzenlenen Uluslararası Cerrahi Tıp Kongresi'nde bu olgu ve teknik yaklaşımını sunmuştur. Fransız tıp yayınlarında da bu operasyon "arter yaralanmalarının Cemil Paşa yöntemiyle dikilmesi" başlığını taşıyarak yer alma başarısını göstermiştir. Savaş cerrahisinde röntgen ışınlarını ilk kullanan cerrah olmasının yanı sıra yurdumuzda ilk kez kloroformla antisepsi uygulamasını da başlatan cerrah olmuştur. Kendi adıyla anılan ve asil tendonunun uzatılmasında uygulanan bir cerrahi yöntem de ge-

liştirmiştir. İran, Mısır, Hindistan ve Bulgaristan'dan gelen hastaları da ününün ülke dışına taşıdığıın ispatı olmuştur.

### **SONUÇ**

Ülkemiz sınırları içinde ve dışında üne kavuşarak, şöhreti meslek çerçevesinin dışına taşmış Op. Dr. Cemil Topuzlu'nun modern damar cerrahisinin doğusundaki ilk kilometre taşı oluşturması nedeniyle, değerli meslektaşımızı bu biyografik çalışmayla tanıyarak ölümünün 50. yıldönümünde anmayı bir borç olarak algılamalıyız.

### **KAYNAKLAR**

1. Romatolojinin Kilometre Taşları: Op. Dr. Cemil Topuzlu (1866-1958), The Parthenon Publishing Group Limited, Spain; 2000: p. 3.
2. Tanzimattan Cumhuriyet'e Türkiye Ansiklopedisi: Kentler ve Kentleşme, Prof. Dr. İlhan Tekeli; İletişim Yayınları, İstanbul; 1985: Cilt: 4 sf: 889-890.
3. Meydan Larousse: Büyük Lügat ve Ansiklopedi; Sabah Gazetesi Matbaası, İstanbul; 1985: Cilt: 19 sf: 358.
4. Türk Hekimleri Biyografisi: Dr. Fethi Erden; Çituri Biraderler Basımevi, İstanbul; 1948: sf: 317-318.
5. Dünden Bugüne İstanbul Ansiklopedisi. Türkiye Ekonomik ve Toplumsal Tarih Vakfı Yayını; İstanbul, 1994: Cilt: 7, sf: 296.
6. Batrel HF, Yüksel M. Cemil Topuzlu Pacha and his arterial suture technique. Ann Thorac Surg 1997; 64: 1201-1203.

Hüsnü Töre YAVUZŞEN

Buca Seyfi Demirsoy Devlet Hastanesi, İzmir

## OKSİDATİF STRES VE KADIN İNFERTİLİTESİ

### Oxidative Stres and Female Infertility

#### Anahtar Sözcükler:

Oksidatif stres, kadın infertilitesi, serbest radikaller, reaktif oksijen türleri, antioksidanlar

#### Key Words:

Oxidative stress, female infertility, free radicals, reactive oxygen species, antioxidants

#### ÖZET

İnfertilite çoğu çiftin karşılaştığı yaygın bir problemdir. Ülkelerin sağlık sistemleri infertilite tedavisi için büyük miktarlarda zaman ve para harcamaktadırlar. Kadın infertilitesi için bir çok tedavi uygulanmaktadır. Yine de bazı vakalarda tedavi, infertilite etyolojisinin tam olarak anlaşılmasından dolayı ampirik kalmaktadır. Son zamanlarda çoğu çalışmada oksidatif stresin (OS), kadın üreme sisteminin normal fonksiyonlarında ve endometriozis gibi hastalıklarında kritik bir role sahip olduğu gösterilmiştir. OS hem fertilitiyi hem de infertiliteyi etkilemektedir. OS, üreme sisteminde serbest radikaller (SR) ile antioksidanlar (AO) arasındaki hassas dengenin bozulması sonucunda ortaya çıkar. Çoğu vakada OS, AO'ların eksikliğinden çok SR'lerin aşırı üretiminin bir sonucu olduğu görülmektedir. Tedaviler OS'i azaltarak bu dengesizliğin neden olduğu hastalıklardan ötürü infertil olan kadınlara yardım edebilir. Bir çok tedavi stratejisi, SR'in aşırı üretiminin kaynaklarını, primer nedenin tedavisini, in-vivo ve in-vitro ortamlara antioksidanların ilave edilmesinin etkilerini araştırmaktadır. Bu yüzden bu derlemenin amacı öncelikle OS'i ve onun kadın infertilitesindeki rolünün daha iyi anlaşılmasına yardımcı olmaktır.

#### SUMMARY

Infertility is a common problem experienced by many couples. Health system of countries spend a great deal in amount time and money for treatment of infertility. Numerous treatments are available for female infertility. However, in some cases, the treatment is empirical because of the aetiology of infertility is not fully understood. Recently, in many studies, the critical role of oxidative stress (OS) has been shown in the normal functioning of female reproduction and in its diseases such as endometriosis. OS affects both fertility and infertility. OS develops when the delicate balance between free radicals (FR) and antioxidants (AO) disrupt in the reproductive tract. In most cases, OS appears to be a result of increased generation of FR rather than a depletion of AO. Treatment that reduce OS may help infertile women with diseases that are caused by this imbalance. Such treatment strategies examine effects of the source of excessive generation of FR, treating the primary cause, in-vivo and in-vitro supplementation of antioxidants. Therefore, first of all the aims of the review help us to be more understanding of OS and its role of female infertility.

Yazışma adresi: Op. Dr. Hüsnü Töre YAVUZŞEN  
188 Sokak No: 6/5 PK: 35280, Hatay/İzmir  
Ev Tel: (0232) 244 85 55 GSM: (0532) 393 50 00  
E-posta: drtoreyavuzsen@yahoo.com

56. Ekerhovd E, Brannstrom M, Alexandersson M, Norstrom A. Evidence for nitric oxide mediation of contractile activity in isolated strips of the human Fallopian tube. *Hum Reprod* 1997; 12: 301-305.
57. Rosselli M, Dubey RK, Imthurn B, Macas E, Keller PJ. Effects of nitric oxide on human spermatozoa: evidence that nitric oxide decreases sperm motility and induces sperm toxicity. *Hum Reprod* 1995; 10: 1786-1790.
58. Tseng L, Zhang J, Peresleni T, Goligorsky MS. Cyclic expression of endothelial nitric oxide synthase mRNA in the epithelial glands of human endometrium. *J Soc Gynecol Investig* 1996; 3: 33-38.
59. Taguchi M, Alfer J, Chvvalisz K, Beier HM, Classen-Linke I. Endothelial nitric oxide synthase is differently expressed in human endometrial vessels during the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 185-190.
60. Telfer JF, Lyall F, Norman JE, Cameron IT. Identification of nitric oxide synthase in human uterus. *Hum Reprod* 1995; 10: 19-23.
61. Norman JE, Thompson AJ, Telfer JF, Young A, Greer IA, et al. Myometrial constitutive nitric oxide synthase expression is increased during human pregnancy. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 175-181.
62. Sun X, Qiu X, Gemzell-Danielsson K. Effects of mifepristone on expression of endothelial nitric oxide synthase in human endometrium during the implantation phase. *Fertil Steril* 2003; 80: 1454-1460.
63. Lee TH, Wu MY, Chen MJ, Chao KH, Ho HN, et al. Nitric oxide is associated with poor embryo quality and pregnancy outcome in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2004; 82: 126-131.
64. Chung HT, Pae HO, Choi BM, Billiar TR, Kim YM. Nitric oxide as a bioregulator of apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 282: 1075-1079.
65. Arumugam K, Dip YC. Endometriosis and infertility: the role of exogenous lipid peroxides in the peritoneal fluid. *Fertil Steril* 1995; 63: 198-199.
66. Ho HN, Wu MY, Chen SU, Chao KH, Chen CD, et al. Total antioxidant status and nitric oxide do not increase in peritoneal fluids from women with endometriosis. *Hum Reprod* 1997; 12: 2810-2815.
67. Wu MY, Chao KH, Yang JH, Lee TH, Yang YS, et al. Nitric oxide synthesis is increased in the endometrial tissue of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2003; 18: 2668-2671.
68. Kamada Y, Nakatsuka M, Asagiri K, Noguchi S, Habara T, et al. GnRH agonist-suppressed expression of nitric oxide synthases and generation of peroxynitrite in adenomyosis. *Hum Reprod* 2000; 15: 2512-2519.
69. Ota H, Igarashi S, Hatazavva J, Tanaka T. Endometriosis and free radicals. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48(Suppl 1): 29-35.
70. Leyendecker G, Kunz G, VVildt L, Beil D, Deininger H. Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility. *Hum Reprod* 1996; 11: 1542-1551.
71. Kim KH, Oh DS, Jeong JH, Shin BS, Joo BS, et al. Follicular blood flow is a better predictor of the outcome of in vitro fertilization- embryo transfer than follicular fluid vascular endothelial growth factor and nitric oxide concentrations. *Fertil Steril* 2004; 82: 586-592.
72. Cicinelli E, Ignarro LJ, Lograno M, Galantino P, Balzano G, et al. Circulating levels of nitric oxide in fertile women in relation to the menstrual cycle. *Fertil Steril* 1996; 1036-1038.
73. Seino T, Saito H, Kaneko T, Takahashi T, Kavvachiya S, et al. Eight-hydroxy-2'-deoxyguanosine in granulosa cells is correlated with the quality of oocytes and embryos in an in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril* 2002; 77:1184-1190.
74. Vega M, Urrutia L, Iniguez G, Gabler F, Devoto L, et al. Nitric oxide induces apoptosis in the human corpus luteum in vitro. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 681-687.
75. Anteby EY, Hurvvtiz A, Korach O, Revel A, Simon A, et al. Human follicular nitric oxide pathway: relationship to follicular size, oestradiol concentrations and ovarian blood flow. *Hum Reprod* 1996; 11: 1947-1951.
76. Manau D, Balasch J, Jimenez W, Fabregues F, Casamitjana R, et al. Adrenomedullin and nitric oxide in menstrual and in vitro fertilization cycles. Relationship to estradiol. *Açta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 626-631.
77. Fabregues F, Balasch J, Manau D, Creus M, Jimenez W, et al. Circulating levels of nitric oxide in successful and unsuccessful implantation after in vitro fertilization and embryo transfer. Relationship to estradiol and progesterone. *Açta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 564-569.
78. Barrionuevo MJ, Schvandt RA, Rao PS, Graham LB, Maisel LP, et al. Nitric oxide (NO) and interleukin-1beta (IL-1beta) in follicular fluid and their correlation with fertilization and embryo cleavage. *Am J Reprod Immunol* 2000; 44: 359-364.

## 1. Kadın infertilitesi

İnfertilite, tıbbi hikaye ve fiziksel bulguların erken bir değerlendirilmesi ve tedavisinin yapıldığı bir araştırmaya girilmeden önce 12 veya daha fazla ay süren korunmasız bir cinsel ilişkiyi takiben hamile kalamama olarak tanımlanan bir hastalıktır (1). Kadın infertilite prevalansı yaşa bağlı olarak % 7-28 arasında değişir (2). İnfertilitenin farklı türlerinin sıklığı ve orjini değişmesine rağmen, araştırılan infertilite etyolojisinin % 40-50'si kadına ait sebeplerden dolayıdır (3). Erkek infertilitesinin primer tanısı ise infertil çiftlerin % 30'unda yapılır. Hem kadın hem de erkek infertilitesi birlikte olduğu grup vakaların %20-30'unda sorumludur. Açıklanamayan ya da idiopatik infertilite ise vakaların %15'ini etkiler (4). Kadınların sayısındaki %35'lik bir artışla bozulmuş doğurganlığa sahip kadınların sayısı 1982'den 1995'e arttığını göstermektedir. Yaklaşık 1.3 milyon Amerikalı çift her yıl tıbbi tavsiye veya infertilite tedavisi almaktadır (5). OS endometriozis patogenezi, tubal faktör infertilitesi ve açıklanamayan infertilitede bir role sahiptir (6).

## 2. Oksidatif Stres

### 2.1. Serbest radikaller (SR)

Serbest radikal türleri (SRT), stabil olmayan ve yüksek derecede reaktif moleküllerdir. SRT nükleik asitler, yağlar, proteinler, karbonhidratlar ya da yakınındaki her molekülden elektronlar kazanıp stabilize ederek hücre hasar ve hastalıkla sonuçlanan bir dizi zincir reaksiyonuna neden olurlar (7-10). SRT, reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif nitrojen türleri (RNT) olmak üzere iki ana gruba ayrılır.

#### 2.1.1. Reaktif oksijen türleri

ROT'nin üç ana tipi vardır ki bunlar: süperoksit ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hidroksildir (OH). Süperoksit radikali elektronların elektron transport zincirinden sızmasıyla oluşturulur (11). Süperoksitin dismutasyonu hidrojen peroksit oluşumuyla sonuçlanır. Hidroksil iyonu yüksek derecede reaktif olup DNA hasarına yol açan DNA zincirindeki kırılmalara neden olabilir ve dolayısıyla pürin ve pirimidinlerde değişiklik yapabilir (12). ROT, kadın üreme sisteminde fizyolojik ve patolojik bir role sahiptir.

Bir çok hayvan ve insan çalışması ROT'nin kadın üreme sistemindeki varlığını; overlerle (13-17), fallop tüpleriyle (18), embryolarla (19) kanıtlamıştır. ROT oosit maturasyonu, overdeki steroidogenez, corpus luteum fonksiyonu ve luteolizis gibi fizyolojik üreme fonksiyonlarının düzenlenmesinde gerekmektedir (13,14). ROT'le ilişkili kadın fertilité hastalıkları yaygın etyopatogenik mekanizmalara sahip olabilir. ROT aynı zamanda embryo metabolizması ve onun çevresindeki ortamlardan da kaynaklanabilir.

#### 2.1.2. Reaktif nitrojen türleri

Nitrik oksit (NO) nitrik oksit sentaz tarafından (NOS) L-arjininin, L-sitruiline enzimatik dönüşümüyle sentezlenir (20-22). NO, bir çiftleşmemiş elektronuyla proteinlere, karbonhidratlara, nükleotidlere, lipitlere zarar veren ve diğer inflamatuvar mediatörlerle birlikte hücre ve dokularda düşük derecede steril enflamasyona ve adezyonlara yol açan oldukça yüksek derecede reaktif bir serbest radikaldir (21). NO arterial ve venöz damarların düz kaslarında etkili bir şekilde gevşemeye yol açar ve daha az oranda platelet agregasyon ve adezyonunu inhibe eder. Bu yüzden vazodilatatör ajanlar olarak etki yapan NO donörleri, muhtemel bir tedavi yaklaşımıdır (23). NO çeşitli dokuları, fizyolojik sürecin farklı noktalarında düzenleyerek etki yapar, fakat NO'nin aşırı olması da toksik olabilir (7,21,22,24).

RNT'nin iki çok rastlanan örneği nitrik oksit (NO) ve nitrojen dioksittir (7,9). NO'nin sentezlenmesinde 3 çeşit NOS izoenzimi vardır. Bunlar endotelial NOS (eNOS), nöronal NOS (nNOS) ve inducible NOS (İNOS) dir. eNOS ve nNOS esas NOS'lardır ve NO'nin düzenli bazal şaımından sorumludurlar. İNOS mononükleer fagositlerde (monosit ve makrofajlarda) mevcuttur ve NO'ü aşırı miktarlarda üretir ki bu durum proinflamatuvar sitokinlere ve lipopolisakkaritlere olan cevabı gösterir (22,24,25). İNOS, interlökin-1, tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve liposakkaritler gibi sitokinler tarafından aktive edilir. eNOS, folliküler gelişim boyunca teka, granuloza hücreleri ve oosit yüzeyinde gösterilmiştir. Patolojik durumlarda İNOS, NO'nin üretiminde büyük bir rol oynayabilir (26).

## 2.2. Antioksidanlar

Normal koşullar altında antioksidan olarak bilinen temizleyici moleküller ROT'ni  $H_2O$  ya dönüştürerek ROT'nin aşırı üretimine engel olurlar. İnsan vücudunda iki tip antioksidan vardır: enzimatik antioksidanlar (EA) ve enzimatik olmayan antioksidanlar (EOA) (7,9).

### 2.2.1. Enzimatik antioksidanlar

EO, doğal antioksidanlar olarak ta bilinirler. EO, aşın ROT'ni nötralize ederler ve ROT nin hücre sel yapılarına zarar vermesine engel olurlar. EO,  $H_2O_2$ 'nin su ve alkole indirgenmesine de neden olan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon reduktaz' dan ibarettir.

### 2.2.2. Enzimatik olmayan antioksidanlar

EOA, sentetik antioksidanlar ya da diet tamamlayıcıları olarak ta bilinirler. Vücudun kompleks antioksidan sistemi vitamin C, vitamin E, selenyum, çinko (Zn), taurin, hipotaurin, glutatyon, beta-karoten ve karoten gibi antioksidan vitamin ve minerallerin diyetle alınmasıyla tesir eder (7-9). Vitamin C, peroksidatif sürecin üretim zincirini kıran bir antioksidandır. Vitamin C aynı zamanda vitamin E ve glutatyonun yeniden oksidize olmasına yardım eder (27). Taurin, hipotaurin ve transferrin embriyoyu oksidatif stresten korudukları yer olan tuba ve folliküler sıvıda bulundular (19). Glutatyon, oosit ve tubal sıvıda mevcut olup morula ve blastokistte iki hücre bloğundan başka zigotun gelişiminin ilerlemesinde de bir role sahiptirler (28).

## 3. Kadın üremesinde oksidatif stres

Hücreler ROT'nin sınırlı üretimine yol açan, onları inaktive eden ve hücre hasarını onaran geniş kapsamlı antioksidan sistemleri geliştirmişlerdir (7-9,29). OS kadının yaşamının bütün üreme dönemini ve hatta sonrasını etkiler (menapoz). Fertilitenin yaşla bağlantılı azalmasının OS tarafından düzenlendiğini öne sürülmektedir (30). Patolojik etkileri yağ hasarı, protein sentezinin inhibisyonu ve ATP'nin azalmasını kapsayan çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkar. ROT'nin oosit matürasyonu, overyan steroidogenezi, ovulasyon, implantasyon, blastokistin

formasyonu, luteolizis ve gebelikte luteal yönetim gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonlarını nasıl etkilediğini anlatan çalışmalar vardır (16,17,20).

ROT hem fizyolojik süreçlerde bir anahtar sinyal molekül olarak iş gören hem de kadın üreme sistemini kapsayan patolojik süreçlerde bir rol oynayan iki ucu keskin bıçaktır. Dengenin, yeterli miktarlarda antioksidanların varlığıyla sürdürülmesinden dolayı, antioksidanların seviyelerinin ölçümü, bireysel yada total antioksidan kapasitesi (TAK) ve aynı zamanda büyüyen folliküllerdeki granuloza ve teka hücrelerinde tespit edilen SOD enzimleri, bakır (Cu)- Zn SOD ve manganez (Mn) SOD araştırıldı. Selenyum bağımlı glutatyon peroksidaz (GP) aktivitesi, folliküler sıvıda ve in vitro fertilizasyona (İVF) giden hastaların serumunda gösterildi. SOD, GP ve gama-glutamilsistein sentaz gibi antioksidan enzimler insan ve farelerin ovidukt ve oositlerinde incelenmiştir (18).

