



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

DIŞ GEBELİKLERDE KROMOZOM ANALİZİ

Dr.Oya ÜNSAL ERBAY

T 1612 /4-1

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Prof.Dr. Ömür TAŞKIN

“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

Antalya, 2004

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

TEŞEKKÜR

Sayın Prof. Dr.Ömür TAŞKIN, Prof. Dr. Mine ÜNER, Prof. Dr. Bilal TRAK, Doç. Dr. Gürkan ZORLU, Doç Dr. Tayyup ŞİMŞEK, Yrd. Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK, Yrd. Doç. Dr. İnaç MENDİLCİOĞLU, Uzm. Dr. Sinan KURŞUN, Uzm. Dr. Minüre AKAR'a ,tüm asistan aradaşlarıma, kliniğimizin tüm hemşire ve personellerine, tezimin gerçekleşmesi için gerekli ortamı sağladıkları, tezimin hazırlanması ve tamamlanmasında göstermiş oldukları destek ve yardımlarından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tıbbı Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı ve Sayın Ar. Gör. Mualla ÇALIŞKAN'na tüm tez çalışmamın “materyal metod”unu oluşturan kısmında materyalleri genetik açıdan değerlendirme büyük bir özveri ile çalışarak tezimin gerçekleşmesinde katkı sağlamıştır. Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Ektopik Gebelik İçin Risk Faktörleri	4
2.2. Niçin Dış Gebelik	4
2.2.1. Geçirilmiş Pelvik Enfeksiyon	6
2.2.2. Daha Önce Geçirilmiş Tubal Cerrahi	7
2.2.3. Kontraseptif Kullanımı	8
2.2.4. Diğer Faktörler	8
2.2.4.1. Sigara İçimi	9
2.2.4.2. Hormonal Faktörler	9
2.2.4.3. Anormal Embriyo	10
2.2.5. Ektopik Gebeliğin Gelecek Gebeliklere Etkisi	10
2.2.6. Ektopik Gebelekte Semptomlar	10
2.3. Ektopik Gebelikte Tanı	12
2.3.1. Kantitatif HCG Ölçümlerinin Klinik Yararları	12
2.3.1. Progesteron Seviyeleri	15
2.3.3. Uretrin Küretaj	16
2.3.4. Diğer Endokrinolojik ve Protein Markerler	17
2.3.5. Maternal Serum AFP	18
2.4. Patoloji	19
2.5. Ektopik Gebeliğin Tedavisi	
2.5.1. İzleme Tedavisi	19

2.5.2. Medikal Tedavi	20
2.5.3. Cerrahi Tedavi	24
2.5.4. Persiste Ektopik Gebelik	27
2.5.5. Kronik Ektopik Gebelik	28
2.5.6. Nontubal Ektopik Gebelik	29
2.5.6.1. Servikal Gebelik	29
2.5.6.2. Ovarian Gebelik	30
2.5.6.3. Abdominal Gebelik	30
2.5.6.4. İnterstisiyel Gebelik	31
2.5.6.5. Heterotropik Gebelik	32
2.6. Kromozom Aberasyonları Ve Ortaya Çıkış Mekanizmaları	32
2.6.1. Sayısal Kromozom Aberasyonları	32
2.6.1.2. Öploidi	33
2.6.1.3. Anöploidi	34
2.6.1.4. Mozaisizm	36
2.6.2. Yapısal Kromozom Aberasyonları	37
2.6.2.1. Translokasyonlar	38
2.6.2.1.1. Resiprokal Translokasyonlar	38
2.6.2.1.2. Robertsonyan Translokasyonlar	40
2.6.2.2. İnsersiyon	41
2.6.2.3. Delesyon	42
2.6.2.4. Duplikasyonlar	43
2.6.2.5. İzokromozom	43
2.6.2.6. Ring (Halka) Kromozom	44
2.6.2.7. İnversiyonlar	44
2.6.2.8. Marker Kromozomlar	46
3. MATERYAL METOD	47

3.1. Metafaz Eldesi	48
3.2. Yayma	49
3.3. Batlama	49
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA	54
SONUÇLAR	59
ÖZET	60
KAYNAKLAR	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

Yy	Yüzyıl
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
HCG	Human Corionik Gonadotropin
USG	Ultrasonografi
PGF2	Prosta glandin F
PGE	Prosta glandin E
PID	Pelvik İnflamatuvar Hastalık
IUD	İntra Uterin Device
RIA	Rahim İçi Araç
IVF	İnvitro Fertilizasyon
HMG	Human Menapozal Gonadotropin
TV-RDS	Transvaginal Renkli Doppler Sonografi
AFP	Alfa Feto Protein
IgA	İmmun Globilin A
IgM	İmmun Globilin M
IgG	İmmun Globilin G
DES	Dihidro Epiandesteron Sülfat
A.U.T.F	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
CO2	Karbondioksit
SAT	Son Adet Tarihi
TVUSG	Trans Vaginal Ultrason
FKH	Fetal Kalp Hareketleri
FISH	Fluorescence İn situ Hybri Dizition

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
1.1. 23 Hastanın Klinik Bulguları	51
1.2 23 Hastanın Cerrahi Bulguları ve Presedürler	52
1.3 23 Ektopik Gebelik Materyalinin Stogenetik Sonuçları	52
1.4 Ektopik Gebeliklerdeki Kromozom Anomali İnsidansı	57

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ektopik gebeliğin modern tedavisi tıbbın en büyük başarı hikayelerinden biridir. Ektopik gebelik ilk olarak 11.yy da tanımlanmıştır. Çok uzun dönem ölümcül bir olay olarak kaldı. Orta çağda gebeliği oluşturan ilişki sırasında kadının duyduğu korku ve şaşırma gibi duygular nedeniyle gebeliğin uterus dışında yerleştiği düşünülüyordu.

Rüptüre olmamış ilk ektopik gebelik dökümanı 1693 yılında ölüme mahkum edilerek idam edilmiş bir kadının otopsi raporudur. 1752 yılında 20 yıllık infertilitesi olan bir fahişede extrauterin gebelik raporu sonucunda infertilite ile ektopik gebeliğin ilişkisi bildirilmiştir. 19.yy. ortalarında tubal rüptür ve hemoraji sonucu ölen kadınların patoloji raporları, pelvik iltihapların ektopik gebeliğe neden olduğunu göstermeye başlamıştır.

Ektopik fetusun anne ölümüne yol açması nedeniyle, doktorlar bu fetusu öldürmek için çeşitli yöntemler uyguladılar. Cerrahi olarak ektopik gebelik kesesinin patlatılması veya fetusa elektrik akımı verilmesi sepsis ve maternal ölüme neden oldu. 1800' lerin ilk 80 yılında yapılmış 30 abdominal cerrahi vakasında sadece 5 kadın hayatta kalmıştır. Tedavi edilmeyenlerde yaşam oranı daha yüksekti(3 kadından 1'i). 1900'lerin erken dönemlerinde tercih edilen tedavi yöntemlerinden biri gestasyonel keseye direkt iğne batırılarak elektrik verilmesiydi.

20.yy'ın ilk yarısında bile ABD'de ektopik gebeliklere bağlı maternal ölüm hızı 10.000' de 200-400 arasında değişmekte idi. Son 20 yıldaki gelişmeler ile tedavi hayat kurtarmaktan çok fertilitenin korunması yönüne kaymıştır.

Cinsel temasla bulaşan hastalıklardaki artışla ektopik gebeliklerdeki artış paraleldir. Ektopik gebeliklerin tamamen normal tüplerde görülebilmesi, embriyodaki bozukluğun veya maternal hormonal değişikliklerin de etyolojide yeri olduğunu düşündürmektedir (1).

Bizim bu çalışmayı yapmamızın amacı :

Bu güne kadar ektopik gebeliğin nedenleri ile ilgili bir çok görüş öne sürülmüştür. En çok kabul görenler maternal nedenler olmuştur (özellikle tubal nedenler). Maternal nedenler olmaksızın dış gebelik neden olur? Kromozom bozukluğu ve buna bağlı implantasyon bozukluğu mu vardır? Literatürdeki sabit bilgilere göre abortuslardaki kromozom bozukluğu oranını dış gebeliklerdeki kromozom bozukluğu oranı ile karşılaştırmak istedik, çünkü her ikisinde de (maternal nedenler dışlandıktan sonra) kromozom bozukluğu ve buna bağlı implantasyon bozukluğu olduğu için mi? Birinde dış gebelik, birinde de abortus oluyor ? sorusuna cevap bulmaya çalıştık.