### 3.1. Kadın üremesinde OS'in patofizyolojisi

Oksijen toksisitesi aerobik yaşam için kalıtsal bir çelişkidir (6). ROT hücre sel fonksiyonları ayarlayabilir. OS hastalanmış veya canlılığı tehlikeye girmiş hücrelere sebep olan hücre içi çevre bozukluğu yapabilir. Kadın üreme sisteminin çeşitli hastalıklarında ROT nin rolü araştırılmaktadır. ROT üreme sistemindeki çeşitli fizyolojik fonksiyonları etkileyebilir ve aşırı seviyeleri kadın üremesini etkileyen patolojilere yol açabilir. Oksidant durum anahtar transkripsiyon faktörlerini ve böylece gen ekspresyonunu değiştirerek erken embriyo gelişimini etkileyebilir (31) ROT'nin konsantrasyonları yumurtaların hem implantasyon hem de döllelenmesinde önemli bir rol oynayabilir (6). Endometriozis gibi bazı üreme organ hastalıklarının aynı zamanda infertilite açmazında önemli bir bağlantısının olmasından dolayı kadın üremesinde OS'in rolünü araştırmaya artan bir ilgi vardır. Son zamanlarda OS'in kadın üreme sisteminin normal fonksiyonu ve kadın infertilitesinin patogeneziinde önemli bir role sahip olduğu rapor edilmektedir (29, 32).

### 3.2. Sitokinler, OS ve kadın üremesi

OS ovarian germ ve stromal hücre fizyolojisinin düzenleyicilerinden biri olabilir. Sitokinler, lökosit-



ler tarafından hücre dışı bölgeye salınan polipeptid veya glikoproteinlerdir (33). Memeli ovulasyonu veya folliküler rüptürün vasküler değişiklikler ve proteolitik sistemden oluştuğu ileri sürülmektedir (34). Bu iki sistem arasındaki çapraz bağlantı sitokinler, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve SR tarafından sağlanır. İnterlökin-1β'nin, sıçan overlerinde nitrit birikimine sebep olması sitokinler ve NOT arasındaki yakın ilişkiyi göstermektedir (35). OS ve sitokinlerin birbiriyle ilişkide olduğu ve overdeki hücre içi ve hücreler arası haberciler olarak davrandığı belirtilmektedir. Overlerdeki ROT ve NOT'nin sentezi araştırılmıştır (22).

Mononükleer fagositlerin aktivasyonu, hasarlanmış eritrositler ve apoptotik endometrial hücreleri içeren bir çok faktör tarafından endometrioziste tetiklenebilir. Peritoneal sıvıdaki TNF-α'nın konsantrasyonları ve endometriozis arasında pozitif bir ilişki rapor edilmiştir (33). SOD ve GP aktivitesi ve lipid peroksidasyon seviyeleri ovaryan endometriomalarından elde edilen ektopik endometrial dokuda ölçülmüştür. SOD aktivitesi ektopik endometriumda ektopik endometriumdan önemli derecede yüksek olduğu bulunmuştur ve malondialdehit seviyeleriyle plazma 17 - β östradiol seviyeleri arasında pozitif bir ilişki görülmüştür. TNF-α'nın in vitro endometriumda Mn SOD salınımını düzenlenmesine sebep olduğu gösterilmiştir (36). Antioksidan Mn SOD, sitokin TNF-α tarafından üretilen süperoksit anyonlarını nötralize eder. Bu TNF-α ile indüklenen OS'e karşı kendini koruma mekanizmasıdır. Östrojen ve progesteron çekilmesi, Nfkappa β aktivasyonunun indüklediği ROT vasıtasıyla prostaglandin (PG) F2a üretiminin stimülasyonuna yol açar (37). Menstruasyonun mekanizması açık değildir ve transkripsiyon faktör Nfkappa-β aktivasyonu bulmacanın bir parçası olabilir (13).

### 3.3. ROT ve anjiogenezisin mediatörleri

Anjiogenezis mevcut damarlardan kan damarı oluşumunu içeren patofizyolojik bir süreçtir. Anjiogenezisin indüksiyonu dokularda oksijen eksikliği olduğu zaman ortaya çıkar. Bu folliküler gelişim, endometrial büyüme, embryo gelişimi gibi fizyolojik işlemlerde bir rol oynar (38). Anjiogenezis, men-

strüel siklusta endometriyumun siklik dejenerasyonu için önemlidir. Maternal-fetal ara yüzde kompleks bir sitokin etkisi endometriyumda embryo implantasyonunu desteklemek için gerekli olan şartları yaratır (39,40). Folliküler büyüme, dominant follikülün seçimi, corpus luteum oluşumu, endometrial farklılaşma ve embryo oluşumu neovaskülarizasyona bağlı anahtar süreçlerdir (41). Endometriyum menstrüel siklusta büyüdüğünden dolayı damar rejenerasyonu ortaya çıkar (42). Östrojenler VEGF gibi faktörlerin salınımını kontrol ederek endometriyumda anjiogenezisi teşvik eder (43). NADP (H) oksidazdan üretilen ROT, in vitro VEGF sinyali ve in vivo anjiogenezis için kritiktir (44). ROT'nin küçük miktarları, büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından aktive edilen endotelial NADP (H) oksidazdan üretilir. Hücrelerin oksidasyon durumunun anjiogenezisi ayarladığı moleküler mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. Anladığımız kadarıyla gelecekteki çalışmalar kadın üreme sistemindeki anjiogeneziste ROT'nin rolünü araştırmalıdır.

### 3.4. ROT ve endometriyum

Endometriumdaki SOD'in satımında siklik bir değişiklik vardır. SOD aktivitesi ROT'nin seviyeleri artarken geç sekretuar fazda azalır (45). Bu değişikliklerin menstruasyon oluşumu ve endometriozis dökülmesinde önemli olduğu vurgulanmıştır. PG F2α seviyeleri sekretuar faz sonuna doğru artar ve ROT, in vitro PG F2α salınımını tetikler (46). Siklo-oksijenaz enziminin stimülasyonu menstruasyon mekanizmasını destekleyecek şekilde, transkripsiyon faktör Nfkappa β'nin aktivasyonu ile ROT'leri tarafından oluşturulur (37).

### 3.5. ROT ve endometriozis

Peritoneal makrofajlar tarafından aktive edilen ROT'nin artmış üretimi peritoneal sıvıda rapor edilmiştir (47). Aksi sonuçlar antioksidan ve oksidan dengesi göstermekte başarısız olan geniş hasta sayısına sahip ileri çalışmalarda gösterilmiştir (32,48). ROT'nin endometriozisli hastaların peritoneal sıvılarındaki seviyeleri, kontrollerden önemli derecede daha yüksek değildi. OS ile ilişkili otoantikörlerin titresindeki artış, serum otoantikör titreleri sonucu oksidasyonla modifiye edilmiş düşük dansiteli lipoprotein-



lerdeki (LDL) bir artışla sonuçlanması endometriozisli kadınlarda rapor edilmiştir (49). Peritoneal sıvıdaki otoantikör titrelerinde OS ile indüklenmiş bir artış endometriozisli kadınlarda gösterilmiştir. Monositler/T-lenfositler için potent bir kemotaktik faktör olan lipit peroksidasyon lizofosfatidil kolin'in bir belirteç olarak artmış seviyeleri endometriozisli kadınların peritoneal sıvısında görülmüştür (50). ROT'nin endometriozisle ilişkili adezyonların oluşumunda bir role sahip olabildiği ileri sürülmüştür (51).

### 3.6. ROT ve overler

SOD, Cu-Zn SOD, Mn SOD, GP, y glutamil sentataz ve lipit peroksidaz gibi OS belirteçleri immünohistokimyasal lokalizasyon, m-RNA ekspresyonu ve tiobarbitürik asit metoduyla araştırılmıştır (10,16). OS'in çeşitli belirteçlerinin ifadesi normal siklus içindeki insan overlerinde gösterilmiştir (15, 16). Bütün folliküler aşamalar, folliküler faz, dominant folliküller ve atretik folliküllerdeki primordial, primer, preantral ve dominant olmayan antral follikülleri içeren SOD salınımı için incelenmiştir (16). ROT oosit maturasyonu, follikülogenezis, overyan steroidogenezis ve lutealiziste düzenleyici bir role sahip olabilir. Ovaryan dokulardaki ROT ve antioksidan enzimler arasında hassas bir denge vardır. Antioksidan enzimler ROT üretimini nötralize eder ve oosit ve embriyoyu korur (15). Ad4 bağlayıcı protein (Ad4BP) antikörleri teka ve granuloza hücrelerinin çekirdeğindeki Ad4BP'i lokalize etmek için kullanılır. Ad4BP steroidogenetik P450 enziminin transkripsiyonunu indükleyen steroidogenik bir transkripsiyon faktörüdür. Böylece overdeki steroidogenezisi kontrol eder. Ad4BP ve SOD arasındaki ilişki OS ve overyan steroidogenez arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (16). Hem progesteron hem östradiol hormonların üretimi, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, human koryonik gonodotropinle (hCG) stimüle edilmiş luteal hücre kültürüne eklendiği zaman azalır. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> hem cAMP bağımlı hem de cAMP bağımlı olmayan steroidogenezisi azaltır (52). Üç OS belirteçlerinin (konjuge dienler, lipit hidroperosit, tiobarbitürik asit) seviyeleri preovulatuvar folliküllerde tespit edilmiştir. Preovulatuvar follikül, yoğun peroksidasyon sayesinde etkili bir antioksidan

mekanizmaya sahiptir (17). Aynı zamanda GP follikül içerisindeki hidroperoksitlerin düşük seviyelerini idame ettirebilir ve böylece gametogenezis ve fertilizasyonda önemli bir rol oynayabilir (53).

### 3.7. Kadın üremesinde NOS

Varlığını sürdürebilir bir oositin üretimi folliküler olgunlaşma, granuloza hücre olgunlaşması, ovulasyon ve luteinizasyona yol açan endokrin, parakrin ve otokrin faktörlerin kompleks bir etkileşimi ile düzenlenir. Pek çok hormonal ve parakrin faktörler oosit yeteneği ve embryo kalitesini belirler. Steroid hormonlar, bölgesel otokrin ve parakrin faktörler overyal stromal hücreleri etkiler. Siklik AMP'nin luteinize edici hormon ve follikül stimüle edici hormonun etkisini oluşturmak için 2. mesajcı olduğu düşünülmektedir (54). Siklik guanosin monofosfat (cGMP)-a siklik nükleotidi de 2. mesajcı olarak düşünülmüştür. NO'nin etkilerine, cGMP veya süper oksit radikaller ile NO'nin etkileşiminden oluşan ROT'nin üretimiyle aracılık ettiği ileri sürülmektedir (55). Mikropların yayılmasına cevap olarak makrofajlarca üretilen NO, antimikrobial bir ajan olarak etki eder (22). Nöronlar, kan damarları ve immün sistemin hücreleri üreme organlarının ayrılmaz parçalarıdır ve NO'nin bu sistemlerde oynadığı önemli fonksiyonel rolü göz önünde tutarak, NO'nin üreme sistemlerinin biyoloji ve fizyolojisinin önemli bir düzenleyicisi olduğu çok muhtemeldir. Son bir immün efektör olarak NOS aracılığıyla üretilen NO, patojenler ve anormal hücreleri öldürür fakat özellikle iNOS ısrarcı bir şekilde salındığı zaman normal doku ve hücrelere de zarar vererek kötü bir rol oynayabilir (21).

### 3.8. NOS ve failop tüpleri

NOS enzimlerinin mevcudiyeti immünohistokimya ve insan tubal hücrelerindeki NADPH-dia-foraz aktivitesinin mevcudiyetiyle gösterilmiştir (56). NO üretimi insan failop tüpündeki pozitif NADPH-dia-foraz aktivitesiyle gösterilmiştir. NO düz kaslar üzerinde gevşetici bir etkiye sahiptir ve tubal kontraktilite üzerinde benzer bir etkiye sahiptir. NO eksikliği tubal motilite disfonksiyonuna yol açarak, ovum retansiyonu, gecikmiş sperm transportu ve infertilite ile sonuçlanabilir. Failop tüplerindeki

artmış NO seviyeleri yayılan mikroplara sitotoksiktir ve aynı zamanda da spermatozoa'ya toksik olabilir (57).

### 3.9. NOS, endometrium ve myometrium

ENOS ve İNOS'in salınımı insan endometriumu (58) ve endometrial damarlarda (59) gösterilmiştir. NO aynı zamanda endometriumun mikrovaskülarizasyonunu düzenler ve menstruasyonda önemlidir. ENOS damarlar, endometrium, endometrial glandular epitel hücreleri ve myometriumu kaplayan endotelial hücrelerde rapor edilmiştir (60). NO endometriumun desidualizasyonu ve implantasyon için endometriumun hazırlanmasında bir role sahiptir, ilaveten, NO uterus kontraksiyonlarının düzenlenmesini de kolaylaştırabilir (61). Normal fertil kadında kontraksiyonlar proliferatif ve pre-ovulatuvar faz boyunca artar ve sekretuar fazda azalır. Bu noktadan hareketle, NO progesteronla sinerjiktir ve parakrin bir durumda sekretuar fazdaki uterus kontraksiyonlarını gevşetebilir. NO parakrin fonksiyonlarla uterustaki endometrial, myometrial ve mikrovasküler fonksiyonları düzenler (62).

### 3.10. NOS ve endometriozis

Endometriozis infertilite çalışmasının bir parçası olarak laparaskopi yapılan infertil kadınların %35'inde bulunmuştur (5). NO'nin düşük seviyeleri overyan fonksiyon ve implantasyonda önemlidir ve ovidukt kas yapısının gevşemesine sebep olur (63). NO'nin yüksek seviyelerinin sperm motilitesi üzerine zararlı etkilere, embriyoya toksik etkilere ve implantasyonu inhibe edici etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. NO programlı folliküler hücre ölümünün (apoptozis) önemli bir biyo düzenleyicisidir (64). Makrofajların sayısındaki artış ve aktivasyonu, daha fazla sitokin ve NO gibi diğer immün araçların salınımıyla birlikte. NO'nin yüksek seviyeleri birkaç şekilde fertilitiyi negatif olarak etkileyebilir. Peritoneal sıvıdaki değişiklikler, ovulasyon işleminin içinde bulunduğu çevre, gametin taşınması, sperm oosit etkileşimi, fertilizasyon ve erken embriyonik gelişim üremenin bütün bu adımlarını etkileyebilir (8,21). NO seviyeleri, lipid peroksidler ve ROT nin peritoneal sıvıdaki ilişkisini araştıran çalışmalar endometriozisi olan ve olmayan hastalar

arasında herhangi önemli bir fark bulmamıştır (48,65,66). Çalışmalarda elde edilen çelişkili sonuçlar Szczepanska ve ark. tarafından iletilmiştir (8). NO ve NOS yüksek miktarları endometriozisli kadınların endometriumunda görülmüştür (25,67). Peritoneal NO seviyeleri, peritoneal makrofaj NOS aktivitesi ve peritoneal makrofaj İNOS protein salınımı endometriozisle ilişkili infertiliteli kadınlarda incelenmiştir. Peritoneal makrofajlar NOS'nin yüksek seviyelerini salınımını sağlarlar ve daha yüksek NOS enzim aktivitesine sahiptirler. İn vitro immün stimülasyona cevapta daha fazla NO üretirler. NO'nin yüksek seviyeleri sperm, embryo, implantasyon ve oviduktal fonksiyonu olumsuz olarak etkilerken peritoneal sıvıdaki NO üretiminin azalması ya da durdurulması endometriozisli kadınlarda fertilitiyi sağlayabilir (24). Ektopik endometrium tarafından peroksinitrit üretimi adenomyozisli hastalarda bildirilmiştir. ENOS ve İNOS salınımı ve peroksinitrit üretimi adenomyozisin patofizyolojisindeki potansiyel rolleri GnRH agonistlerinin tedavisinden sonra belirgin olarak azalmıştır (68). NO'nin artmış seviyeleri endometriozisli hastaların peritoneal sıvısında gösterilmiştir (21,24). NOS'nin salınımı endometriozisli hastalarda yükselmiştir ve eNOS geninin 894. nükleotidinde exon T nin yaygın bir polimorfizmi endometriozisle ilişkili olabilir. Bu yüzden eNOS geninin salınımındaki varyasyonlar endometrial anjiogeneziste bulunabilir ve endometriozis sürecini düzenleyebilir (68). Endometriozisli hastalardaki glandüler endometriumda eNOS'in artmış salınımı bildirilmiştir (25). İNOS izoformu endometriozisli hastaların dokularında da yükselmiştir (67). Endometrial gelişim embryo implantasyonunu etkiler ve endometrium ve embryo arasındaki uyumsuz gelişme embryo implantasyonuna engel olabilir. NO endometriozis ve adenomyoziste üreme yeteneğini etkiler (69). Önemli farklılıklar kontrol grupları ile karşılaştırıldığında endometriozisli hastalarda uterin hiperperistaltizm ve peristaltizm bozukluğu görülür ve bu bozulmuş sperm transportu ve azalmış fertiliteden sorumlu olabilir (70).

Endometrial hücreler, immün hücreler veya makrofajlardan salınan çeşitli sitokinler NO salınımı için

eNOS'm stimüle eder (37,25,69). Bu anormal immün cevaplar sonunda NO'in büyük miktarlarını sürekli olarak üretmek için makrofajlar ve/veya endometrial hücreleri stimüle olabilir ve implantasyonu inhibe edebilir (71).

### 3.11. NOS ve overler

Overyan follükülogenezis sadece gonodotropinler ve steroidleri içermez, aynı zamanda bölgesel otokrin ve parakrin faktörleri de içerirler. NO radikali, overyan, follükülogenez ve steroidogenezi bulanan bölgesel faktörlerden biridir. NO cGMP'yi aktive eder ve hem içeren guanilat siklaz enzimini bağlar (54). Follüküler siklus boyunca moniterize edilen nitratın plazma konsantrasyonları ovulasyondaki pik seviyelerini açıklamıştır (72). NO overyan steroidogenezi inhibe eder (73). İnsan corpora luteasındaki eNOS'm salınımının mevcudiyeti erken ve orta luteal fazda rapor edilmiştir ve geç luteal fazda daha azdır. NO corpus luteumda steroidogenezi inhibe eder ve artmış PC'ler vasıtasıyla oluşan luteolitik etkiye sahiptir ve apoptozise gider (74). Follüküler sıvı NO'ı eNOS ya da İNOS tarafından üretiliyor gibi görünmektedir. Bununla birlikte normal fizyolojik şartlarda follüküler sıvı NO'ı eNOS tarafından granülosa hücrelerinde sentezleniyor gibi görünmektedir. IVF uygulanan hastalarda serum östradiol konsantrasyonlarında olduğu gibi follüküler hacim ve follüküler sıvı nitrat/nitrit seviyeleri arasında da pozitif bir ilişki tespit edilmiştir (75). Bu bulguların aksine Manau ve ark. follüküler sıvı nitrat/nitrit seviyeleri ve overyan cevabın parametreleri arasında ilişki bulamamıştır (76). Serum NO ölçümleri gibi belirteçler IVF'da başarıyı tahmin etmek için kullanılamaz (76,77). Serum nitrat konsantrasyonu NO'in kısa yarılanma ömrü olduğundan dolayı iyi bir belirteç olmayabilir. Follüküler kan akımının IVF'nun başarısını tahmin etmede follüküler NO seviyelerine göre daha iyi bir prognostik faktör olduğu bulunmuştur (69). Follüküler sıvı NO seviyeleri fertilitate ilişkili hastalıklara sahip hastalarda farklı bulunmuştur. NO follüküler sıvı seviyeleri tubal obstrüksiyonlu hastalarda karşılaştırıldığında endometriozis ve hidrosalpinksli hastalarda daha yüksektir (26). Follüküler NO seviyeleri ve follükül olgunlaşması veya follükül kalitesi arasında hiçbir

ilişki bildirilmemiştir. Bazı çalışmalar follüküler büyüme ve apoptozin NO konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir. Follükülogenezis hem follükül büyümesini hem de apoptozisin katılımını içerir. NO bu sürecin her ikisini de düzenler.