İnsidans : Son 20 yıl boyunca A.B.D. ' deki ektopik gebeliklerin sayısında anlamlı bir artış vardır. 1989 yılındaki istatistiklere göre bildirilen her 1000 gebelik başına 16 ektopik gebelik düşüyordu. Bu rakamlar 1970 oranları ile kıyaslandığında 5 kat bir artış gösterir. En yüksek oran 35-44 yaş kadınlarda mevcuttu (13.4/1000). Zenciler ve diğer azınlıklarda ektopik gebelik riski

(20.8/1000) beyazlara oranla (13.4/1000) 1.6 kat fazladır. 1988 'de tüm anne ölümlerinin % 15'i ektopik gebelik komplikasyonlarına atfedilmişti. Ölüm riski zencilerde diğer ırklara göre daha yüksektir. Her iki ırkta 13-19 yaş grubu en yüksek mortaliteye sahiptir. Bir ektopik gebelikten sonra, takip eden gebelikteki ektopik gebelik riski 7-13 kat artar. Bir sonraki gebeliğin intrauterin olma şansı %50-80 tubal gebelik olma şansı%10-25'dir (2).

Bu gün için % 80 vakada tubal rüptürden önce teşhis konulabilmektedir. Bunu da direk olarak 3 teşhis metoduna bağlamak mümkündür. HCG tayini, USG, ve laparoskopinin kullanılması(1).

2.GENEL BİLGİLER

2.1.EKTOPIK GEBELİK İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Tubal hasar enflamasyon, enfeksiyon ve cerrahi sonucunda gelişir. Enflamasyon ve enfeksiyon tam tubal tıkanıklık yapmadan hasara yol açabilir. Tam tubal tıkanıklık salpenjit, inkomplet tubal ligasyon tubal infertilite cerrahisi, parsiyel salpenjektomi veya konjenital orta segment tubal atrezi sonucu gelişebilir. Tüp veya fimbrianın mukozal kısmının hasarı tüm tubal gebeliklerin yaklaşık yarısından sorumludur. Myoelektriksel aktivite fallop tüplerindeki propulsif aktiviteden sorumludur. Bu aktivite sperm ve ovumun birbirlerine yaklaşma hareketini kolaylaştırır ve zigotun uterus boşluğuna doğru sevk edilmesini sağlar. Östrojen düz kas aktivitesini artırır ve progesteron kas tonusunu azaltır. Yaşlanma tüplerdeki myoelektriksel aktiviteyi azaltır. Buda perimenapozal kadınlarda tubal gebelik insidansının artmasını açıklar. Fallop tüplerindeki kas aktivitesinin hormonal kontrolü, morning after pill, minipil, progesteron içeren intrauterin araçlar ve ovulasyon indüksiyonu başarısızlıklarındaki tubal gebelik insidans artışını açıklayabilir. Ektopik gebeliklerde blighted ovum tubal gebeliklerde intrauterin gebeliklere oranla daha sıktır(2).

2.2.NİÇİN DIŞ GEBELİK

Dölllenmiş ovum;

-Alfa reseptörlerinin stimülasyonu ve PGF2 alfanın serbestleşmesi ile istmusun kapanması

-tuba sıvısının akış yönünün tersine abdominal ostiuma doğru karşı akımın oluşması

-Progesteron sekresyonunun artışının etkisi altında istmusa komşu silyalı hücrelerin sayısının azalması gibi faktörler döllenmiş ovumun ampullo-istmik bölgede 72 saat kalmasına neden olur.

Ovulasyondan 3 gün sonra ise;

-PGE'nin artışı ve B reseptörlerinin stimülasyonu ile istmik sfinkterin gevşemesi

-Karşı sıvı akımının önemli derecede azalması

-slia hareketlerindeki artış sonucu döllenmiş ovum istmusu aşar. İstmustan çıkış 8 saatte gerçekleşir ve döllenmiş ovum 16 blastomerli bir devrede ovulasyondan 80 saat sonra uterin kaviteye ulaşır. Kadında trofoblastlar ovulasyonun 6. gününde endometrium, tüp, over, periton gibi yerlere implante olur. O halde dış gebelik, döllenmiş ovumun transportundaki gecikme sonucu olur.

Döllenmiş yumurta niçin gecikir?

Fimbrial uçların yumurtayı yakalamasındaki gecikme veya tüpteki göçün yavaşlaması veya durması sonucudur ki bunu hazırlayan etiyolojik faktörler şunlardır:

- 1-Fallop tüpünün hastalıkları (Salpingitis, Endometriozis veya Tümör)
- 2-Daha önce geçirilmiş tuba cerrahisi
- 3-Konjenital uterin veya tubal anomaliler
- 4-Intrauterin araç varlığı
- 5-Tuba motilitesini etkileyen hormonlar
- 6-Kontrolateral fallop tüpü içine abdominal yolla ovum veya spermin transmigrasyonu
- 7-Embriyodaki kromozomal anomaliler

8-Yardımcı üreme teknikleri ve ovulasyon indüksiyonu

Ayrıca sigara içmek, kalitesiz semen, semen içinde anormal prostaglandin seviyesi, ilişki sonrası vajinal yıkama gibi durumlar da dış gebelik için zemin hazırlar (3).

2.2.1. Geçirilmiş Pelvik Enfeksiyon

PID tubal obstrüksiyon ve ektopik gebelik arasındaki ilişki kanıtlanmıştır. Bir ataktan sonra % 13, iki ataktan sonra % 35, üç ataktan sonra % 75 tubal obstrüksiyon insidansı artmıştır. Bir PID atağından sonra ektopik gebeliğin intrauterin gebeliğe oranı 1/24 bulunmuş.

Klamidya tubal hasar ve ileride tubal gebeliğe neden olan önemli bir patojendir. Klamidya salpenjit vakalarının çoğu ağrısız olduğundan bu vakalar teşhis edilmemiş olabilir veya ayaktan tedavi edilebilir. Tubal gebeliği olan hastaların %7-30 unda klamidya kültüre edilmiştir. Klamidya için yapılan serolojik testlerde klamidya enfeksiyonu ile tubal gebelik arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiş (2). Yapılan bir çalışmada C. Trachomatis ve N.Gonorrhea'nın tubal gebelik için major risk faktörleri olduğu saptanmış. Bu enfeksiyonları geçirenlerde tubal gebelik riski geçirmeyenlere göre 22 kat fazla saptanmış. Ektopik gebelik riski enfeksiyona maruz kalma süresi ile, kişinin immün sistemi ile ve bakterinin virülansı ile daha da çok artabilir. PID tedavisinde antibiyotik kullanılmadan önce inflamasyonla tüpler tamamen tıkanmakta ve kalıcı infertilite olmaktaydı. Bugün yeterli antibiyotik tedavisi sonrası gebelik şansı %60. Antibiyotik tedavisinden sonra tubal lümende parsiyel tıkanıklığa yol açan sineşi bantları olabilmekte ve bu dış gebelik riskini arttırmaktadır. İlk tubal enfeksiyon sonrası

hastanın %12'sinde ikinci enfeksiyon sonrası %35 ve üçüncü enfeksiyon sonrası %75'inde tubal tıkanıklığın olduğu gösterilmiştir. Salpenjit sonrası gebe kalanlarda %4-5'inde ektopik gebelik görülmüştür. İçinde gebelik taşıyan tüp makroskopik gözlemde ve gros histolojik muayenede normaldir. Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda silia yüzeylerinde önemli farklılıklar saptanmıştır. Tubal gebeliği olan kadınların, tubal silia hücrelerinin aynı gestasyona sahip intrauterin gebeliği olan kadınlara göre oldukça düşük olduğu saptanmıştır. Cinsel yolla bulaşan hastalık geçirenlerde ve uzun süre IUD kullananlarda, tubal cerrahi geçirenlerde, tubal silia hücrelerinde aynı şekilde azalma meydana gelmekte ve dış gebelik insidansı artmaktadır (6).