NO'in düşük konsantrasyonları apoptozisi önleyebilir, bununla birlikte arjinin eksikliğinden dolayı NOS tarafından artmış süperoksit üretimi kadar NO'in patolojik atılmış konsantrasyonları peroksinitrit üretimiyle hücre ölümünü teşvik edebilir (22). Çeşitli overyan fonksiyonlarda NO mevcudiyeti desteklenmektedir. Follüküler sıvıdaki NO'in ve follükülerdeki, corpus luteumdaki NOS'un salınımının varlığı rapor edilmiştir (20, 76). Serum NO seviyeleri tubal veya peritoneal faktör infertilite gebe olmayan hastalar arasında yükselmiştir (63). Follüküler sıvı NO seviyeleri oositin olgunlaşma ve kalitesi ile ilişkili değildir ve büyük, orta, küçük follükül boyutları arasında follüküler sıvının NO konsantrasyonlarında hiçbir önemli farklılık görülmemiştir. Follüküler sıvıdaki daha yüksek TNF- $\alpha$  konsantrasyonları zayıf oosit kalitesi ile ilişkili bulunmuştur (26). Halbuki follüküler sıvı nitrit ve nitrat seviyeleri döllenmiş olgun oosit içeren follüküllerde döllenmeyenlere göre önemli derecede daha düşüktü (78). Follüküler NO'in embryo kalitesi ve embryo bölünme oranıyla negatif olarak ilişkili olduğu belirtilmiştir (63,78). Bir NO donörü olan nitrogliserin (NTG) kullanımı İVF uygulanan hastalarda sonucu önemli derecede etkilemedi. Ek olarak ne NTG ne de plasebo uterin arter akım direncini düzeltmedi (23). NO donörleri ve yükselmiş serum NO'ı azalmış fertilitateyle sonuçlanan implantasyon yetmezliğiyle ilişkiliydi (71).

Bu derlemede OS'in kadın infertilitesindeki etyolojik rolünü ve nedenlerini gözden geçirdik. OS, serbest radikallerin fazla üretimi ve/veya bozulan antioksidan defans mekanizmalarından gelişir. Literatürde artan sayıda yayınlanan serilerde OS'in kadın infertilitesindeki önemi vurgulanmaktadır. Fakat çalışmaların çoğu gözlemsel veya vaka-kontrol çalışmalarıdır. Ayrıca preeklampsi, hidati-form mole, fetal embriyopati, gestasyonel diabetes, erken doğum ve reproduktif hastalıklara neden olarak, ani fetal ve maternal kayıplara yol açabilir.

ROS ve NOS için referans değerleri, minimum güvenilir konsantrasyonları veya fizyolojik yararlılık düzeyleri tanımlanmamıştır. Hastalar etyolojik faktörlere göre değerlendirilmeli, ayrı analiz edilmelidir. OS'in invivo ölçümü tartışmalıdır. OS'in belirteçlerinin duyarlılık ve özgüllüğü bilinmemektedir. Bu derleme ölçüm yöntemleri hakkında ayrıntı içermemekle birlikte, standart bir yöntem bulunmamaktadır. OS'in etyolojisi ve tedavilerine yönelik geniş hasta sayılı, aynı değerlendirme belirteçlerinin kullanıldığı ve homojen hasta gruplarından oluşan çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

- ASRM: Definition of "infertility". *Fertil Steril* 2004; 82 (Suppl 1): S206.
- Yu SL, Yap C. Investigating the infertile couple. *Ann Acad Med Singapore* 2003; 32: 611-613. quiz 614.
- Duckitt K. Infertility and subfertility. *Clin Evid* 2003; 2044-2073.
- DeCherney A, Nathan L, Eskandari M, Cadieux M. *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment*. McGraw Hill, New York 2003; 6: 979-990.
- ASRM: Guidelines for the provision of infertility services. *Fertil Steril* 2004; 82(Suppl 1): S24-S25.
- Sharma RK, Agarwal A. Role of reactive oxygen species in gynecologic diseases. *Reprod Med Bio* 2004; 3: 177-199.
- Pierce JD, Cackler AB, Arnett MG. Why should you care about free radicals? *RN* 2004; 67: 38-42. quiz 43.
- Szczepanska M, Kozlik J, Skrzypczak J, Mikolajczyk M. Oxidative stress may be a piece in the endometriosis puzzle. *Fertil Steril* 2003; 79: 1288-1293.
- Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77: 861-870.
- Attaran M, Pasqualotto E, Falcone T, Goldberg JM, Miller KF, et al. The effect of follicular fluid reactive oxygen species on the outcome of in vitro fertilization. *Int J Fertil Womens Med* 2000; 45: 314-320.
- Hallivell B, Gutteridge JM, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med* 1992; 119: 598-620.
- Mello Filho AC, Hoffmann ME, Meneghini R. Celi killing and DNA damage by hydrogen peroxide are mediated by intracellular iron. *Biochem J* 1984; 218:273-275.
- Behrman HR, Kodaman PH, Preston SL, Gao S. Oxidative stress and the ovary. *J Soc Gynecol Investig* 2001; 8: S40-42.
- Sabatini L, Wilson C, Lower A, Al-Shawaf T, Grudzinskas JG. Superoxide dismutase activity in human follicular fluid after controlled ovarian hyperstimulation in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999; 72:1027-1034.
- Shiotani M, Noda Y, Narimoto K, Imai K, Mori T, et al. Immunohistochemical localization of superoxide dismutase in the human ovary. *Hum Reprod* 1991; 6: 1349-1353.
- Suzuki T, Sugino N, Fukaya T, Sugiyama S, Uda T, et al. Superoxide dismutase in normal cycling human ovaries: immunohistochemical localization and characterization. *Fertil Steril* 1999; 72: 720-726.
- Jozvick M, Volczynski S, Szamatovicz M. Oxidative stress markers in preovulatory follicular fluid in humans. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 409-413.
- El Moutassim S, Guerin P, Menezo Y. Expression of genes encoding antioxidant enzymes in human and mouse oocytes during the final stages of maturation. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 720-725.
- Guerin P, El Moutassim S, Menezo Y. Oxidative stress and protection against reactive oxygen species in the pre-implantation embryo and its surroundings. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 175-189.
- Vega M, Johnson MC, Diaz HA, Urrutia LR, Troncoso JL, et al. Regulation of human luteal steroidogenesis in vitro by nitric oxide. *Endocrine* 1998; 8:185-191.
- Dong M, Shi Y, Cheng Q, Hao M. Increased nitric oxide in peritoneal fluid from women with idiopathic infertility and endometriosis. *J Reprod Med* 2001; 46: 887-891.
- Rosselli M, Keller PJ, Dubey RK. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 3-24.
- Ohl J, Lefebvre-Maunoury C, Vittemer C, Nisand G, Laurent MC, et al. Nitric oxide donors for patients undergoing IVF. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2002; 17: 2615-2620.
- Osborn BH, Haney AF, Misukonis MA, Veinberg JB. Inducible nitric oxide synthase expression by peritoneal macrophages in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 2002; 77: 46-51.
- Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Endothelial nitric oxide synthase in the endometrium during the menstrual cycle in patients with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 1998; 69: 303-308.
- Lee KS, Joo BS, Na YJ, Yoon MS, Choi OH, et al. Relationships between concentrations of tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide in follicular fluid and oocyte quality. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17: 222-228.
- Chan AC. Partners in defense, vitamin E and vitamin C. *Can J Physiol Pharmacol* 1993;71:725-731.

28. de Matos DG, Furnus CC. The importance of having high glutathione (GSH) level after bovine in vitro maturation on embryo development effect of beta-mercaptoethanol, cysteine and cystine. *Theriogenology* 2000; 53: 761-771.
29. Agarvval A, Allamaneni SS. Role of free radicals in female reproductive diseases and assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 2004; 9: 338-347.
30. de Bruin JP, Dorland M, Spek ER, Posthuma G, van Haaften M, et al. Ultrastructure of the resting ovarian follicle pool in healthy young women. *Biol Reprod* 2002; 66: 1151- 1160.
31. Dennery PA. Role of redox in fetal development and neonatal diseases. *AntioxidRedox Signal* 2004; 6:147-53.
32. Bedaivvy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* 2002; 17: 426-431.
33. Bedaivvy MA, Falcone T. Peritoneal fluid environment in endometriosis. *Clinicopathological implications. Minerva Ginecol* 2003; 55: 333-345.
34. Tsafirri A, Reich R. Molecular aspects of mammalian ovulation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 1-11.
35. Ben-Shlomo I, Kokia E, Jackson MJ, Adashi EY, Payne DW. Interleukin- 1 beta stimulates nitrite production in the rat ovary: evidence for heterologous cell-cell interaction and for insulin- mediated regulation of the inducible isoform of nitric oxide synthase. *Biol Reprod* 1994; 51: 310-318.
36. Sugino N, Karube-Harada A, Sakata A, Takiguchi S, Kato H. Nuclear factor-kappa B is required for tumor necrosis factor-alpha-induced manganese superoxide dismutase expression in human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3845-3850.
37. Sugino N, Karube-Harada A, Taketani T, Sakata A, Nakamura Y. Withdrawal of ovarian steroids stimulates prostaglandin F2alpha production through nuclear factor-kappaB activation via oxygen radicals in human endometrial stromal cells: potential relevance to menstruation. *J Reprod Dev* 2004; 50: 215-225.
38. Zbucka M, Koda M, Tomaszewski J, Przystupa W, Sulkowski S, et al. Angiogenesis in the female reproductive processes. *Ginekol Pol* 2004; 75: 649-657.
39. Krussel JS, Bielfeld P, Polan ML, Simon C. Regulation of embryonic implantation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110(Suppl 1):S2-S9.
40. Sherer DM, Abulafia O. Angiogenesis during implantation, and placental and early embryonic development. *Placenta* 2001; 22:1-13.
41. Gordon JD, Mesiano S, Zaloudek CJ, Jaffe RB. Vascular endothelial growth factor localization in human ovary and fallopian tubes: possible role in reproductive function and ovarian cyst formation. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 353-359.
42. Bausero P, Cavaille F, Meduri G, Freitas S, Perrot-Appianat M. Paracrine action of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: production and target sites, and hormonal regulation. *Angiogenesis* 1998; 2:167-182.
43. Albrecht ED, Babischkin JS, Lidor Y, Anderson LD, Udoff LC, et al. Effect of estrogen on angiogenesis in co-cultures of human endometrial cells and microvascular endothelial cells. *Hum Reprod* 2003; 18: 2039-2047.
44. Ushio-Fukai M, Alexander RW. Reactive oxygen species as mediators of angiogenesis signaling: role of NAD(P)H oxidase. *Mol Cell Biochem* 2004; 264: 85-97.
45. Sugino N, Shimamura K, Takiguchi S, Tamura H, Ono M, et al. Changes in activity of superoxide dismutase in the human endometrium throughout the menstrual cycle and in early pregnancy. *Hum Reprod* 1996; 11:1073-1078.
46. Sugino N, Karube-Harada A, Kashida S, Takiguchi S, Kato H. Reactive oxygen species stimulate prostaglandin F2 alpha production in human endometrial stromal cells in vitro. *Hum Reprod* 2001; 16:1797-1801.
47. Zeller JM, Henig I, Radvanska E, Dmowski WP. Enhancement of human monocyte and peritoneal macrophage chemiluminescence activities in women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1987; 13: 78-82.
48. Wang Y, Sharma RK, Falcone T, Goldberg J, Agarvval A. Importance of reactive oxygen species in the peritoneal fluid of women with endometriosis or idiopathic infertility. *Fertil Steril* 1997; 68: 826-830.
49. Murphy AA, Palinski W, Rankin S, Morales AJ, Parthasarathy S. Evidence for oxidatively modified lipid-protein complexes in endometrium and endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69: 1092-1094.
50. Shanti A, Santanam N, Morales AJ, Parthasarathy S, Murphy AA. Autoantibodies to markers of oxidative stress are elevated in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1999; 71: 1115-1118.
51. Portz DM, Elkins TE, White R, VVarren J, Adadevoh S, et al. Oxygen free radicals and pelvic adhesion formation: I. Blocking oxygen free radical toxicity to prevent adhesion formation in an endometriosis model. *Int J Fertil* 1991; 36: 39-42.
52. Vega M, Carrasco I, Castillo T, Troncoso JL, Videla LA, et al. Functional luteolysis in response to hydrogen peroxide in human luteal cells. *J Endocrinol* 1995; 147: 177-182.
53. Paszkowski T, Traub AI, Robinson SY, McMaster D. Selenium dependent glutathione peroxidase activity in human follicular fluid. *Clin Chim Acta* 1995; 236: 173-180.
54. LaPolt PS, Leung K, Ishimaru R, Tafaya MA, You-hsin Chen J. Roles of cyclic GMP in modulating ovarian functions. *Reprod Biomed Online* 2003; 6: 15-23.
55. Hanafy KA, Krumenacker JS, Murad F. NO, nitrotyrosine, and cyclic GMP in signal transduction. *Med Sci Monit* 2001; 7: 801-819.

Safiye YILMAZ  
Aras SAKLAMAZ  
İlgın ÖZTÜRK  
Ahmet MADEN

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi 3 Göz Kliniği

## KAPAK PARAZİTİ *DEMODEX FOLLICULORUM*'UN BLEFARİTTEKİ ROLÜ

### The Role of *Demodex Folliculorum* as an Eye-Lid Parasite in Blepharitis

#### Anahtar Sözcükler:

Blefarit, demodex  
follüculorum,  
blefarokonjunktivit

#### Key Words:

Blepharitis, Demodex  
folliculorum,  
blepharoconjunctivitis

#### ÖZET

**A**maç: Blefarit şikayeti olan ve kontrol grubu hastalardan yapılan mikrobiyolojik incelemede blefaritli hastalardaki *Demodex folliculorum* (DF) prevalansını normal popülasyonla karşılaştırmalı olarak incelemek.

**Yöntem:** Kasım 2003 ile Mayıs 2005 tarihleri arasında blefarit şikayetleri ile kliniğimize başvuran 48 hastanın 96 gözü ve 48 sağlıklı kişinin 96 gözü çalışma kapsamına alındı. Hastaların kirpiklerinden alınan 3'er örnek direkt mikrobiyolojiye yollanarak DF açısından inceleme yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya aldığımız hastaların yaşları 16-81 arasında olmak üzere ortalama idi. Hastaların 52'si kadın, 26'sı erkek idi. 74 blefaritli gözün 22'sinde (%29.72), 22 blefarokonjunktivitli gözün 2'sinde (%9.09) DF varlığı saptandı. Normal sağlıklı 96 gözün ise 15 (%15.2)'de DF saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.05$ ). Ayrıca cinslerine, göre DF prevalansı açısından istatistiksel olarak incelendiğinde erkeklerde daha fazla olmak üzere DF varlığı anlamlı saptandı ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** DF özellikle tedaviye dirençli kronik blefarit nedenleri arasında düşünülmeli ve bu parazit identifiye edildiğinde anti-demodex tedavisi başlanmalıdır.

#### SUMMARY

**P**urpose: To evaluate the prevalence of *Demodex folliculorum* (DF) in blepharitis patients and controls (DF) and to compare the prevalence between these two groups.

**Methods:** 96 eyes of 48 patients with blepharitis and 96 eyes of 48 patients with normal eyes that administered to our clinic between November 2003 and May 2005 were included in this study. Three eyelash samples were epilated from each patient and examined under the light microscope for DF.

**Results:** The mean age of the patients was  $56.39\pm 19.22$  (range 16-81). There were 52 women and 26men. DF was found in 29.72% (22/74) of patients with blepharitis and in 9.09% (2/22) of blepharoconjunctivitis. DF was found in 15.2% (15/96) control patients. The difference between the two groups was statistically significant. There was also statistically significant difference for DF prevalence between males and females **Conclusion:** Our findings show that DF should be considered in patients with chronic blepharitis resistant to the treatment and anti-demodex treatment should be initiated when the parasite was identified.

Yazışma adresi: Op. Dr. Safiye YILMAZ  
Kauçuk Sok., No:6/3 35330 Balçova-İZMİR  
Tel: 532 373 90 17  
e-mail: safiyekucukbay@hotmail.com



## GİRİŞ

Blefarit kirpik foliküllerini, sebasöz ve apokrin bezleri etkileyen kapak kenarı enflamasyonudur. Enfeksiyöz blefaritin en sık sebebi *Stafilokok epidermidis*, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium sp*, *Acinetobacter sp* and *Stafilokok aureus*'dur (1). En sık saptanan parazit ise *Demodex folliculorum* (DF)'dur. DF 0.2-0.3 mm uzunluğunda, iki ucu künt, ön kısmında 4 çift kısa güdük ayağı bulunan, transparan bir parazit olup insan folliküllerinde asemptomatik olarak bulunabilmektedir (2). Bütün evcil hayvanlarda ve insanda kıl folliküllerinde ve yağ bezlerinde yaşayan, özellikle burun ve göz çevresinde yerleşen bir parazittir. DF püstüller follikülit, deri lezyonları ve akne rozasea, blefarit gibi enflamatuvar reaksiyonlarda rol oynamaktadır (2). Önceki yapılan çalışmalarda DF'un blefaritli hastalarda insidansının yüksek olduğu saptanmıştır (2,3). Bununla birlikte DF'un blefarit riskini artırmadığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur (4). Bu çalışmada amacımız kliniğimize blefarit şikayetleri ile başvuran hastalardan alınan kirpiklerinden yapılan mikrobiyolojik incelemede DF prevalansını normal sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak incelemek idi.

## GEREÇ YÖNTEM

Kliniğimize, Kasım 2003 ile Mayıs 2005 tarihleri arasında blefarit şikayetleri ile başvuran 48 hastanın 96 gözü ve kontrol grubu olarak blefarit yönünden sağlıklı 48 bireyin 96 gözü olmak üzere toplam 192 göz çalışma kapsamına alındı. Hastalara ayrı ayrı aydınlatılmış onam formu imzalatılarak onay alındı.

Tedaviye alınma kriterleri: Hastaların kaşıntı, yanma, fotofobi şikayetlerinden birine sahip olması ve/veya kapak kenarında kızarıklık veya pullanma olması idi. Bunun yanı sıra hastaların meibomian bez disfonksiyonu veya meibomianit olmamasına özen gösterildi. Yine hastaların daha önce blefarit için tedavi almamış olmasına dikkat edildi. Kontrol grubundaki hastaların refraktif yakınmalar dışında herhangi bir sistemik veya oküler yakınması yok idi. Çalışma kriterlerine uyan hastalardan ayrıntılı anamnez alındıktan sonra yarıklı ışıklı biyomikroskopik muayeneleri tamamlandı. Sonrasında her kapaktan üçer adet olmak üzere hastaların kirpikleri steril

olarak çekildi. Hastaların kirpiklerinden çekilerek alınan örnek direkt mikrobiyolojiye yollanarak DF açısından inceleme yapıldı. İmersiyon yağında direkt mikroskopik bakı yapıldı. Saptanan her DF not edildi. Hastalardan alınan kirpik örneklerinden birinde DF saptanması pozitif olarak kabul edildi.

Hastalar kendi aralarında yaşları ve cinsleri kendi aralarında karşılaştırılarak incelendi. İstatistiksel analiz SPSS programı kullanılarak Chi-square analiz testi ile yapıldı. Saptanan p değeri 0.05'in altında olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

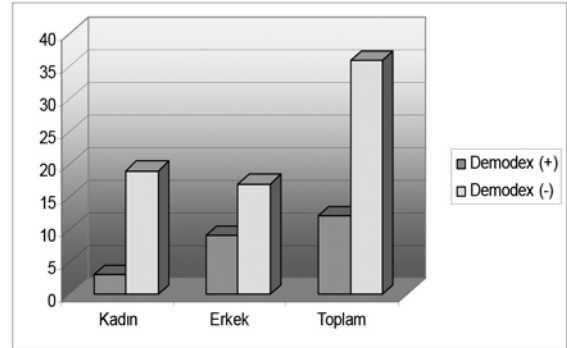
## SONUÇ

Çalışmaya aldığımız hastaların yaşları 16-81 arasında olmak üzere ortalama  $56.39 \pm 19.22$  idi. Kontrol grubu hastaların yaş ortalaması  $57.67 \pm 15.12$  iken, blefaritli hastaların yaş ortalaması  $55.34 \pm 19.82$  idi. Blefaritli hastaların 22'si kadın, 26'sı erkek, kontrol grubundaki hastaların 25'i kadın, 23'ü erkek idi. İki grup arasından yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yok idi ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 1.** Hastaların tanılarına göre demodex follikülarum dağılımı

	Blefarit	Blefarokonjonktivit	Kontrol	Toplam
Hasta sayısı	74 (%38.6)	22 (%11.4)	96 (%50)	192
DF	22 (%56.4)	2 (%5.2)	15 (%38.4)	39

(DF: *Demodex Follikülarum*)



**Şekil 1.** Cinsiyete göre Demodex follikülorum dağılımı

Hasta grubundaki 74 gözde blefarit, 22 gözde blefarokonjonktivit mevcut idi. 74 blefaritli gözün 22'sinde (%29.72), 22 blefarokonjonktivitli gözün 2'sinde (%9.09) DF varlığı saptandı (Şekil 1). 10 gözde *Stafilokok aureus* üretti, bunlardan 4'ünde DF saptandı. Kontrol grubundaki 96 gözün 15'inde (%15.2) DF

saptandı. İki grup arasında DF varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0.05$ ) (Tablo 1). Hasta grubu kendi arasında yaşlarına, cinslerine, tanlarına göre DF varlığı açısından istatistiksel olarak incelendiğinde erkeklerde daha fazla olmak üzere DF varlığı anlamlı saptandı ( $p<0.05$ ). (Şekil 1).

## TARTIŞMA

*Demodex folliculorum* insan kapak pilosebasöz komponentleri ve kıl folliküllerinde yaşayan bir parazittir(5). Parazit 0.1-0.4 mm uzunluğundadır, vücudunun ön kısmında 8 adet yumurta taşır ve sebumla beslenir (2,7). DF blefarit gelişimde rol oynadığına dair yayınlar bulunmakla birlikte tersini iddia eden yayınlar da mevcuttur (4). Bazı yazarlar DF'un bir patojen olduğunu iddia ederken bazıları da deride saprofit olarak yaşadığından bahsetmektedirler (3). DF, normal popülasyonda görülme sıklığı %20-30 iken, blefaritlerde %37-65 oranında tespit edilmiştir (4). Tedaviye cevap vermeyen kronik blefaritlerde ise %50-60 oranında DF görüldüğü bildirilmiştir (3,7). Demler, DF'un kronik blefaritte bir mediatör olduğundan bahsetmekte ve bu tip hastalarda kirpiklerde bu parazitin araştırılması gerektiğini bildirmektedir (8). Bu çalışmada amacımız kontrol grubu ile kıyaslamalı olarak kapak kenarında saprofit olarak yaşadığına inandığımız DF'un blefarit ve blefarokonjonktivitli hastalardaki prevalansını incelemek idi. Hasta grubunu incelediğimizde 74 blefaritli gözün 22'sinde (%29.72), 22 blefarokonjonktivitli gözün 2'sinde (%9.09) DF varlığı saptandı. Kontrol grubunda bu oran %15.2 iken, bu oran hasta grubunda toplam %38.81 olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Blefaritli ve blefarokonjonktivitli hastalar kendi aralarında ayrı ayrı değerlendirildiğinde DF oranının blefaritli hastalarda daha fazla olduğu gözlemlendi ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlı idi. Blefaritli hastalardaki bu yüksek oran parazitin blefarit oluşumunda tetikleyici faktör olduğunu göstermektedir. Kontrol grubunda %15 gibi bir oran saptanması da parazitin bu hastalarda kapak kenarında saprofit olduğunu göstermektedir.

Özdemir ve arkadaşları DF prevalansının bayanlarda daha fazla olduğunu bildirmektedir (9). Madeira ve Sogagar 100 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada DF

prevalansını %51 bulmuşlar ve bu hastaların %10'unun bayan olduğundan bahsetmişlerdir (10). Hu ve Wang ise yine %51.5 DF prevalansı bildirmiş bunun da erkeklerde daha fazla olduğunu gözlemlediklerinden bahsetmişlerdir (11). Bizim çalışmamızda bu oran erkekler lehine daha fazla idi.

DF tanısı konurken literatürde deri biyopsisi, kıl epilasyonu, adheziv bantlar gibi farklı tekniklerden bahsedilmektedir (12,13). English ve ark. kirpikleri çektikten sonra normal salin solüsyonuna veya bitkisel yağ içine koyup orada bekletmeyi ve sonrasında ışık mikroskopunda incelemeyi uygun görmüşlerdir (13). Bu teknik oldukça kolay ve risksiz olması nedeniyle biz de çalışmamızda kirpikleri çektikten sonra kıl folikülünü imersiyon yağı içerisinde mikroskopik inceleme yaptık.

Kronik granümatöz perifolikülitis ve püstüler lezyonlarda yapılan histopatolojik çalışmalarda çok sayıda DF bulunmuş ve bu olgularda immünolojik defekt, tümör veya sistemik hastalık bulunamamıştır (14). Bizim olgularımızda da yapılan tetkiklerde herhangi bir hastalık olmadığı halde DF patolojik etki göstermiştir. Pena ve arkadaşları granümatöz dermal enflamasyonların histopatolojik incelemelerinde çok çekirdekli dev hücrelerle iyice çevrelenmiş paraziti görüntülemişler ve bu bulgular parazitin patojen olabileceğini gösteren kanıt olarak kabul edilmiştir (15).

Çalışmamızın sonuçlarına baktığımızda her ne kadar kontrol grubunda da DF varlığı saptansa da bu oran blefarit grubunda daha yüksek bulunmuştur ve blefarit gelişiminde bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle blefarit tedavisinde DF varlığı akla getirilmesi ve tedavinin bu yönde desteklenmesi gerektiği gerçeği ortaya çıkmaktadır. Öncelikle kapak hijyenine önem verilmeli, eğer hasta standart antibiyotik steroid kombinasyon tedavisine yanıt vermezse anti-demedex tedavisi başlanmalıdır. Parazit identifiye edildiğinde %2 permethrin krem, %4 pilokarpin jel, %2 mercury pomad, %2 metranidazol, %1 lindan gibi akarsidlerin kullanılması önerilmektedir. Böylece uzun süren ve bir türlü tedaviye yanıt alınamayan blefaritli hastalardaki tedavi maliyeti de düşürülebilecektir. Sonuç olarak demodex follicularum kronik blefarit



nedenleri arasında düşünölmeli ve bu parazit identifiye edildiğinde anti-demodex tedavisi başlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Groden LR, Murphy B, Rodnite J, Genvert GI. Lid flora in blepharitis. *Cornea*. 1991;10:50-53.
2. Basta-Juzbasic A, Subic JS, Ljubojevic S. Demodex folliculorum in development of dermatitis rosaceiformis steroidica and rosacea-related diseases. *Clin Dermatol*. 2002;20:135-140.
3. Kamoun B, Fourati M, Feki J, et al. Blepharitis due to demodex: Myth or reality? *J Fr Ophthalmol*. 1999;22:525-527.
4. Sümer Z, Arıcı MK, Topalkara A, Özcelik S, Yıldırım S. Kronik blefaritli hastalarda Demodex folliculorum görölme sıklığı. *Cumhuriyet Univ Tıp Fak Dergisi*. 2000;22:69-72.
5. English FP, Nutting WB. Demodicosis of ophthalmic concern. *Am J Ophthalmol*. 1981;91:362-372.
6. Ruffli T, Mumcuog̃ lu Y. The hair follicle mites demodex folliculorum and demodex brevis: Biology and medical importance. *Dermatologica*. 1981;162:1-11.
7. Uyttebroeck W, Nijs I, Maudgal PC, Missotten L. Incidence of Demodex folliculorum in normal people and in blepharitis patients. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 1982;201:83-87.
8. Demmler M, De Kaspar HM, Mohring C, Klauss V. Blepharitis. Demodex folliculorum, associated pathogen spectrum and specific therapy. *Ophthalmologe*. 1997;94:191-196.
9. Özdemir MH, Aksoy U, Akisu C, Sönmez E, Çakmak MA. Investigating demodex in forensic autopsy cases. *Forensic Sci Int*. 2003;135:226-231.
10. Madeira NG, Sogayar MI. The prevalence of demodex folliculorum and demodex brevis in a population sample from Botucatu, Sao Paulo, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1993;26:221-224.
11. Hu Q, Wang Y. Investigation on the prevalence of human demodex among 2248 medical students in inner Mongolia. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Shen Chon Bing Za Zhi*. 2001;19:239-240.
12. Forton F, Seys B. Density of Demodex folliculorum in rosacea: A casecontrol study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol*. 1993;128:650-659.
13. English FP, Nutting W, Cohn D. Eyelids mite nests. *Aust J Ophthalmol*. 1982;10:187-189.
14. Grossmann B, Jung K, Linse R. Tubero-pustular demodicosis. *Hautarzt* 1999;50:491-4
15. Pena GP, Andrade Filho JS. Is demodex really non-pathogenic? *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000;42:171-3

Özlem Karataş SİLİSTRELİ  
Meltem AYHAN  
Cenk DEMİRDÖVER  
Zeynep AYTUĞ  
Yücel ÖZTAN†

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi

## BASI YARASI TEDAVİSİNDE V-Y İLERLETME FLEBİ VE ROTASYON FLEBİNİN KOMBİNASYONU

Combination of V-Y Advancement flaps and  
Rotation flaps for Pressure Ulcer Treatment

### Anahtar Sözcükler:

Bası yarası, V-Y ilerletme  
flebi, rotasyon flebi

### Key Words:

Pressure ulcer, V-Y  
advancement flap, rotation  
flap

### ÖZET

**E**vre 3 ve 4 bası yarası olan ve cerrahi endikasyonu konan 20 olguya, V-Y ilerletme flebi ve rotasyon flebi birlikte uygulandı. İki hastada flep distalinde nekroz izlenirken diğer hastalarda bir komplikasyon oluşmadı. V-Y ilerletme flebi ve rotasyon flebinin birlikte kullanılması, klasik bilateral V-Y ilerletme flebinin orta hattaki sütürler üzerine olan tansiyon etkisini ortadan kaldırmakta, böylece geniş vertikal skara bağlı yara yeri komplikasyonlarının oranını azaltmaktadır.

### SUMMARY

**T**wenty patients with Grade III or Grade IV pressure ulcer were operated using V-Y advancement flap in combination with rotation flap. No complication was seen except in two patients with distal flap necrosis. On the contrary to the classical bilateral V-Y advancement flap, combining V-Y advancement flap and rotation flap decreases tension at the midline and reduces wound bed complications due to large vertical scar.

### GİRİŞ

**Y**etersiz mobilizasyona bağlı uzun süreli doku iskemisi bası yarası oluşumu ile sonuçlanır. Lokal yara bakımı iyi yapılırsa, oluşan yaralar evre 1 ve 2 yani epidermis ve dermisin infiltrasyonunu içeren dönemde yakalanıp, pansumanla iyileşebilir. Ancak evre 3 ve 4 olarak tanımlanan, kası ve kemiği de içeren tam kat doku kayıplarıyla seyreden bası yaralarında öncelikle cerrahi debridman ve onarım yapılmalıdır (1,2). Aksi halde yumuşak doku nekrozu ve ülserasyonuna eklenecek enfeksiyon, osteomyelit ve eklem aralığını içeren patolojiler, hastanın hayat kalitesini ciddi şekilde bozabilecek durumlara dönüşebilir. Bası yarasının cerrahi tedavisi, oluşan defektin lokalizasyonuna ve boyutlarına göre değişir. Kliniğimizde, bası yarası debridmanı sonucu oluşan belli büyüklükte ve lokalizasyondaki sirküler defektlerin onarımı, klasik olarak kullanılan V-Y ilerletme flebinin rotasyon flebi ile birlikte uygulanmasıyla yapılmaktadır. Klasik iki taraflı V-Y ilerletme fleplerinin kullanıldığı durumlarda orta hattaki sütürler üzerinde oluşan tansiyon sütür açılması gibi yara yeri

**Yazışma adresi:** Op. Dr. Özlem KARATAŞ  
Mithatpaşa Cad. No:257/5 Balçova-İZMİR  
e-mail: artuntr@yahoo.com

komplikasyonlarına veya geniş skarlara neden olabilmektedir (3). Kliniğimizde defektin bir tarafından V-Y ilerletme flebinin, diğer tarafından rotasyon flebinin hazırlanıp sütür hattının tam ortada vertikal olmaması yoluyla bu bölgedeki tansiyonun azaltılması amaçlanmıştır. Ayrıca rotasyon flebinin plana dahil edilmesiyle fleplerin tabana daha geniş bir yüzeyle temas edip, beslenmelerinin daha güvenilir olmasının sağlanabileceği düşünülmüştür.

## MATERYAL VE METOT

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik Cerrahi Kliniği'nde Ocak 1997 ve Aralık 2002 yılları arasında 20 hastada çeşitli lokalizasyon-

lardaki bası yaralarının tedavisinde gluteal V-Y ilerletme flebi ve rotasyon flepleri birlikte uygulandı. Bu hastaların yaşları 15-65 arasında değişmekteydi. Bası yaraları ondört hastada sakral, 2 olguda iskial, 2 hastada trokanterik ve 2 hastada da trokanterik ve sakral yerleşimliydi. Debridman sonrası oluşan defektlerin büyüklüğü yaklaşık 17.2 cm (12-24 cm) çapındaydı. Dört hasta yaşlılık ve çeşitli kronik hastalıklar nedeniyle yatağa bağımlı iken, 16 hasta geçirilmiş araç içi ve dışı trafik kazaları, spinal kord hasarı ve kesici alet yaralanması sonucu parapleji gelişen hastalardı. Hastalara ait tüm bilgiler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastalarla ilgili bilgiler

Hasta No	Cinsiyet	Yaş	Etiyoloji	Lokalizasyon	Defekt Boyutları	Postoperatif Komplikasyon	İzlem Süresi (ay)
1	E	15	TK	İskial	12	yok	12
2	E	47	TK	Sakral	15	yok	12
3	K	34	TK	Sakral	13	yok	14
4	E	42	TK	Sakral	22	yok	18
5	E	50	TK	Trokanterik	16	yok	25
6	E	62	Yaş+Kr.Hast	Sakral	18	yok	24
7	K	65	Yaş+Kr.Hast	İskial	14	Flep distalinde nekroz	13
8	K	59	TK	Sakral	15	yok	12
9	K	65	Yaş+Kr.Hast	Sakral	19	yok	27
10	E	57	TK	Sakral	20	yok	30
11	E	63	Yaş+Kr.Hast	Sakral	21	Flep distalinde nekroz	25
12	E	47	TK	Sakral	20	yok	23
13	E	19	TK	Trokanterik	22	yok	18
14	K	25	TK	Sakral	18	yok	15
15	E	33	Kesici Alet	Sakral	17	yok	14
16	K	27	TK	Trokanterik+Sakral	24	yok	12
17	E	40	Kesici Alet	Sakral	16	yok	30
18	E	43	Spinal kord tümör	Trokanterik + Sakral	14	yok	22
19	K	34	TK	Sakral	15	yok	25
20	E	39	TK	Sakral	13	yok	24

TK: Trafik Kazası

Kr. Hast: Kronik Hastalık

## OPERATİF YÖNTEM

**İ**lk aşamada bir gece önceden lavmanla barsak temizliği sağlanan hasta, prone pozisyonda ameliyat masasına yerleştirildi. Spinal anestezi altında operasyonda öncelikle ülsere dokular, bursa ve kemik yapının debridmanı genişçe yapıldı. Sonra defektin bir tarafına V-Y ilerletme flebi, diğer tarafına da rotasyon flebi planlandı. Flebe giren kutanöz perforatör dalların ve flep kenarlarının beslenmesini arttırmak için “V”nin kollarına hafif bir konvekslik verildi. Gluteal bölge ve defektin boyutlarına göre flebin horizontal uzunluğu 10-20 cm olarak dizayn edildi. Flepler alttaki derin kas fasyası da dahil edilecek şekilde, subkutan pediküllü olarak eleve edildi. Gluteal kas, defektler çok derin olmadığı sürece flebe dahil edilmedi. Flebin hareketini arttırmak için flep kenarları ve defekte komşu olan medial kenarı tabandan yaklaşık 1.5-2 cm kadar serbestleştirildi. V-Y ilerletme flebinin donör sahası “Y” oluşturacak şekilde primer sütüre edildi. Flepler birbirine cilt altı sütürleri sonrası tek propilen dikişlerle tutturuldu.

## OLGU SUNUMLARI

**O**lgu 1: Kırkiki yaşında, geçirilmiş travmaya bağlı paraplejik olan ve sakral bölgede grade 3 bası yaraları bulunan hasta operasyon amacıyla kliniğimize alındı (Resim 1). Hastaya spinal anestezi altında sol gluteal bölgeden rotasyon ve sağ gluteal bölgeden ilerletme flebi hazırlanarak debridman yapılan defekt alanı kapatıldı (Resim 2). Erken postoperatif dönemde rotasyon flebi distalinde oluşan konjesyon ek tedaviye gerek olmaksızın düzeldi. Geç postoperatif dönemde komplikasyon izlenmedi.

**O**lgu 2: Otuzdört yaşında, geçirilmiş travmaya bağlı paraplejik olan ve sakral bölgede bası yarası bulunan hasta operasyon amacıyla kliniğimize yatırıldı (Resim 3). Spinal anestezi altında bası yarasına debridman uygulandıktan sonra sol gluteal bölgeden hazırlanan rotasyon ve sağ gluteal bölgeden hazırlanan ilerletme flepleri defekt alanına getirildi (Resim 4). Postoperatif dönemde komplikasyon izlenmeyen hasta 12. gün kliniğimizden externe edildi. Geç postoperatif dönemde de komplikasyon görülmedi.



Resim 1. Sakral bölgedeki bası yaraları. Sağda evre 3, solda evre 2 bası yaraları izlenmekte.



Resim 2. İlerletme flebi ve rotasyon flebi ile onarım sonrası görünüm. Rotasyon flebinin ucunda az miktarda konjesyon mevcut.



Resim 3. Sakral bölgede evre 3 bası yarası.



Resim 4. Operasyon sonrası görüntü. Sağ gluteal bölgeden ilerletme, sol gluteal bölgeden rotasyon flepleri hazırlanmıştır.