2.2.2. Daha önce geçirilmiş tubal cerrahi

Ektopik gebelik dahil gebelik oluşma risk sterilizasyondan sonraki ilk 2 yıl içinde en fazladır. Herhangi bir sterilizasyon prosedüründen sonra tubal gebelik riski % 5-16 dır. Risk sterilizasyon tekniğine bağlıdır. Elektrokoterden sonra oluşan başarısızlıkların yaklaşık yarısı ektopiktir. Laparaskopi ve elektrokoterden farklı yöntemlerde başarısızlık %12 dir.

Obstrüksiyonu düzeltmek, adezyonları açmak veya rüptüre olmamış ektopik gebeliğin tedavisinde tubal tamir veya rekonstrüksiyon uygulanabilir. Tubal cerrahinin ektopik gebelik riskini kesinlikle artırdığı bilinmesine rağmen risk artışının cerrahi prosedür sonucu mu yoksa altta yatan sorun sonucu mu geliştiği kesin değildir. Yapılan çalışmalar göstermiş ki tubal sterilizasyondan sonra gebelik oluşmuşsa ektopik gebelik olma şansı normal gebelik olma şansına göre 7 kat fazladır (12).

2.2.3. Kontraseptif Kullanımı

İnert ve bakır içeren RİA'lar intrauterin ve ekstrauterin gebelikleri önlerler. RİA takılı iken gebe kalan kadınlarda kontraseptif kullanmayanlara oranla 0.4-0.8 kat fazla tubal gebelik gelişme şansı vardır. Ancak RİA 'lar implantasyonu uterus içinde tüpe oranla efektif olarak önlediklerinden RİA kullanırken gebe kalan bir kadındaki tubal gebelik şansı, kontrasepsiyon kullanmadan gebe kalma şansından 6-10 kat daha fazladır. Bakırlı RİA' larda kontrasepsiyon başarısızlıklarının % 4' ü tubal gebeliklerdir. Progesteronlu RİA 'lar tubal gebeliği önlemede bakırlı RİA' lara göre daha az etkindir. RİA kullanım süresi mutlak tubal gebelik riskini artırmaz fakat kullanımın artması tubal gebeliklerin yüzdesini artırır. Bazı yayınlara göre RİA'nın dış gebelik insidansını PID'ye yol açarak arttırdığı bildirilmektedir (7). 2000 yılında yapılan bir çalışmada intrauterin araç kullanımının ektopik gebeliği artırıp artırmadığı araştırılmış ve çalışmanın sonucunda artmış ektopik gebelik riski ile ilgili 7 faktör saptanmış: Spontan abortus hikayesi, RİA kullanımı, tubal hasar, progesteronlu RİA'lar, geçirilmiş bir gebeliği takip eden ayda RİA uygulanması ve RİA uygulanmasından sonra pelvik ağrı varlığı. Tersine ektopik gebelik riskini azaltan 5 faktör: tedavi edilmiş alt genital enfeksiyonlar, progesteronlu kontraseptif kullanımı, gebelik öncesi aspirin yada parasetamol kullanımı, RİA extirpasyonu(8,11). Yapılan bir çalışmada 1 yıldan fazla kondom kullanımının ektopik gebelik riskini artırdığı saptanmıştır (10).

2.2.4. Diğer Faktörler

Abortus: Tekrarlayan abortuslarda risk 2-4 kat artmıştır.

İnfertilite: Ektopik gebelik insidansı ilerleyen yaş ve parite ile artmasına rağmen infertilite tedavisi altındaki nulliparlarda anlamlı bir artış vardır. İnfertil kadınlardaki ek riskler ise sterilizasyonun geri çevrilmesi, tuboplasti, ovulasyon indüksiyonu, IVF gibi spesifik tedavilerdir. Klomifen sitrat, HMG kullanımında antiöstrojenik etki ile tubal motiliteyi etkilemesine bağlı dış gebelik insidansı artmaktadır. Klomifen sitrat ve gonadotropinler kullanılan ovülasyon indüksiyon sikluslarına özgü hormonal değişiklikler ile tubal implantasyona predispozisyon yaratabilir. Ovulasyon indüksiyonu ile oluşan gebeliklerin yaklaşık %1.1-4.6' sı ektopik gebeliklerdir. Yüksek estradiol seviyeleri ile birlikte olan hiperstimülasyon tubal gebelikte rol oynayabilir.