## SONUÇLAR

**P**ostoperatif dönemde hastaların en az bir buçuk hafta prone pozisyonda yatması ve posasız gıdayla beslenmesinin sağlanmasını takiben, opere edilen 20 hastanın 18'inde 2, 4. ve 6. aylarda yapılan izlemlerde nüks göstermeyen tam bir iyileşme gözlemlendi. Akut dönemde 2 hastada flep distalinde nekroz ve sütür ayrılması gözlemlendi, bu hastalarda minimum debridman ve pansumanla izlemede sekonder iyileşme sorunsuz şekilde sağlandı (Tablo 1). Hastalar ortalama 20 ay (12-30 ay) boyunca poliklinik kontrollerinde değerlendirildiler ve postoperatif dönemde olabildiğince hızlı rehabilitasyona yönlendirildiler. İskial bası yarası nedeniyle opere edilen bir hastada postoperatif 18. ayda trokanterik bölgede yeni bir bası yarası oluştu. Bunun üzerine hasta tekrar operasyona alınarak bu bölgedeki bası yarası tensor fasya lata kas-deri flebiyle onarıldı. Postoperatif dönemde sorun izlenmedi.

## TARTIŞMA

**B**ası yarasının en başarılı tedavisi oluşumunun engellenmesidir, ancak bu genellikle mümkün olmamaktadır. Yumuşak dokuların uzun süreli kompresyonu iskemiye neden olur, kompresyon ortadan kalkmazsa doku nekrozu ve ülserasyon meydana gelir.

Bası yaralarının tedavisinde temel prensip nekrotik dokuların ve bursanın geniş eksizyonu, yumuşak dokuda nekroza neden olan kemik çıkıntının

tırışlanması ve defektin iyi kanlanan bir dokuyla kapatılmasıdır. Onarım seçeneği olarak öncelikle lokal bir flep kullanılmalı, daha sonraki dönemlerde yeni oluşabilecek yaralara yönelik gerekebilecek diğer flep donör alanları korunmalıdır.

Genel olarak, 10 ila 18 cm arası defektlerin rekonstrüksiyonunda unilateral ya da bilateral fasyokutan ve ilerletme flepleri (3,4), rotasyon flepleri, daha geniş ve derin defektlerde ise muskulokutanöz V-Y ilerletme flepleri kullanılmıştır (5,6,7).

Ohjimi ve ark., Akan ve ark.'nın çalışmalarında bilateral, yarım şekilli fasyokutan flepler büyüklüğü 20-22 cm çapta olan defektlerin onarımında kullanılmışlardır (8). Pribaz ve ark. tarafından 1992 yılında tanımlanan genişletilmiş V-Y ilerletme flebi tekniği de geniş defektlerde flebin subkutan pedikülle ilerletilmesine yardımcı olmuştur ancak bu modifikasyonda tasarlanan ve transpoze edilen bacakların distalinde nekroz şansı kullanımı sınırlamıştır (9). Vaubel, iki "Limberg" flebini V-Y ilerletme flebiyle kullanmıştır ancak buradaki dezavantaj sirküler defektin, romboid defekt haline getirilmesi için fazladan sağlıklı doku eksizyonu gerektirmesidir (10).

Gluteal fasyokutan rotasyon ve V-Y ilerletme flebi kombinasyonu klasik V-Y ilerletme flebinden daha küçük insizyonlar gerektirir ki bu da yatağa bağımlı hastalarda yara iyileşmesini hızlandırır. Ayrıca bu yöntem yalnızca rotasyon flebi planlanması sonucu flebin distalinde nekroza yol açabilecek distansiyonu ilerletme yöntemiyle rahatlatır.

Kliniğimizde uyguladığımız V-Y ilerletme ve rotasyon flebi kombinasyonunda hem subkutan dokuların elastisitesinden, hem de rotasyon flebinin güvenilir kanlanma prensiplerinden yararlanılarak yara iyileşmesini hızlandırıcı bir süreç elde edilmiştir. İki hastamızda flep distalinde minimal nekroz alanları oluşmuştur. Bir hastada bu komplikasyon flep altında oluşan hematoma bağlıyken diğer hastada bu durumu açıklayabilecek bir neden bulunamamıştır.

Özetle; bu kombinasyon tekniğinin, geniş çaptaki özellikle sakral bölgedeki bası yaraların onarımında, iskemiye dayanıklı, orta hattaki yara iyileşmesi ve cerrahi teknik uygulaması açısından hızlı ve kolay uygulanabilir bir yöntem olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Davinder J, Singh and Scott P. Barlett. Surgical Reconstruction of Pediatric Pressure Sores: Long- Term Outcome. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109(1): 265-9.
2. Wechselberger G, and Schoeller T. Principles in the Operative Treatment of Pressure Sores. *Arch Surg* 1998; 133: 465.
3. Ulusoy M, Akan İ and Şensöz Ö. Bilateral, Extended V-Y Advancement Flap. *Ann Plast Surg* 2001; 46(1): 5-8.
4. Borman H and Maral T. The Gluteal Fasciocutaneous Rotation-Advancement Flap with V-Y Closure in the Management of Sacral Pressure Sores. *Plast. Reconstr. Surg* 2002; 109(7): 2325-9.
5. Rubai S and Doyle B. The Gluteus Maximus Muscle-Splitting Myocutaneous Flap for Treatment of Sacral and Coccygeal Pressure Ulcers *Plast Reconstr Surg* 1995; 96(6): 1366-71.
6. Ramirez O and Orlando J. The Sliding Gluteus Maximus Myocutaneous Flap: Its Relevance in Ambulatory Patients. *Plast Reconstr Surg* 1984; 74(1): 68-75.
7. Chen TH. Bilateral Gluteus Maximus V-Y Advancement Musculocutaneous Flaps for the Coverage of Large Sacral Pressure Sores: Revisit and Refinement *Ann Plast Surg* 1995; 35(5): 492-7.
8. Akan IM, Ulusoy MG, Bilen BT, Kapucu MR. Modified bilateral advancement flap: the slide-in flap. *Ann Plast Surg* 1999; 42(5): 545-8.
9. Pribaz JJ and Chester CH. The Extended V-Y Flap. *Plast Reconstr Surg* 1992; 90: 275-80.
10. Vaubel E. The "V" Flap: Combination of V-Y Advancement and Two Limberg Transposition Flaps. *Ann Plast Surg*, 1991; 26: 64-69.

Hüseyin İVİT\*  
Atilla KÖKSAL\*  
Hüsnü Töre YAVUZŞEN\*\*  
Külal ÇUKUROVA\*  
Hakan YETİMALAR\*  
Aşkın YILDIZ\*

\* Atatürk Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, İzmir

\*\* Buca Seyfi Demirsoy Devlet  
Hastanesi, İzmir

## BİRİNCİ TRİMESTER GEBELİKTE TRANVAJİNAL ULTRASONOGRAFİ İLE FETAL CİNSİYET TAYİNİ

Fetal sex determination by transvaginal ultrasound  
in the first trimester of pregnancy

### Anahtar Sözcükler:

Birinci trimester,  
ultrasonografi, fetal cinsiyet

### Key Words:

First trimester,  
ultrasonography, fetal sex,  
fetal gender

### ÖZET

Fetal cinsiyetin ultrasonografiyle erken tanınması, özellikle cinsiyet bağımlı genetik anormalliklerin riski altındaki gebelerin invaziv prenatal testlerinin yapılmasına karar verilmesinde fayda sağlayabilir. Bu çalışmanın amacı, 11-14 gebelik haftalarında transvajinal ultrasonografiyle fetal cinsiyetin tayinin doğruluğunu değerlendirmektir. Bu çalışmaya 50 tekil gebe katıldı. Genital bölge orta sagittal ve transvers planda incelendi. Orta sagittal planda, fetusun karın cilt yüzeyi ile genital tüberkülün arasındaki açı kaudale yönelmiş ise cinsiyet dişi, kraniuma doğru yönelmişse erkek olarak değerlendirildi. Transvers planda, labium major ve minörleri temsil eden 2 ile 4 paralel çizgi varsa cinsiyet dişi, dome sign denilen penis ve skrotumun oluşturduğu görüntü varsa erkek olarak değerlendirildi. 50 gebeye bir hafta ara ile 3 kez ultrasonografide cinsiyet kontrolü yapıldı. Ortalama yaşları 26, ortalama muayene süresi 30 dakika idi. 11. gebelik haftasında 31 (%62), 12.haftada 44 (%88), 13.haftada 49 (%98) fetusun cinsiyeti doğru olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda, birinci trimesterde transvajinal ultrasonografiyle fetal cinsiyetin tayini, gebelik haftası ilerledikçe daha yüksek bir doğruluk oranına sahipti. Sonuç olarak, doktorların deneyimi ve hastaya ayrılan ultrasonografi süresi arttığında erken devrelerde fetal cinsiyet tahminlerini yüksek doğruluk oranında yapabileceğini düşünmekteyiz.

### SUMMARY

Early determination of fetal gender by ultrasound can benefit decision-making especially regarding with invasive prenatal testing in pregnancies at risk of sex – linked genetic abnormalities. The aim of this study was to assess the accuracy of fetal sex determination by transvaginal ultrasound at 11 – 14 weeks of gestation. This study was included in 50 singleton pregnancies. The genital region was examined in the mid sagittal and horizontal plane. In the mid sagittal plane, if the angle of between fetal abdomen skin surface and genital tubercle tended to caudale the gender was assigned female, if it tended to cranium the gender was assigned as man. In the horizontal plane if there are 2 or 4 parallel lines representative in labium majors and minors, gender was female, if there is image composed of penile and scrotum, which is called dome sign, gender was assigned male. The fetal gender

Yazışma adresi: Op. Dr. Hüseyin İVİT  
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir  
GSM: 0 532 241 96 25

assessment by transvaginal ultrasound was done three times weekly. The mean age was 26 and physical examination time 30 minutes. The fetal gender assessment has determined in a high accuracy rate as 31 (%62), 44 (%88), and 49 (%98) at 11, 12, and 13 weeks of gestation in respectively. In our study, the fetal gender assessment by transvaginal ultrasound at first trimester had a higher accuracy rate upon increasing gestation times. As a result, we thought the increasing doctors' experiences and ultrasound times performed the patients, fetal gender estimations can be done in a high accuracy rate.

## GİRİŞ

**E**rken gebelik evrelerinde fetal cinsiyetin tayini hem teşhis hem de tedavi açısından önemli olabilir. Erken cinsiyet tayininin avantajları şu şekilde sıralanabilir:

1. Hemofili gibi X'e bağlı geçiş gösteren hastalıklarda
2. İkiz gebeliklerdeki dizigoziteyi değerlendirmede
3. Amniosentez veya kordosentezlerde maternal hücrelerle kontaminasyonun değerlendirilmelerinde
4. Ambigius genitale gibi genetik bozuklukların teşhisinde
5. Testiküler feminizasyon sendromunun prenatal teşhisinde (1).

Erken gebelik devresinde fetal cinsiyet tayini daha önceki yıllara dayanmakla birlikte bu konudaki en kapsamlı araştırmayı 1989 yılında Emerson ve arkadaşları yapmışlardır. Kendileri sagittal sign denen ultrason görüntüsünü tanımlamışlardır (2).

Daha sonra 1990 yılında Bronstein ve arkadaşları bu konu ile ilgili 968 hastalık serilerinde erken evrede fetal cinsiyet tayini yapmışlardır. Bu çalışmada hem sagittal hem de transvers görüntüleri kullanmışlardır (1).

1999 yılında Efrat ve arkadaşları Emerson'un metoduna alternatif olarak lumbosakral cilt profili ile genital tüberkül arasındaki açıyı ölçerek cinsiyet tayini yapmışlardır (3).

Günümüzde ise 2003 yılında Michailidis ve arkadaşları üç boyutlu ultrason ile fetal cinsiyet tayini yapmışlardır (4).

## MATERYAL VE METOT

**K**liniğimize 2005 yılında Ocak ayından itibaren gebelik kontrolü için müracet eden gebeler, 11-12 ve 13. gebelik haftalarında transvaginal ultrasonografi ile muayene edildiler ve fetal cinsiyetleri araştırıldı. Çalışmaya toplam 50 hasta dahil edilmiş

tir. Transvaginal ultrasonografi muayeneleri Hitachi EUB 405 6.5 MHz siyah beyaz ultrasonografi cihazı ile yapılmıştır. Fetal cinsiyet tayininde 1989 yılında Emerson ve arkadaşlarının tanımladığı sagittal sign ve 1990 yılında Bronshtein ve arkadaşlarının kullandığı yöntemler kullanılmıştır.

Sagittal sign olarak isimlendirilen belirtiyeye göre fetus, orta hatta sagittal planda görüntülenir. Orta hatta penis veya klitorise ait olduğu düşünülen refle bulunur. Fetusün karın cildi ile bu genital organların yaptığı açılar değerlendirilir. Bu açı kaudale yönelmişse cinsiyet dişi, bu açı kraniuma doğru yönelmişse cinsiyetin erkek olduğu düşünülür.

Bronshtein ve arkadaşlarının kullandığı yöntemde ise fetus hem sagittal hem de transvers pozisyonda görüntülenir. Sagittal pozisyondaki belirteçler yukarıda tanımlanan sagittal sign bulguları ile aynıdır. Transvers görüntülerde ise dişi eksternal seks organları, labium major ve minörleri temsil eden 2 ile 4 paralel çizgi ile belirlenir. Erkek eksternal seks organları ise dome sign denilen penis ve skrotumun oluşturduğu görüntüye göre belirlenir.

Aşağıda fetal cinsiyeti gösteren fotoğraflar görülmektedir.



Şekil 1. Transvers pozisyonda dome sign belirtisi (erkek fetus)





Şekil 2. Transvers pozisyonda genital bölgedeki paralel çizgiler (dişi fetus)



Şekil 3. Sagittal pozisyonda kaudal açıklanma (dişi fetus)

Fetusun gerçek cinsiyeti ilerleyen haftalardaki ultrasonografik görüntülerle, amniosentez sonuçlarıyla veya doğum sonrası kontrollerle teyid edilmiştir

## SONUÇLAR

Çalışmaya 50 gebe dahil edilmiştir. Bu gebelerin yaş ortalaması 26 idi. Bu gebeliklerin hepsi tekil gebelikti. Çoğul gebelikler çalışma dışı bırakıldı. 11. haftada yapılan ultrasonografik muayenede bu 50 gebenin 31 tanesine doğru teşhis konulduğu anlaşıldı. Bu gebeler bir hafta sonra tekrar kontrole çağırıldığında yani 12. gebelik haftasında 44 ünün cinsiyeti doğrulukla teşhis edilmiştir. 50 gebe bir hafta sonra yani 13. gebelik haftasında tekrar ultrasonografik olarak değerlendirilmişler ve 49 tanesinin fetal cinsiyeti doğru olarak tespit edilmiştir. Ortala-

ma muayene süresi 30 dakika olarak hesaplanmıştır. Bu muayeneler esnasında herhangi bir genital anomalie rastlanmamıştır. Aşağıdaki tabloda gebelik haftaları ve doğrulukla yapılan fetal cinsiyet tahminleri gösterilmektedir.

Tablo 1. Gebelik haftasına göre fetal cinsiyetin değerlendirilmesi

Gebelik Haftası	Doğru	Yanlış	Doğruluk %
11	31	19	62
12	44	6	88
13	49	1	98

## OLGU SUNUMLARI

Fetal cinsiyetin tayini hem aileler hem hekimler tarafından merak uyandırmıştır. Bu amaçla önceleri abdominal ultrasonografi ile araştırmalar yapılmış daha sonra transvajinal ultrasonografilerin kullanıma girmesi ile transvajinal problemler daha çok kullanılmaya başlamıştır. Son zamanlarda yüksek rezolüsyonlu, yüksek teknoloji ultrasonografi cihazlarının kullanılmaya başlaması ile tekrar abdominal ultrasonografiler ve üç boyutlu ultrasonografiler ile çalışmalar sıklaşmıştır (4,5,6,7). Mazza ve arkadaşları maternal kandan PCR yöntemi ile fetal DNA teşhisi yapmaya çalışmışlar ama başarılı olamamışlardır (8).

İnsanlarda seksüel gelişme genetik olarak gonadların uygun bir şekilde farklılaşması ile gerçekleşmektedir. Erkek seksüel gelişim için antimüllerian hormon (AMH), testosteron (T) ve insülin like hormonların (INSL 3) salgılanması gereklidir. Bunlar testisler tarafından salgılanan hormonlardır. Dişi seksüel gelişim için bunlar gerekli değildir. Testislerin seksüel farklılaşması 6 ile 8. gebelik haftalarında histolojik olarak tespit edilebilir. Aynı zamanda 12. gebelik haftasında erkek embriyoda AMH nin salgılanması ile müllerian kanal gerilemektedir (4). INSL 3 hormonu da testislerin transabdominal göçünü sağlar. Testosteron ve diğer androjenlerde erkek internal ve eksternal gelişim içinde gereklidir (9).

Bu çalışma sırasında karşılaştığımız hatalı teşhislerin sebepleri şu şekilde özetlenebilir:

Dişi fetusdaki elongate fallus en büyük yanlışlama noktası olarak görülmektedir. Bu sebeple genital bölgedeki paralel iki ile dört çizginin tespiti elongate fallus

görüldüğü zaman bile dişi teşhisini düşündürmelidir. Erkek fetuslarda ise fetal skrotumun meydana getirdiği dome belirtisi ve median penil rafe en çarpıcı tanı kriterleridir. Bunun yanında kraniyale yönelmiş fetal penis ve kaudale yönelmiş fetal klitoris yardımcı tanı kriterleridir. Gebeliğin erken dönemlerinde penil korpus kavernosumların konjesyonuna bağlı olarak penis sürekli erektil pozisyonda görülmektedir (1).

Bu konuda çalışan doktorların deneyimi arttıkça ve hastaya ayrılan ultrasonografi süresi arttıkça erken devrelerde fetal cinsiyet tahminleri daha yüksek doğruluk oranında yapılabileceğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Bronshtein M, Rottem S, Yoffe N, Blumenfeld Z, Brandes JM. Early determination of fetal sex using transvaginal sonography: technique and pitfalls. *J Clin Ultrasound*. 1990 May;18(4):302-6.
2. Emerson DS, Felker RE, Brown DL. The sagittal sign. An early second trimester sonographic indicator of fetal gender. *J Ultrasound Med*. 1989 Jun;8(6):293-7.
3. Efrat Z, Akinfenwa OO, Nicolaides KH. First-trimester determination of fetal gender by ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999 May;13(5):305-7.
4. Michailidis GD, Papageorgiou P, Morris RW, Economides DL. The use of three-dimensional ultrasound for fetal gender determination in the first trimester. *Br J Radiol*. 2003 Jul;76(907):448-51
5. Efrat Z, Peri T, Ramati E, Tugendreich D, Meizner I. Fetal gender assignment by first-trimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Jun;27(6):619-21.
6. Mazza V, Falcinelli C, Paganelli S, Contu G, Mantuano SM, Battafarano SD, Forabosco A, Volpe A. Sonographic early fetal gender assignment: a longitudinal study in pregnancies after in vitro fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Jun;17(6):513-6.
7. Whitlow BJ, Lazanakis MS, Economides DL. The sonographic identification of fetal gender from 11 to 14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999 May; 13(5): 301-4.
8. Mazza V, Falcinelli C, Percesepe A, Paganelli S, Volpe A, Forabosco A. Non-invasive first trimester fetal gender assignment in pregnancies at risk for X-linked recessive diseases. *Prenat Diagn*. 2002 Oct;22(10):919-24.
9. Mazza V, Di Monte I, Pati M, Contu G, Ottolenghi C, Forabosco A, Volpe A. Sonographic biometrical range of external genitalia differentiation in the first trimester of pregnancy: analysis of 2593 cases. *Prenat Diagn*. 2004 Sep; 24(9): 677-84.

Sevgi KANDEMİR  
Mehmet PEHLİVAN  
Dilek UYSAL  
Çetin AYDIN  
Ali BALOĞLU

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi I. Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Kliniği

## GEBELİKTE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLARIN FETO-MATERNAL GÖSTERGELER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

The Effects of the Cardiovascular Diseases on  
Feto-Maternal Well-Being During Pregnancy

### Anahtar Sözcükler:

Gebelik ve kalp hastalığı,  
Maternal ölüm, Fetal ölüm

### ÖZET

**K**alp hastalığı gebelikte sık rastlanmayan bir sorundur ve tüm gebeliklerin %1'inde görülmektedir. Ancak maternal morbidite ve mortalite yönünden önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada 2001 - 2002 yılları arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Kadın Doğum Hastalıkları ve Doğum servisine gebelik ve kalp hastalığı tanısı ile yatırılan 58 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışmanın amacı, gebelikte birlikte görülen kalp hastalıklarını dokümanete etmek ve hastaların gebelikleri boyunca izlemleri, doğumları ve sonuçları konusunda daha iyi bir fikir sahibi olmaktır.

Gebelik ve kalp hastalığı tanısıyla yatan 58 hastanın 5'inde kalp hastalığı olmadığı saptandı üçünün ise kalp hastalığı kesin değildi, hemodinamik açıdan stabil olan bu hastalar acil olarak doğum yapmak üzere gelmişlerdi ve ileri tetkik için kardiyoloji polikliniğine yönlendirilip şifa ile taburcu edilmişlerdi. Toplam 55 hastada ise kalp hastalığı vardı; 35'inde kalp kapak hastalığı, 6'sında mitral valv prolapsusu, 3'ünde konjenital kalp hastalığı, 2'sinde aritmi, 1'inde koroner arter hastalığı, 1'inde hipertrofik kardiyomyopati, 1'inde dilate kardiyomyopati ve 1'inde pulmoner hipertansiyon saptandı. Hastaların hiçbirinde maternal ölüm gözlenmedi. Fetal ölüm yalnızca bir vakada görülürken, inutero fetal ölüm 4 vakada gözlendi.

Ülkemizde romatizmal kalp hastalığının azımsanacak ölçüde olmayacağı düşüncesiyle romatizmal kalp hastalığının üzerinde durulması ve daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir. Çalışmamızda halen romatizmal kalp hastalıklarının gebelikte en sık rastlanılan kalp hastalıkları grubunu oluşturduğunu görmekteyiz. Ancak gebelikte kalp hastalığı insidansının düşük olması nedeniyle yeterli sayıda olgu içeren çalışmalar yapılamamaktadır. Bu nedenle çok merkezli ve geniş kapsamlı ulusal çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Yazışma adresi: Op. Dr. Dilek UYSAL

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
I. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği  
Tel: 0 232 244 44 44 / 22 38  
GSM: 0 505 221 19 72  
e-mail: duysal@mynet.com

## SUMMARY

## Key Words:

Pregnancy and Heart Disease, Maternal death, Fetal death

**H**earth diseases are rare medical problems during pregnancy with the incidental 1%. But they are still important at maternal mortality and morbidity. In this study 58 patients was reviewed during 2001-2002 in first Gynecology and Obstetrics Clinic of İzmir Atatürk Research Hospital, who were diagnosed as pregnancy and heart disease. The aim of this study is to document the heart disease that are seen during pregnancy and to get better knowledge about their status, delivery and outcomes.

5 of 58 patients who had been diagnosed before as a cardiac patient, but was not a cardiac patient, and the diagnose are unclear in 3 of 58. Totally in 50 patients cardiac disease was diagnosed; there are 35 valve diseases, 6 mitrale valve prolapsus, 3 congenital heart diseases, 2 arrhythmias, 1 coroner heart disease, 1 hypertrophic heart disease, 1 dilated cardiomyopathy, 1 pulmonary hypertension. No maternal death occurred. Still birth was seen in 1 case, in utero fetal death was seen in 4 cases.

## GİRİŞ

**G**ebelerin yaklaşık olarak yüzde birinde kalp hastalığı görülmektedir. Kalp hastalığı ile komplike olan gebeliklerde, hem maternal hem de fetal mortalite ve morbidite de artış görülmektedir (1). Romatizmal kalp hastalıkları sayısı eskiye oranla azalmış olmakla beraber ülkemizde halen gebelerde en sık görülen kalp hastalığıdır (2).

Çalışmamızda 2001-2002 yılları arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servislerine kalp hastalığı tanısı ile yatan 58 gebenin kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

**B**u çalışmada 01.01.2001 - 31.12.2002 tarihleri arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Servislerinde kalp hastalığı tanısı ile yatan 58 gebenin kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bu 58 hastanın 5 inde kalp hastalığı olmadığı saptandı, 3'ünün ise kalp hastalığı kesin değildi. Kalp hastalığı olan 50 gebe çalışmaya dahil edildi (Tablo 1).

Hastaların tanısı, yaşları, hastanede yatış süreleri, özgeçmişleri, Kardiyoloji- Göğüs Kalp Damar Cerrahisi – Dahiliye konsültasyonları, ekokardiografi bulguları, kalp yetmezliği, gebelikte doktor kontrolü, hemogram değerleri, doğum şekli, doğum sonrası kanama miktarları, yenidoğanın APGAR'ı ile ilişkili olan bilgiler değerlendirmeye alındı.

**Tablo 1.** 2001-2002 yılları arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinin Kadın Hastalıkları ve Doğum Servislerine yatan kalp hastalığına sahip gebelerin tanılarına göre dağılımları.

TANI	n(50)	%
Kalp kapak hast.	35	70
Mitral valv prolapsusu	6	12
Konjenital kalp hastalığı	3	6
Aritmi	2	4
Koroner arter hast.	1	2
Hipertrofik kardiomyopati	1	2
Dilate kardiomyopati	1	2
Pulmoner hipertansiyon	1	2

## BULGULAR

**K**ayıtları incelemeye alınan ve kesin olarak kalp hastalığı saptanan 50 gebenin 35'inde kalp kapak hastalığı, 6'sında mitral valv prolapsusu, 3'ünde konjenital kalp hastalığı, 2'sinde aritmi, 1'inde pulmoner hipertansiyon vardı (Tablo 1). Gebelik ve kalp hastalığı tanılı 50 hastanın 36'sı doğum, 10'u tıbbi tahliye, 3'ü tıbbi tedavi, 1'i revizyone küretaj için yatırılmıştır. Tıbbi tahliye uygulanan 10 hastadan 3 ünde gebeliğin devamına engel kardiyak problem (mitral stenoz, pulmoner hipertansiyon, 4. derece mitral yetmezlik) 7 sinde ise warfarin kullanımını söz konusudur. Tıbbi tedavilerin nedeni erken doğum tehdidi iken, 13 haftalık bir inkomplet abortusa revizyone küretaj uygulanmıştır. Doğum şekilleri tablo 2'de özetlenmiştir.

Doğum yapan 36 hastadan 21 (%58)'i vaginal doğum yaparken 15 (%42) hastaya sezeryan uygulandı.

Sezaryenlerde en çok uygulana anestezi (%80) genel anestezi iken, sezeryan endikasyonu ise en sık (%33) baş pelvis uygunsuzluğu nedeniyle kondu.

Hastaların ortalama yaşı 32.3, ortalama pariteleri 1.5, ortalama gebelik sayıları 3, ortalama yatış süresi 5.94 gün, ortalama hematokrit değeri %29.2 olarak saptandı. Gebelerin % 46.5 i gebeliği süresince en az bir kez doktor kontrolüne gitmiş iken, %53.5 i hiç kontrole gitmemiştir.

**Tablo 2.** 2001-2002 yılları arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinin Kadın Hastalıkları ve Doğum Servislerine yatan kalp hastalığına sahip gebelerin doğum şekilleri

Doğum şekli	n(36)	%
Normal Spontan Vaginal Doğum	18	50
Müdehaleli Vaginal Doğum (vakum, forseps)	3	8
Sezaryen	15	42

50 kalp hastası gebenin 7'sinde kalp yetmezliği saptandı. Bu hastaların hepsi üçüncü trimesterde idi sadece bir tanesinde akciğer ödemi gelişti.

Doğum yapan 36 gebeden 4'ünde inutero mort fetal mevcuttu. Doğum sonrası 1 bebek prematürite nedeniyle ölünen 3 bebekte çocuk hastanesine sevk edildi.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

**G**ebelikte antepartum döneme göre atım volümü ve kardiyak debide belirgin bir artış olmaktadır (3). Kardiyak debideki değişiklikler doğum sırasında ve doğum sonrasında da olabilmektedir. Maternal kalp hastalığı varlığında gebelik nedeniyle dolaşımdaki değişiklikler dekompenzasyona ve hatta maternal ve fetal mortaliteye varabilmektedir. Önceden geçirilmiş kardiyak cerrahi, gebelikte oluşabilecek komplikasyonlardan korunmada tam olarak yeterli olmamaktadır. Bu tür hastalarda iyi bir obstetrik ve kardiyolojik takip büyük önem taşımaktadır.

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen kalp hastalığı konjenital kalp hastalığıdır (1). Tüm dünyada azalmakla beraber, gelişmekte olan ülkelerde romatizmal kalp hastalığı hala önemli bir sorun olmayı sürdürmektedir ve akkiz kalp hastalıklarının en önemli sebebidir. Bizim çalışmamızda romatizmal

kalp hastalığı % 14 olarak saptandı. Ancak mitral stenoz ve mitral yetmezliğin en sık sebebinin romatizmal kalp hastalığı olduğu düşünülürse kalp kapak hastalığı tanısı alan bu hastaların etiolojisinde de romatizmal kalp hastalığı olması muhtemeldir.

Kalp hastalıkları halen tüm dünyada maternal morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Dorfman (1990) New York şehrinde 1981- 1983 yılları arasında görülen maternal ölümlerin % 8'inin kalp hastalıkları nedeniyle olduğunu bildirmiştir (4). Türkiye'de Ayhan ve ark. (1994) yaptıkları çalışmada benzer sonuçlar elde etmiştir (2). Bizim serimizde maternal mortaliteye rastlanmadı, bunun da hasta sayısının yetersizliğinde kaynaklandığını düşünüyoruz.

Gebelik ve peripartum dönemdeki hemodinamik değişiklikler hızlı dekompanzasyon ile sonuçlanabileceğinden kalple ilgili bazı durumların saptanmasındaki yetersizlik fatal sonuçlar doğurabilir. Bu gerçek detaylı bir tıbbi anamnezin ve gebe kadının her kontrolünde yapılacak kardiyovasküler muayenenin önemini göstermektedir. Çoğu yapısal kalp lezyonu tanısının oskültasyon ile saptanabileceği göz önünde bulundurulduğunda rutin kardiyovasküler muayenenin önemi artmaktadır. Böylece kalp hastalığı düşünülen hastalar ileri tetkik için daha büyük sağlık merkezlerine gönderilebilmektedir. Tanının gebelikten önce konması ise hastanın hamile kalmasında sakıncanın olup olmadığını ve doğumun izlemi ile ilgili karar verme şansını sunmaktadır.

em olarak kullanılabileceğini düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

1. American College of Obstetricians and Gynecologist. Cardiac disease in pregnancy. Technical Bulletin No. 168, 1994.
2. Ayhan A, Bilgin F, Tuncer ZS, Yanik A, Kişnişçi HA. Trends in maternal mortality at a university hospital in Turkey. Int J Gynecol Obstet 44: 223, 1995.
3. Zuber M, Gautschi N, Oechslin E. Et al. Outcome of pregnancy in women with congenital shunt lesions. Heart, 81, 271-275, 1999.
4. Dorfman SF. Maternal mortality in New York City. 1981-83. Obstet Gynecol 76:317, 1990.

Lütfi ÇAMLI  
Çağıl TURAN  
Cenk GEZER  
Ferit SOYLU  
Fatih GÜNDOĞDU

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Kliniği, İZMİR

## MESANEYE RÜPTÜRE OLAN ENFEKTE URAKAL KİST

The Infected Urachal Cyst That Ruptured into Vesica  
Urinaria

### Anahtar Sözcükler:

Urakal kist, rüptür,  
enfeksiyon

### Key Words:

Urachal cyst, rupture,  
infection

### ÖZET

**O**ldukça nadir rastlanan urakal kistlerde enfeksiyon gelişmedikçe tam zordur. Enfekte olduğunda mesaneye açılabilir ya da peritona rüptüre olabilir. Biz bu olgu sunumuzda enfekte olarak mesaneye açılan urakus kisti saptadığımız 17 yaşındaki bayan olguyu değerlendiriyoruz.

### SUMMARY

**U**rachal cyst is very rare and the diagnosis is very difficult unless infected. When infected the cyst can then establish communication with the bladder or rupture intraperitoneally. In this case report we will evaluate and infected urachal cyst that communication with the bladder in a 17 year old female.

### GİRİŞ VE AMAÇ

**U**rakus mesane tavanından umblikusa uzanan fibröz bant şeklindeki oluşumdur. İntrauterin hayatta fetal mesanenin prekürsörü kloaka ile yolk sak'ın derivesi allantois arasında uzanan urakus mesanenin giderek küçülüp daralarak kaudale doğru inişi sırasında oblitere olmaya başlar (1). Doğumdan sonra geriler, fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Erişkinlerin 1/3'ünde periton ve fasya transversalis arasında orta hatta uzanır. Embriyolojik urakal artıkların obliterasyon yetersizlikleri değişik klinik problemlere yol açabilir. İlk defa 1550'de hem üretradan hem de umblikusdan simultane olarak idrarını yapan urakal anomali olgu bildirimi yapılmıştır (1).

Ancak nadir rastlanan bu olguların çoğunlukla asemptomatik olması ya da nonspesifik bulgular vermesi tanışal güçlük yaratmaktadır.

Biz bu yazımızda enfeksiyon sonrası mesaneye açılan bir urakal kist olgusunu sunuyoruz.

**Yazışma adresi:** Op. Dr. Lütfi ÇAMLI  
İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi  
2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Yeşilyurt-İZMİR  
E-mail: lutfibey@yahoo.com

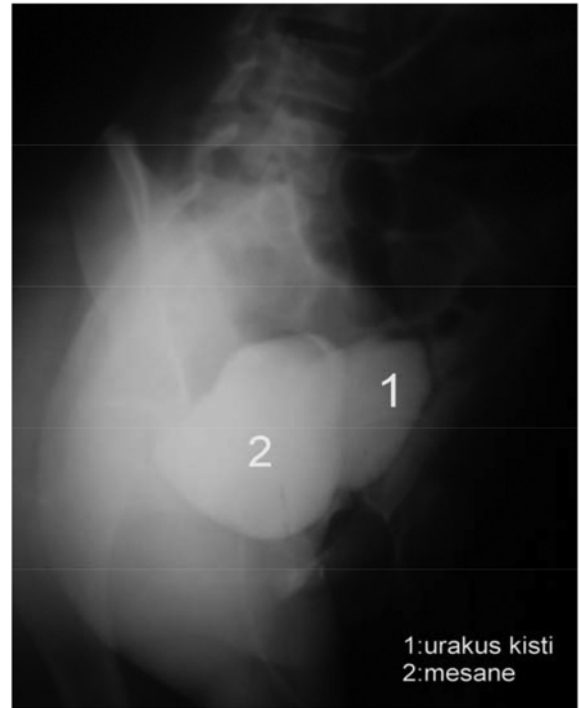
## OLGU SUNUMU

**O**nyedi yaşında virgo hasta kasık ağrısı yakınması ile başvurdu. Ultrasonografik incelemede batın içinde bol miktarda sıvı ve sağ overde kist rüptürü ile uyumlu görünüm saptanması üzerine hastaya over kist rüptürü ön tanısı ile laparotomi uygulandı. Operasyonda batın içinde yaklaşık 500 cc seröz sıvı ve sağ overde 3 cm'lik rüptüre kist gözlemlendi. Ayrıca uterus arkasında sol pararektal alanda 7-8 mm'lik peritoneal cep saptandı. Kist, batın içi sıvı ve peritoneal örnek frozena gönderildi. Sonuç benign olarak bildirildi. Postoperatif 4. gün batın insizyonunda hiperemi ve endurasyon saptandı. Yara yeri enfeksiyonu için antibiyotik başlanmasına karşın hasta postoperatif 6. gün kendi isteği ile taburcu oldu. Ertesi gün ani başlayan şiddetli bir ağrı sonrası idrar yapamama yakınması ile acil servise başvurdu. İdrar retansiyonu saptanarak kateterize edildi. Tetkikler sonrası idrar yolu enfeksiyonu tanısı konularak antibiyotik reçete edildi. Tekrar idrar yapamama ve karın ağrısı, kusma yakınmaları olması üzerine kliniğimize başvurdu. Yapılan ultrasonografik bakışında mesane ön komşuluğunda 6 cm çapında hipokoik alan gözlemlendi. Ayrıca batın içinde az miktarda sıvı gözlemlendi. Lezyon postoperatif hematoma ile uyumlu bulunarak ultrasonografi eşliğinde aspire edildi. Aspire edilen sarı renkli seröz sıvı patolojik, bakteriyolojik ve biyokimyasal analize gönderildi. Kusma ve karın ağrısı devam eden hastada idrar retansiyonu yakınması da geçmedi. Aspire edilen sıvının tekrar aynı yerde oluştuğu gözlemlendi. Sıvının biyokimyasal incelenmesi idrar ile uyumlu gelmesi üzerine mevcut klinik özellikleri de gözönüne alındığında urakus kist rüptürü olasılığı düşünüldü. Bu arada hastanın vücut ısısı 38.2°C, lökosit 11.700, sedimantasyon 46 mm/saat, CRP:32.8 olarak belirlendi. Gaz gaita çıkışı olmaması, batın distansiyonunun artması, kusma yakınmaları nedeniyle peritonit ön tanısı ile kültürleri alınarak Gentamisin+Klindamisin parenteral antibiyotik tedavisine ve kalıcı foley kateterizasyonuna başlandı. Nazogastrik kateter ile dekompresyon uygulandı. Çekilen batın MR'ında mesane ön komşuluğunda mesane ile sınırları net ayırdedilemeyen 6\*4\*3 cm'lik düzgün konturlu sıvı koleksiyonu, mesane duvarında ılımlı kalınlaşma, douglas ve morison poşunda az miktarda sıvı, incebarsak ve kolon segmentlerinde dilatasyon, yer yer hava sıvı seviyeleri izlendi (Resim 1).



Resim 1. Urakal kist ve mesanenin MRI görüntüsü

Antibiyotik tedavisine iyi yanıt veren hastada subileus durumu devam ediyordu. Olguya retrograd sistografi ve postvoiding sistografi tetkikleri çekildi ve urakus kist rüptürü tanısı kesinleştirildi (Resim 2).



Resim 2. Urakal kist ve mesanenin Retrograd sistografi görüntüsü

Çekilen intravenöz pyelografi olağan olarak değerlendirildi. Hastaneye yatışının 13. gününde klinik ve laboratuvar bulguları stabilleşen ve miksiyon, defekasyon problemi kalmayan hastaya Üroloji kliniği tarafından elektif operasyon planlandı.