IVF ile elde edilen ilk gebelik tubal gebelikti. IVF gebeliklerinin %2-8'i tubaldır.

2.2.4.1. Sigara içimi

Sigara içimi ektopik gebelik için 2 kattan fazla bir risk oluşturur(2). 2002 şubat ayında yapılan bir çalışmada ektopik gebelik geçiren hastaların % 67'sinin daha önceden sigara içtikleri ortaya konmuş ve sigara içiminin ektopik gebelik riskini 1.5 kattan fazla artırdığı saptanmış(6).

2.2.4.2.Hormonal faktörler

Endojen ve eksojen hormonlar tubal motiliteyi etkileyerek transportun gecikmesine neden olabilirler. Yine ovülasyon indüksiyonu uygulanan infertil hastalar gebe kalmış ise dış gebelik yönünden dikkatle incelenmelidir. Serum progesteron düzeyinin ektopik gebelikler üzerine etkisi ile ilgili yapılan çalışmalar göstermiş ki düşük serum progesteron düzeyi varlığında ovum transferinde

defekt olmakta yani luteal faz defektli hastalarda ektopik gebelik insidansı artmakta(9). Emergency kontraseptif pill sonrası ektopik gebelik vakalarında bildirilmiştir(13).

2.2.4.3. Anormal embriyo

1908'lerde anormal bir embriyo durumunda gebeliğin dış gebelikle sonuçlanabileceği düşünülmüş. İntrauterin gebeliğe göre dış gebelikte blighted embriyo insidansı yüksek bulunmuş ama bunun neden mi sonuç mu olduğu bilinmez(3).

2.2.5. Ektopik gebeliğin gelecek gebelikler üzerine etkisi:

Daha sonraki gebelikler için ektopik gebelik kötü prognoz oluşturmaktadır. Morfolojik anormallik genellikle bilateral, geri dönüşümsüzdür. Ve tekrarlayan dış gebeliklere veya spontan abortus veya steriliteye neden olur. İlk gebeliği dış gebelik olanların %70'inde canlı bebek elde etme olanağı yoktur. Ve %30 tekrarlayan dış gebelikleri olur. İkinci kez dış gebelik geçirenlerin gebeliklerinin %80'i ilk 4 yıl içinde gerçekleşir. Dış gebelik geçiren kadınların %20'si tubal anormallik nedeni ile infertil olurlar. İnfertil kadınlar da tubal gebelik riski iki kat artmıştır (22).

2.2.6. Ektopik gebelikte semptomlar

Ektopik gebeliği olan hastalarda genellikle adet düzensizliği veya spontan gebelik kayıp öyküsü vardır. Ektopik gebeliğin klasik triadı; ağrı, amenore ve vajinal kanamadır. Bu semptomlar hastaların sadece % 50' sinde vardır. Rüptüre ektopik gebeliklerde ağrı tek veya iki taraflı olabilir ve alt veya üst batındadır. Fakat ağrı künt veya keskin veya kramp tarzında olabilir ve sürekli yada aralıktır(2).

Ağrı: Pelvik ve abdominal ağrı ektopik gebeliğin en sık rastlanan semptomudur (hastaların %95 inde rastlanır). Hastaların %80 'inde

gastrointestinal semptomlara rastlanır. Ektopik gebelikte rüptür olması ve peritoneal kaviteye kan sıçraması ile birlikte abdominal ağrı ortaya çıkmaktadır. Ağrı abdomende herhangi bir yerde olabilir. Peritoneal kavitede 500 ml. kan olması abdominal hassasiyete, orta derecede intestinal distansiyona, özellikle periton irritasyonuna bağlı omuz ve boyun ağrısına neden olmaktadır. Büyük bir hemoperitoneum varlığında, diyafragma irritasyonuna bağlı plöritik göğüs ağrısı olabilir.