## TARTIŞMA

**I**ntrauterin yaşamın ilk evresinde urakus mesaneyi allantoise bağlar. Gebeliğin ilerleyen döneminde oblitere olarak fibröz bir bant halini alır. Ancak obliterasyon yetersizliklerine bağlı 4 tip urakal anomali tanımlanmıştır (2).

- 1- Urakal fistül: Mesaneden umblikusa kadar urakus açıktır.
- 2- Urakal sinüs: Umblikal ucu açık, mesane ucu kapalı urakal defektlerdir.
- 3- Urakal divertikül: Mesane ucu açık, umblikal ucu kapalı urakal defektlerdir.
- 4- Urakal kist: Umblikus ile mesanenin herhangi bir bağlantısının bulunmadığı kapalı boşluk oluşturan urakal defektlerdir.

İlk iki tipin tanısı kolayca yapılabilir. Divertikulum ise taş formasyonu olmadıkça asemptomatiktir (3). Urakal kistler orta hatta umblikus ve mesane arasında urakusun alt 1/3'ünde lokalizedirler. Genellikle sessiz lezyonlardır. Bizim olgumuzda da yıllarca sessiz kalmış, ciddi bir yakınma oluşturmamıştır. Urakal kistlerin insidansı kesin bilinmemekle birlikte oldukça nadir rastlanmaktadır. Olgumuz kliniğimizde rastlanan ilk urakal kist olgusudur. Konjenital urakal anomaliler erkeklerde kadınlardan 2 kat daha sıktır (1). Urakal kistler genellikle küçük olmakla birlikte değişik boyutlarda olabilirler. Urakal kistlerin en sık komplikasyonu enfeksiyondur ve tanı sırasında kistlerin çoğu enfektedir (4-7). Hatta enfeksiyon gelişmedikçe tanısının zor olacağı belirtilmiştir (2).

Urakal kistler tekrarlayan üriner enfeksiyon, hemütüri, hipogastrik hassasiyet, umblikal akıntı, kitle hatta peritonit tablolarıyla karşımıza çıkabilir (8). Ciddi enfeksiyonlarda kist sıklıkla genişler. Pyourakus umblicusa, mesaneye ya da periton boşluğuna rüptüre olabilir. Olgumuzda da zaman zaman karak-

teristik olmayan karın ağrıları olmuşsa da ancak enfeksiyon sonrası kistin mesaneye rüptüründen sonra tanı konulabilmiştir. Ağrı ve idrar yapamama yakınması ile tekrar yatırılan hastada kalıcı foley kateteri ve antibiyotik tedavisi rahatlatma sağlamıştır. Enfeksiyon hematojen ya da lenfatik olarak yayılır. Bazen künt travma ile de enfekte hale gelebilir (2). Sıklıkla E. coli, S. aureus, Proteus, Fusobacterium, S. viridans izole edilmektedir. Radyolojik değerlendirmede ultrasonografi, CT, MRI, Voiding Sistometri yararlıdır. Karın ön duvarına yerleştikleri ve barsak gazından etkilenmedikleri için değerlendirilmeleri kolay olmaktadır. Özellikle mesane ile ilişkisini göstermede Voiding sistometri oldukça faydalıdır. Bu yöntem olgumuzda da tanı koydurucu olmuştur. Üretral duplikasyon, meatal stenoz, inguinal herni, vesikoureteral reflü ile birlikte olabilir (2). Rich ve arkadaşları 12 urakal kistli hastanın 6'sında ürogenital anomali saptamışlardır (9). Bizim olgumuzda ek bir patoloji saptanmamıştır.

Tedavi parenteral antibiyotik uygulamasını takiben umblikovesikal traktın tamamen çıkarılmasını içerir. Olgumuzda antibiyotik tedavisi ve foley kateteri ile takip edilmiş ve mesane rüptürü kapanmıştır. Yakınmaları tamamen düzelen hastaya elektif operasyon planlanmıştır. Cerrahi olarak bütün urakal yapıların çıkarılması zorunludur. Bırakılan urakal artıklardan kist ya da adenokanser gelişebilir (8). Puberteden sonra karsinoma prevalansında artış gözlenir (1). Normal urakusun % 70 sıklıkta transizyonel epitel ile örtülü olmasına karşın karsinom gelişen vakaların % 90 ında adenokarsinom saptanması mukozanın malign transformasyonla kolumnar epitele metaplazisi ile açıklanmıştır (10).

Urakal tümörler ekstraperitoneal lokalizasyonlarından dolayı genel olarak sessizdirler. Ancak başvuru anında lokal invazyon ya da metastatik yayılım hastaların çoğunda vardır (1). Bu yüzden prognozları genelde kötüdür. 5 yıllık yaşam şansı %6.5-15 olarak belirtilmiştir (11). Genelde eksizyona umblikal başlanır ve ekstraperitoneal olarak mesaneye doğru uzanılır. Son zamanlarda laparoskopik yaklaşımın açık operasyonlar kadar etkili ve emniyetli olduğu bildirilmiştir (12).



## KAYNAKLAR

1. Sik Yu F, Kim KW, Lee HF, Yoon CS, Kim MJ. Urachal remnant diseases: spectrum of CT and US findings. *Radiographics* 2001; 21: 451-461.
2. Güray A, Sögüt A, Ermiş B, Özdemir Ö, Özbey H. Urachal Cyst: *East J Med* 2000; 5: 76-78.
3. Newman BM, Karp MP, Jewett TC, Cooney DR. Advances in the management of infected urachal cysts. *J Pediatr Surg* 1986; 21: 1051-1054.
4. Mac Neily AE, Koleilat N, Kiruluta HG, Homsy YL. Urachal abscesses: protean manifestations, their recognition, and managment. *Urol* 1992; 40: 530-535.
5. Spataro RF, Davis RS, McLachlan MS, Linke CA, Barbaric ZL. Urachal abnormalities in the adult. *Radiology* 1983; 149: 659-63.
6. Goldman IL, Caldamone AA, Gauderer M, Hampel N, Wesselhoeft CW, Elder JS. Infected urachal cysts: a review of 10 cases. *J Urol* 1988; 140: 375-378.
7. Ward TT, Saltzman E, Chiang S. Infected urachal remnants in the adult: case report and review. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 26-29.
8. Percy CW, Phillips BJ. Clinical management of urachal cysts; *Int Urol* 2001; 1: 1-3.
9. Rich RH, Hardy BE, Filler RM. Surgery for anomalies of the urachus. *J Pediatr Surg* 1983; 18: 370-72.
10. Ravi R, Shrivastava BR, Chandrasekhar GM, Prahlad S, Balasubramanian KV, Mallikarjuna VS; Adenocarcinoma of the urachus. *J Surg Oncol* 1992; 50: 201-203.
11. Kwok-Liu JP, Zikman JM, Cockshott WP. Carcinoma of the urachus: the role of computed tomography. *Radiology* 1980; 137: 731-734.
12. Stone NN, Garden RJ, Weber H. Laparoscopic excision of a urachal cyst. *Urology* 1995; 45: 161-164.

Külal ÇUKUROVA  
Atilla KÖKSAL  
Neriman ÇELİK  
Hüseyin İVİT  
Aşkın YILDIZ  
Adnan KEKLİK

Atatürk Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi 3. Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Kliniği, İZMİR

## PRENATAL TANI ALMIŞ BİR SAKROKOKSİGEAL TERATOM VAKASINDA UTERİN RÜPTÜR: OLGU SUNUMU

Uterine Rupture in a Prenatal Diagnosed Case of  
Sacrococcygeal Teratoma: A Case Report

### Anahtar Sözcükler:

Sakrokoksigeal teratom,  
uterin rüptür

### Key Words:

Sacrococcygeal teratoma,  
uterin rupture

### ÖZET

**K**onjenital germ hücreli tümörler olan teratomlar, en sık, sakrokoksigeal bölgede görülür. İnsidansları, 35.000-40.000 canlı doğumda bir olarak bilinse de, gebelik terminasyonları ve fetal kayıplar göz önünde bulundurulduğunda gerçek sıklıklar daha yüksektir. Görülme oranları dişi fetuslarda 4 kat fazla olup, erkek fetuslarda malign transformasyon daha sıktır. Vakaların büyük bölümü 16-20. gebelik haftasında yapılan rutin USG sırasında tanı alır. Sakrokoksigeal teratomlara (SCT), fetal hidrops, polihidramnios, prematür doğum, üriner ve gastrointestinal obstrüksiyon, sakrum anomalileri ve plasentomegali gibi fetusta ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan bulgular sıklıkla eşlik etmektedir. Bu makalede, 20 hf.G3 P2 bir hastada prenatal tanı alan fetal sakrokoksigeal teratom ve gebeliğin terminasyonu sırasında oluşan uterin rüptür incelendi.

### SUMMARY

**T**eratomas are congenital germ cell tumors mostly seen at sacrococcygeal region. Although their incidence had known as 35.000-40.000 per live birth, if abortions and pregnancy terminations had been included its incidence would be higher. While its incidence is 4 folds higher in female fetuses, in male fetuses malign transformation is more often. Most of cases are diagnosed at 16-20 weeks of gestation during routine ultrasonographic examination. The cases of sacrococcygeal teratomas are mostly seen together with fetal hydrops, polyhydroamnios, preterm labor, urinary and gastrointestinal obstructions, sacral anomalies, placentomegalies which are responsible from serious fetal morbidity and mortality. In this paper we investigated an uterin rupture in 20 weeks G3P2 patient with prenatal diagnosed sacrococcygeal teratom.

### GİRİŞ VE AMAÇ

**T**eratomlar, en sık görülen neonatal tümörler olup, en fazla sakral alanda lokalize olurlar (1). Bu ekstragonadal germ hücreli tümörler, Hensen's nodundaki totipotansiyel hücrelerden köken alır (2). İnsidansları, 35000-40000 canlı doğumda bir olarak bildirilir (3). Doğumda, SCT'ların % 90'ı benign'dir (4). Ancak, cerrahi girişim gecikir veya yeterli eksizyon yapılmazsa malign dönüşüm gerçekleşebilir. Donellian ve Swenson ikinci ayın sonunda tanı alan teratomların % 91.7'sini malign olarak bildirmektedir (5). Prenatal tanı oranları,

Yazışma adresi: Op. Dr. Külal ÇUKUROVA  
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İZMİR  
Tel: 0 532 551 83 83

16-20 gebelik haftaları arasında uygulanan rutin ultrasonografinin (USG) yaygınlaşması nedeniyle artmaktadır (6). SCT'lar solid, kistik veya mikst yapıda olup kalsifikasyon, hemoraji ve nekroz alanları içerebilmektedir. Kaudal ve/veya intraabdominal kitle şeklinde en erken 13. gestasyonel haftada tespit edilebilirler (6). Ayırıcı tanıda meningo-mielose, rektal duplikasyon kistleri, mekonyum psödokistleri, mezenterik ve ovaryal kistler, nöroektodermal kistler ve obstrüktif üropati gibi, diğer pelvik-sakral yerleşimli patolojiler düşünülmelidir (3).

Perinatal mortalite (%50) yüksektir (7). Bunun başlıca sebebi, hidrops fetalis ve polihidramnios se-konder gelişen prematür doğumdur. Doğumdan sonraki cerrahi girişim ağır morbidite yükler. Tümör pelvis ve batin içerisinde olduğundan girişime bağlı sinir hasarı ve inkontinans gibi komplikasyonlar sıklıkla.

## OLGU

**O**tuzaltı yaşında Gravida 3 Para 2 ve üçlü tarama testinde yüksek alfa-fetoprotein düzeyi (4.92 MOM) nedeniyle kliniğimize refere edilen hastanın yapılan ultrasonografisinde intrauterin kavitede makat pozisyonunda fetal biometri 20 hf. ile uyumlu tek canlı erkek fetus izlendi. Sakral alanda 61x 60 mm çapında solid ve kistik komponent içeren kitle lezyonu mevcuttu (Resim 1). Bulgular sakrokoksigeal teratom ile uyumluydu. Ek fetal anomali izlenmemekle birlikte amniyotik sıvı indeksi, plaseenta yapısı ve lokalizasyonu normaldi. Amniosentez uygulandı. Normal fetal karyotip saptandı. Aile gebeliğin terminasyonuna karar verdi. Vajinal misoprostol 200 mikrogram tablet uygulanması sırasında gelişen abondan kanama nedeniyle hastaya acil sezaryen uygulandı. Laparotomi sırasında, uterus ön yüz alt segmentte rüptür olduğu tespit edildi ve total abdominal histerektomi uygulandı. Fetusun postmortem incelenmesinde kitlenin teratom olduğu patolojik olarak doğrulandı (Resim 2). Herhangi bir ek patoloji saptanmadı. Hasta postoperatif 5. günde taburcu edildi.



Resim 1. Fetusun postmortem incelenmesinde sakrokoksigeal teratom.



Resim 2. Sakral alanda 61x 60 mm çapında solid ve kistik komponent içeren kitle.

## TARTIŞMA

**T**eratomlar, izole olabildiği gibi, nadir de olsa trizomi 13 gibi kromozomal anomaliler ile birlikte görülebilmektedir (8). Otozomal dominant geçiş gösteren ailevi vakalar da bildirilmektedir (7). Bu olguda kromozomal anomalilere işaret edecek ek fetal anomali saptanmadı ve uygulanan amniosentez sonucunda normal fetal karyotip tespit edildi. Hedriak'ın bir çalışmasında, prenatal tanı almış 30 sakrokoksigeal teratom vakası incelendi (9). Tam sırasındaki ortalama gestasyonel yaş 23.9 hafta olarak tespit edildi. Bu bulgu bizim olgudaki gebelik

haftası ile uyumludur. Asemptomatik hastaların, özellikle bu haftalarda tanı almaları, 18-20 haftalarda uygulanan ultrasonografik taramanın yaygınlaşması ile açıklanabilir. Aynı çalışmada vakaların % 81'inde ciddi obstetrik komplikasyonlar rapor edilmektedir. Bunların arasında polihidramnios, oligohidramnios, preterm doğum, preeklampsi, gestasyonel diabet, HELLP sendromu, hiperemesis yer almaktadır. Musci ve Garcia'nın yaptığı iki ayrı çalışmada ise, distosi ve tümörün travmatik rüptürü sonucu gelişen ciddi hemoraji gibi komplikasyonlar tartışılmaktadır (10,11). Olgumuzun terminasyonu sırasında gelişen uterin rüptür, sakrokoksigeal teratomların erken haftalarda bile ciddi maternal morbiditeye neden olacak obstetrik komplikasyonlar doğurabileceklerini göstermektedir. Prenatal tanı konan SCT'da fetal mortalite oranını % 52 olarak belirten Graf'ın çalışmasında, mortaliteden başlıca iki patofizyolojik mekanizma sorumlu tutulmaktadır: tümörün zengin vasküler yapısı nedeniyle gelişen "steal" ve fetal hidrops ile tümörün kitle etkisiyle ortaya çıkabilen preterm doğum ve prematürite (6).

Debulking, komplet tümör reaksiyonu ve tümörü besleyen ana damarların perkutan ablasyonu gibi intrauterin girişimlerin yaygın olarak uygulanamaması, bu vakaların prognozunu kötü yönde etkilemektedir.

## SONUÇ

**E**rken haftalarda prenatal tanısı konmuş olsa bile SCT'lar fetus açısından ciddi morbidite-mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Ülkemizde intrauterin girişim olanaklarının kısıtlı olması,

postnatal dönemde cerrahi gereksinimi ve kalıcı sekel olasılığının bulunması aileleri bu gebeliklerin terminasyonuna yönlendirmektedir. Yüksek obstetrik komplikasyon oranları nedeniyle SCT'lu gebeliklerin takip veya terminasyonlarında riskler açısından dikkatli davranılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Grosfeld JL, Bailmire DF. Teratomas in infancy and childhood. *Curr Prob Cancer* 1985; 9: 3-53.
2. Bale PM. Sacrococcygeal developmental abnormalities and tumors in children. *Prespect Pediatr Pathol* 1984; 1: 9-56.
3. Holzgreve W, Miny P, Anderson R. Experience with 8 cases of prenately diagnosed sacrococcygeal teratoma. *Fetal Ther* 1987; 2: 99-194.
4. Rescarla FJ, Sawin RS, Coran AG. Long term outcome for infants with sacrococcygeal teratoma; a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 171-176.
5. Donellan WA, Swenson O. Benign and malignant sacrococcygeal teratoma. *Surgery* 1968; 64: 834-836.
6. Graf J, Albanese CT. Fetal Sacrococcygeal Teratoma. *World J Surg* 2003; 27(1): 84-86.
7. Nicolaidis K, Pili G. Fetal anomalilerin prenatal tanısı 18.-23. gebelik haftası ultrasonu, Parthenon 1999:113. London, United Kingdom.
8. Bektaş S, Demir N, Koç A, Yüksel A. Obstetrik Maternal – Fetal Tıp ve Nobel 2001; 310. Ankara, Türkiye.
9. Hedriak H, Flake A, Combleholme T. Sacrococcygeal teratoma Prenatal Assesment, Fetal intervention, and Outcome *J Ped Surg* 2004; 39: 430-438.
10. Musci MN, Clark MJ, Ayers RE. Menagment of dystocia caused by a large sacrococcygeal teratoma. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 108-128.
11. Garcia AM, Morgan WM, Brunner JP. İnutero decompression of a grade 4 sacrococcygeal teratoma. *Fetal Dign Ther* 1998; 13: 305-308.

Esen YÜKSEKKAYA\*  
Yaprak SEÇİL\*\*  
Galip AKHAN\*

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, İZMİR

\* 3. Nöroloji

\*\* 1. Nöroloji Klinikleri

## İDİOPATİK BRAKİAL PLEKSOPATİLİ BİR OLGU

Idiopathic Brachial Plexopathy: Case Report

### ÖZET

İdiyopatik brakial pleksopati (İBP) omuz çevresine lokalize ön kol ve ele yayılabilen ani başlangıçlı, şiddetli ağrı ve güçsüzlük semptomları ile ortaya çıkan nadir bir hastalıktır. Çoğunlukla tek taraflıdır, erkeklerde ve ağır fiziksel aktivitede bulunanlarda daha sık görülür. Üst solunum yolu enfeksiyonu ve immünizasyon, postop veya postpartum dönemin presipitan rol oynar. Ayırıcı tanıda omuz eklemi ile ilgilendiren kas ve eklem problemleri ve travma dışlandıktan sonra servikal radikülopatiler, spinal kord tümörleri, neoplastik pleksopatiler, motor nöron hastalıklarının fokal prezentasyonu, torasik çıkış sendromu, poliomiyelit, amiotrofik lateral sklerozis, granülatöz infiltrasyonlar, HIV enfeksiyonu akla gelmelidir. Kesin tanı EMG ile konur. Prognoz başlangıçta hafif etkilenme olan olgularda daha iyidir. Olguların % 90'ında üçüncü yıl sonunda fonksiyonel düzelme izlenir. Bu çalışmada 31 yaşındaki olgu, kadın olması, kliniğinin iki taraflı olması, etiyolojik bir neden saptanamamış ve presipite eden faktörün bulunamamış olması nedeniyle paylaşılmaya değer bulunmuştur.

### SUMMARY

Idiopathic Brachial Plexopathy is a rare, sudden onset disease with severe pain and paresis, localized around shoulder radiating to forearm and hand. It is frequently presented unilaterally in male and who are on intense physical activity. Upper airway infections, immunization, postoperative and postpartum periods are all presipitating factors. Muscle and joint problems, trauma, cervical radiculopathies, spinal cord tumors, neoplastic plexopathies, focal presentation of motor neuron disease, thoracic outlet syndrome, poliomyelitis, amyotrophic lateral sclerosis, granulomatous infiltrations, HIV infection should be considered. EMG is used for definite diagnosis. Prognosis is better in cases who were effected mild at the beginning. 90 % of the cases improves functionally at the end of the third year. Because of bilateral clinical presentation, female gender and without any known etiologic and presipitant factor. This 31 years old case was presented in this paper.

### GİRİŞ

İdiyopatik brakial pleksopati (İBP) (Nöraljik amiotrofi, Parsonage-Turner Sendromu) omuz çevresine lokalize ön kol ve ele yayılabilen ani başlangıçlı, şiddetli ağrı ve güçsüzlük semptomları ile ortaya çıkan, özellikle 3 ve 7. dekatta, erkeklerde ve ağır fiziksel aktivitede bulunanlarda daha sık görülen (1), olguların % 28-83'inde (2) üst solunum yolu enfeksiyonu ve immünizasyon, postoperatif veya postpartum dönemin presipitan rol oynadığı, otoimmün olduğu düşünülen (3), nadir bir hastalıktır.

### Anahtar Sözcükler:

İdiyopatik, Brakial Pleksopati,  
EMG

### Key Words:

Idiopathic , Brachial  
Plexopathy, EMG

Yazışma adresi: Dr. EsenYÜKSEKKAYA  
GSM: 0505 3735407  
E-posta: esenyuksekkaya@yahoo.com

**OLGU**

**S**.E. 31 y, sağ eli, bayan hasta, daha önce hiçbir yakınması yokken ani gelişen, her iki üst ekstremitede güçsüzlük ve ağrı nedeniyle başvurduğu klinikte servikal diskopati ön tanısı ile servikal MRI ile değerlendirilerek, kliniğini açıklayacak bir patoloji saptanmaması üzerine 15. gününde hastanemize sevk edilmiş.

Geçirilmiş enfeksiyon, immünizasyon, tıbbi girişim öyküsü bulunmayan olguda ağrının olayın başlangıcında çok belirgin olduğu ve zaman içinde daha azaldığı öğrenildi. Özgeçmişinde motor gelişiminde hafif gerilik olduğu, mental gelişiminin normal sınırlarda olduğu ve primer enürezis nokturnası olduğu, 15 yıldır 1 paket /gün sigara kullandığı öğrenildi. Soy geçmişinde özellik yoktu.

Nörolojik muayenede, bilinç açık, koopere, oryente olan hastanın her iki üst ekstremitede sağda daha belirgin olan omuz abdüksiyonunda kısıtlılık (15° hareket mevcut), bilateral omuz eklemine pasif hareketlerde ağrı saptandı. Omuz abdüksiyonunda sağda 1/5, solda 2/5 kuvvet saptandı. Omuz addüksiyonu, önkol ve el bileği fleksiyonu ve ekstansiyonu normal sınırlardaydı. Duyu kusuru saptanmadı. Kranial sinir muayenesi olağandı. DTR'leri 4 yönlü normaldi. Patolojik refleks saptanmadı. Sfinkter kontrol kusuru yoktu. Sistemik bir hastalığı ekarte etmek için yapılan hemogram, rutin biyokimya, ESR, ASO, CRP, RF, TFT, Vit B12, folik asit normal sınırlardaydı, tümör markerları negatifti

Sarkoidoz gibi granümatöz hastalıkları ve pankost tümörü ekarte etmek için yapılan akciğer grafisinde patolojik bulgu saptanmadı Brakial pleksusa bası yapabilecek bir oluşumu görüntülemek için yapılan brakial pleksus MRG normal sınırlarda bulundu, Omuz MRG'de kliniğini açıklayacak patolojik bulgu saptanmadı. Antinükleer antikor (-), HIV (-) bulundu.

Kliniğinin 20. günü yapılan EMG'de sağ ve solda median, ulnar, radyal sinir duysal ve motor iletimleri, lateral ve medial antebrakial kutanöz sinir iletimleri normal olarak elde edildi. Pleksus uyarımı ile bilateral deltoid kaslarından yanıt elde edilemedi. İğne EMG'de sağda biceps ve triceps kaslarından,

solda biceps kasından yanıt elde edildi. Bilateral infraspinatus ve supraspinatus kaslarında total aksonal hasar bulguları ve denervasyon mevcuttu. Sadece sol deltoid kasında posterior kısımda tek MÜP geçişi saptandı. Bilateral serratus anterior kasları ve rhomboid kaslar, trapeziuslar, masseterler, SCM kasları ve C5-6 paravertebral kaslar normal bulundu. Üst ekstremitedeki diğer rutin kas incelemeleri de normaldi. C5-6 innervasyonlu diğer bir kas olan biceps kasının bilateral normal olması ve pleksusa girmeden innervasyon yapan sinirlerin kaslarının sağlam olması ile radiküler tutulum dışlandı. Bu bulgularla hastada brakial pleksusun bilateral üst trunkusunun tutuluşu düşünüldü.

Olguya mevcut kliniği ve EMG bulguları ile İBP tanısı kondu. Deflazakort 30 mg/gün başlandı, rehabilitasyon programına ve takibe alındı. Steroid tedavisi 10. günden sonra azaltılarak kesildi.

İlk EMG'den 1 ay sonra yapılan kontrol EMG'de total aksonal hasar olan kaslarında rejenerasyonun başladığı, MÜP aktivitesinin gözlemlendiği görüldü. Pleksus uyarımı ile her iki ekstremiteden de yanıtlar elde edildi. Hastanın elektrofizyolojik düzelmesi klinik düzelmeye ile de uyumu idi.

**TARTIŞMA**

**L**iteratürde bildirilen olguların ancak 1/3'ü bilateral ve çoğulukla asimetriktir (1,3). Etkilenme çoğunlukla üst trunkustadır (3). Kadınlarda brakial pleksus orta ve alt kısımlarında tutulum daha sık ve fonksiyonel iyileşme daha azdır (4).

Olguların çok küçük bir kısmında tek veya iki taraflı diyafragma paralizi, izole veya multiple kranial nöropatilerle (IX, X, XI, XII)(5) birlikte ve bazıları sistemik hastalıklarda (sistemik lupus eritematosus) (1), eroin kullanımı ile birlikte (6) görülebilir. Patofizyoloji kesin olarak bilinmemekle birlikte brakial pleksus sinir liflerini tutan immün kaynaklı inflamatuvar reaksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir (3). Aşılama, enfeksiyon veya cerrahi girişimlerden sonra veya sistemik hastalıklarla birlikte görülebilmesi bu görüşü desteklemektedir. Otozomal dominant geçişli, düzensiz aralıklarla ortaya çıkan ağrısız brakial pleksopati (7) ve yaygın polinöropati atak-

ları olan ailesel olgular da bildirilmiştir (8). Ailesel olgularda 17p11.2- 12'daki periferik myelin protein-22 (PMP22) geninde delesyon saptanmıştır (9).

Ayırıcı tanıda omuz eklemi ilgilendiren kas ve eklem problemleri ve travma dışlandıktan sonra servikal radikülopatiler, spinal kord tümörleri, neoplastik pleksopatiler, motor nöron hastalıklarının fokal prezentasyonu, torasik çıkış sendromu, poliomiyelit, amiotrofik lateral sklerozis, granüloamatöz infiltrasyonlar, HIV enfeksiyonu akla gelmelidir.

Kesin tanı EMG ile konur. Wallerian dejenerasyon baskın olarak görülmekle birlikte, % 33 olguda proksimal ileti bloğu saptanmıştır (10).

Tedavi de akut dönemde ağrı için opioid analjezikler önerilebilir. Yine akut dönemde steroid tedavisi öneren yayınlar mevcuttur (1). Steroid tedavisinin yarar sağlamadığı tekrarlayan olgularda intravenöz immünglobülin tedavisi ile olumlu sonuçlar bildirilmektedir (11). Omuz kuşağı kaslarına ve eklem hareketlerinin korunmasına yönelik rehabilitasyon programları verilmelidir.

Prognoz başlangıçta hafif etkilenme olan olgularda daha iyidir. Olguların % 90'ında üçüncü yıl sonunda fonksiyonel düzelmeye izlenir (3). Klinik olarak tam düzelmeye olduktan sonra bile dikkatle muayene edildiğinde bazı olgularda izole kanat skapula, hafif proksimal veya distal güçsüzlük, hafif duysal kayıp ve refleks kaybı saptanabilir (1). Ortalama 6 yıllık izlemde tekrarlama olasılığı 26.1% olarak bildirilmektedir (4).

Bu olgu kadın olması, kliniğinin iki taraflı olması, etiyolojik bir neden saptanamamış ve presipite eden faktörün bulunamamış olması nedeniyle paylaşıl-maya değer bulunmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Chad DA. Disorders of Nerve Roots and Plexuses. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology and Clinical Practice: Volume 2, Neurological Disorders. USA: 1996 Butterworth-Heinemann: 1871-1872.
2. Malamut RI. Postsurgical idiopathic brachial neuritis. *Muscle Nerve* 17:320-324, 1994.
3. Wilbourn AJ. Brachial plexopathies In: Batirji B., Kaminski S.H., Preston D.C Ruff R.L., Shopiro B.E. Neuromuscular Disorders in Clinical Practice Woburn, MA, USA:2002 Butterworth-Heinemann: 901-902.
4. van Alfen N, van Engelen BG. The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. *Brain*. 2006 Feb;129 (Pt 2): 438-50.
5. Pierre PA, Laterre CE, Van den Bergh PY: Neuralgic amyotrophy with involvement of cranial nerves IX, X, XI and XII [published erratum appears in *Muscle Nerve* 1991 Jan;14(1):88]. *Muscle Nerve* 1990 Aug; 13(8): 704-7
6. John CMB. Drug Dependence. In: Rowland LP. Meritt's Neurology. USA:2005 Lippincott Williams & Wilkins: 1165.
7. England JD: The variations of neuralgic amyotrophy. *Muscle Nerve* 1999 Apr; 22(4): 435-6.
8. Keller MP and Chance PF: Inherited neuropathies: From gene to disease. *Brain Pathol* 9: 327-341, 1999.
9. Stogbauer F, et al.: Recurrent brachial plexus palsies as the only clinical expression of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies associated with a de novo deletion of the peripheral myelin protein-22 gene. *Muscle Nerve* 21: 1199-1201, 1998.
10. Lo YL, Mills KR: Motor root conduction in neuralgic amyotrophy: evidence of proximal conduction block. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 May; 66(5): 586-90
11. Inoue C, Hayashi A, Yoshizawa T, Sato A, Shoji S. Effect of intravenous Immunoglobulin therapy in a case of idiopathic recurrent brachial and lumbosacral plexopathy. *Rinsho Shinkeigaku*. 1999 Jun; 39(6): 661-4.

Lütfi ÇAMLI  
Ferit SOYLU  
Çağıl TURAN  
Cenk GEZER  
Ayşegül ÇINAR  
Ersöz İNCE

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Kliniği

## Anahtar Sözcükler:

Frasier sendromu, Kronik  
böbrek yetmezliği,  
pseudohermafroditizm

## Key Words:

Frasier syndrome, chronic  
renal failure,  
pseudohermaphroditism

## 46 XY GONADAL DİSGENEZİ VE KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ; FRASIER SENDROMU

46 XY Gonadal Dysgenesis and Chronic Renal  
Failure; Frasier Syndrome

## ÖZET

**F**rasier Sendromu yavaş ilerleyen nefropati, erkek pseudohermafroditizm, streak gonad ile karakterizedir. Biz burada genotipi 46 XY, fenotipi kadın Frasier sendromlu bir olgu sunuyoruz.

## SUMMARY

**F**rasier syndrome is characterized by slowly progressive nephropathy, male pseudohermaphroditism, streak gonad. Here we report a case of 46 XY phenotypic female with Frasier syndrome.

## GİRİŞ

**F**rasier Sendromu ilk defa 1964 yılında Frasier ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (1). Bu sendrom XY gonadal disgenезisli bir hastada nefrotik sendrom ve gonadoblastom birlikteliği olarak sunulmuştur. Daha sonraki vaka sunumlarında bu ilişki ortaya konmuş ve geç çocukluk yıllarında ortaya çıkan fokal segmental glomeruloskleroz, ilerleyici kronik böbrek yetmezliği, pubertal gelişim yokluğu, kadın fenotip, erkek karyotip ve gonadoblastoma predispozan gonadal disgenезis (streak gonad) klinik antiteleri Frasier sendromu olarak kabul görmüştür. Bu yazıda amenore yakınlması ile başvuran bir hastada saptanan Frasier sendromu olgusu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

**O**lgu 15 yaşında adet görememe yakınlması ile başvurdu. Özgeçmişinde 4 yıl önce apendektomi öyküsü olan hastanın soygeçmişinde özellik içermemekteydi. Genel görünümü zayıf uzun boylu kız görünümünde olup, boy: 162cm, kilo: 47, BMI:18 olarak saptandı, pubik ve aksiller kıllanma izlenmedi. Meme gelişimi Tanner evre 1-2 ile uyumluydu. Sistem muayeneleri olağandı. Jinekolojik bakıda hymen normal, intakt, vagen stiline kontrolde 6-7 cm uzunlukta idi. Rektal tuşede uterus normalden küçüktü. Adneksiyel alanda ele gelen kitle saptanmadı (Resim 1-2).

**Yazışma adresi:** Op. Dr. Lütfi Çamlı  
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği  
Basınsitesi / İzmir  
e-mail: duysal@mynet.com





Resim 1. Normal dışı dış genital organlar



Resim 2. Sekonder seks karakterlerinde gelişme geriliği

Pelvik ultrasonografide küçük bir uterus izlenmesine karşın overlere ait doku ayırt edilemedi. Laboratuvar incelemesinde idrarda 8.79 gr/gün proteinüri, Hb:10.8 g/dl, BUN:57 mg/dl, kreatinin:5.17 mg/dl, kalsiyum:6.4mg/dl olarak bulundu. Diğer biyokimyasal değerleri normal sınırlardaydı. Hormonal analizde FSH: 338.7 mIU/ml, LH: 151.36 mIU/ml, Estradiol: <10pg/ml, Prolaktin: 28.54ng/ml, DHEA-S: 19mic.g/dl, Testosteron: 26.15ng/dl, Serbest testosteron: 0.44pg/ml olarak bulundu.

Periferik kan kromozom analizi 46 XY olarak rapor edildi. Batın MR görüntüleme böbrek boyutlarında küçülme ve hipoplazik bir uterusun var olduğu, ancak overlerin izlenmediği belirtildi. Kemik dansitometrisi L2-4 de -2.78, Femur boynunda -0.76 kayıp göstermekteydi. Ekokardiyografide 1.derece triküspit yetmezliği saptandı. Yapılan Nefroloji konsültasyonunda kronik böbrek yetmezliği tanısı konularak dializ programına alındı.

Olgu bu sonuçlarla Frasier Sendromu tanısı aldı. Olgunun ailesi ekonomik nedenlerle sitogenetik araştırmayı yaptıramadı. Olguya laparoskopi ve gonadektomi planlandı. Halen takibi devam etmektedir.

## TARTIŞMA

**F**rasier sendromu nonspesifik fokal ve segmental glomerulasklerozun neden olduğu geç başlayan böbrek yetmezliği ve gonadal disgenezi ile ilişkili nadir bir hastalıktır.

Frasier sendromu kromozom 11p13 de bulunan Wilms tümör supresör geni (WT1) mutasyonu nedeni ile gelişir (2). WT1 geni çeşitli ürogenital gelişim bozukluklarına neden olan bir protein kodlar (3). WT1 geni intron 9 daki mutasyon WT1 proteinin alternatif bir izoformu oluşmasına neden olur. Bu izoformlar lysin, treonin ve serinden oluşan 3 aminoasitlik dizinin olması veya olmaması ile ayrılır. Frasier sendromu gelişiminde altta yatan sebebin bu iki izoformun dengesiz ekspresyonu olduğuna inanılır (2). Bizim hastamızda WT1 genindeki mutasyonu ortaya koyabilmek için sitogenetik araştırma isteğimiz ne yazık ki gerçekleştirilememiştir.

Y kromozomu bulunmasına bağlı olarak erkek pseudohermafrodit hastalarda gonadoblastom gelişimi tipik bir komplikasyondur. Tercihen renal

transplanttan önce non fonksiyonel gonadların çıkarılması önerilir. Bizim hastamıza da laparoskopik gonadektomi planlanmıştır. Disgenetik gonadlara bağlı olarak yüksek LH/FSH düzeyleri ve çok düşük gonadal hormonal düzey beklenir. Bir araştırmada normal düzeyde Estradiol saptanmıştır. Ancak pubertal gelişim gözlenmemiştir (2). Bu hastada estradiol kaynağı belirlenememiştir. Ancak yüksek estradiole rağmen pubertal gelişiminin olmaması hedef organda estrogen duyarsızlığı ile açıklanabilir.

Az sayıda da olsa 46 XX karyotipli dişi hastada renal hastalıkla birlikte Frasier sendromu rapor edilmiştir (4). Fakat bu hastalarda normal pubertal gelişim ve intakt reproduktif fonksiyonlar bulunmuştur. Bu WT1 geninin normal gonad gelişiminde daha az rolü olduğunu göstermektedir (5).

WT1 gen mutasyonu ayrıca Denys-Drash Sendromuna (Wilms tümörü, gonadal disgenezis ve nefropati) ve WAGR Sendromuna (Wilms tümör, aniridia, genitouriner anomaliler ve mental gerilik) ve Wilms tümörüne de sebep olmaktadır (6).

Denys-Drash Sendromu WT1 geninin heterozigot mutasyonları ile olur (2). Şüpheli genitalia erken başlangıçlı böbrek yetmezliği ve yüksek Wilms tümörü gelişme riski ile beraberdir. Frasier sendromunda Wilms tümör gelişme riski daha azdır, gonadoblastom gelişme riski yüksektir. Ayrıca böbrek yetmezliği geç başlangıçlıdır.

Sonuç olarak amenore yakınması ile başvuran hastalarda tüm araştırmalar ayrıntılı biçimde yapılmalıdır. Amenorenin altında yatan sebebin ortaya çıkarılması ve eşlik edebilecek ciddi patolojilerin erken tanınması hayat kurtarıcı olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Frasier S.D.; Bashore R.A.; Mosier H.D.: Gonadoblastoma associated with pure gonadal dysgenesis in monozygotic twins. *J. Pediat.* 1964;64: 740-745.
2. Miyoshi Y, Santo Y, Tachikawa K, Namba N, Hirai H, Mushiake S, Nakajima S, Michigami T, Ozono K. :Lack of puberty despite elevated estradiol in a 46,XY phenotypic female with Frasier syndrome. *Endocr J.* 2006; 53: 371-376.
3. Barbaux, S.; Niaudet, P.; Gubler M.C.; Grunfeld J.-P.; Jaubert F.; Kuttenn F.; Fekete C.N.; Souleyreau-Therville N.; Thibaud E.; Fellous M.; McElreavey K. : Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome. *Nature Genet.* 1997;17: 467-470.
4. Bönnte A, Schröder W, Denamur E, Querfeld U; Absent pubertal development in a child with chronic renal failure:the case of Frasier syndrome.
5. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15: 1688-1690.
6. Demmer L, Primack W, Loik V, Brown R, Therville N, McElreavey K. Frasier syndrome: a cause of focal segmental glomerulosclerosis in a 46 XX female.*J Am Soc Nephrol.* 1999;10: 2215-2218.
7. Karabulut H.G. ,Sayın B.D., Bökesoy I., 46 XY gonadal dysgenesis and chronic renal failure: first reported case with Frasier syndrome from Turkey. *Genet Couns*, 2004, 15: 489-491.