Amenore: Hastaların dörtte birinden daha fazlasında amenore hikayesine rastlanmamaktadır. Bir çok hasta tubal gebelikte normal menstrüel periotda görülen vajinal kanamanın miktarına ve süresine dikkat etmeyebilir. Fakat daha detaylı hikaye alındığında kanamanın başlangıç tarihi, süresi, miktarı hastanın normalde ki menstrüel periotlarındakilerden mutlaka farklıdır.

Vajinal lekelenme veya kanama: Spotting tarzında vaginal kanama ile birlikte amenore hastaların %60-80'inde rastlanır. Endometriumu ayakta tutan hormonlar çekilince uterin mukoza kanar. Kanama genellikle çok az miktarda, koyu kahverenkli ve aralıklı yada sürekli olabilir. Çok miktarda vajinal kanama ektopik gebelikten çok abortusu akla getirir.

Abdominal ve pelvik ağrı: Servikal motion ve abdominal palpasyonla hassasiyet tubal rüptürü olan $\frac{3}{4}$ hastada gösterilebilir.

Uterusta değişiklikler: Plasental hormonlar nedeniyle tubal gebeliklerin % 25'inde uterus ilk üç ayda normal intrauterin gebelikteki gibi büyür. Bazen uterus ektopik kitle ile bir kenara itilebilir yada broad ligament kanla dolmuşsa uterusun yeri değişebilir.

Rüptüre ektopik gebeliklerde kanamaya bağlı hipovolemi, hipotermi ve pelvik kitleye rastlanabilir(5)

Ektopik implantasyon bölgeleri

Ampuller kısım	%80
İstmik kısım	%12
Fimbrial uç	%5
Kornual ve interstisiyel kısımlar	%2
Abdominal	% 1.4
Ovarian	%0.2
Servikal	%0.2

2.3.EKTOPIK GEBELİKTE TANI

HCG'nin kantitatif ölçümleri:HCG sinsityotrofoblastlardan salgılanır ve gebeliğin 8-10. haftasında maksimum seviye olan 50.000-100.000 IU/L seviyesindedir.

2.3.1. Kantitatif HCG ölçümlerinin klinik yararları

1. gebeliğin canlılığının değerlendirilmesi: Normal hızda yükseliş normal gebeliği gösterir

2. USG ile korelasyon: Titre 1000-1500 IU/L 'yi geçiyorsa vajinal USG intrauterin gebeliği teşhis edebilir.

3. Tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi: Seviyelerdeki düşme tıbbi veya cerrahi tedavinin başarılı olduğunun kanıtıdır. Kalıcı veya yükselen seviyeler ise canlı trofoblastik dokuyu gösterir(1).

Katlanma Zamanı

HCG seviyesi gestasyonel yaş ile korelasyon gösterir. İlk 6 haftalık amenore boyunca serum HCG seviyesi yavaş yavaş artar. Bu dönem zarfında başlangıçtaki seviyeden bağımsız olarak HCG 'nin

ikiye katlanma zamanı sabittir. Gebeliğin 6. haftasından sonra HCG seviyeleri 6000 mIU/ml iken, HCG artışı yavaştır ve sabit değildir. HCG 'nin ikiye katlanma zamanı ektopik gebeliği intrauterin gebelikten ayırabilir; 48 saatte HCG 'deki % 66' lık bir yükseliş viabl intrauterin gebelikler için normal değerlerin alt sınırındır. Canlı intrauterin gebeliği olan hastaların yaklaşık % 15 'de 48 saat içinde % 66 'dan az bir HCG seviye artışı olacaktır ve ektopik gebeliği olan hastaların % 15 inde de aynı oranda % 66 'dan fazla bir artış olacaktır. Örnek alma aralığı 24 saate indirildiğinde normal ve anormal gebelikler arasındaki katlanma miktarı daha fazla olacaktır. Normal intrauterin gebeliği olan hastalarda başlangıç seviyesi 2000mIU/ml'den az ise 48 saatte HCG seviyesinde % 50 den fazla artış olacaktır. Ektopik gebeliği en iyi belirleyen HCG paterni platoya ulaşıdır (ikiye katlanma zamanı 7 günden fazladır). 7 günden fazla yarılanma ömrü ektopik gebelik için en belirleyicidir. Başlangıçta yapılan USG muayenesi yeterli bilgi vermiyorsa seri HCG ölçümleri yapılır(2). Yapılan bir çalışmada tubal abortus ve canlı ektopik gebelikte CA-125 ve BHCG düzeyleri karşılaştırılmış ve tubal aborte eden hastalarda CA-125 düzeyleri canlı ektopik gebeliği olan hastalara göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmış. BHCG düzeyleri de canlı ektopik gebeliği olanlarda tubal aborte edenlere göre yüksek saptanmış(14).

Vajinal USG

Ektopik gebeliği olan hastalarda saptanan sonografik bulgular hastanın muayene edildiği gebelik haftasına ve rüptür olup olmadığına göre değişir. Sonografik bulgular ayrıca vajinal yada abdominal probun kullanıldığına bağlıdır.

Uterus

Ektopik gebeliklerin çoğunda, uterusda endometriumun desidüalizasyonuna bağlı kalınlaşmış endometrial yüzey saptanır. Özellikle TV görüntülemelerde desidüalize endometriumda artmış sıvı muhtevası saptanır. Daha ileri evre ektopik gebeliklerde desidüalize endometrium içerisinde erken gestasyonel keseye benzer şekilde sıvı veya kan olabilir. Bazı olgularda desidüanın düzensizleşmesinden önce desidüanın altında, nekrotik desidua ile myometriumun iç tabakası arasındaki hemorajiyi gösteren hipoekojen yüzey görülebilir. Gestasyonel kesenin daha yuvarlak ve daha net saptanabildiği normal intrauterin gebeliklerden farklı olarak, bazı ileri evre ektopik gebeliklerde düzensiz desidüanın oluşturduğu psödogestasyonel kese daha düzensiz ve angulerdir. Normal intrauterin gebeliklerdeki desidüalize endometriumun aksine, ektopik gebeliklerdeki desidüalize endometriumda TV-RDS ile hiç akım saptanmaz veya çok az saptanır. Myometrium tipik olarak çok zayıf vaskülarizasyon veya soğuk patern gösterir. Erken intrauterin gebelik desiduası ile karşılaştırıldığında ektopik gebelikteki desidüalize endometriumun dalga yapıları hiç diyastolik akım göstermez. Desidua içinde çok küçük kistler görülebilir. Bunlar desidual nekroz alanlarıdır.

Adneksler

Tipik olarak ektopik gebelikler parauterin bölgede lokalize olun 1 ile 3cm arasında yuvarlak kitlelerdir. Ektopik gebeliğin oluşturduğu kitleler tipik olarak trofoblastik doku ve kas tabakasının oluşturduğu ekojenik halka ile çevrelenmiş santral hipoekojen bir alandan oluşmuştur. Ektopik gebeliğin oluşturduğu gebelik kesesi içinde embriyo nadiren tanımlanabilir, yolk sac mevcut olabilir. Korpus

luteum genel olarak ovaryan doku halkası ile çevrelenmiş hipoekojen bir yapıdır. Korpus luteum genel olarak ektopik gebeliğin trofoblastik doku ve kas yapısını temsil eden konsantrik halo halkasına göre ovaryen doku içerisinde daha eksantrik olarak periferde lokalize olur. TV-RDS ile hem yaşayan ektopik gebelikler hemde korpus luteumda hipoekojen bir alanı çevreleyen vasküler bir halka saptanır.

Transvajinal sonografi özellikle ektopik gebelik sonucu oluşan adneksiyel kitlelerin saptanmasında oldukça yararlıdır. BHCG seviyesi 800-1000 mIU/ml, büyüklükleri 1-3 cm arasında olan adneksiyel kitleler TVS ile saptanabilmektedir. TV-RDS ile canlı trofoblast ihtiva eden rüptüre olmamış ektopik gebelikler vasküler bir halka oluşturur. Bu yapı genellikle ipsilateral overden ayrı olarak tanımlanır. Kan akımı tipik olarak düşük impedanslı, yüksek diyastolik akımdır. Ancak ektopik gebeliklerde gözlenen hız dalga şekillerinde önemli değişiklikler olabilir. Düşük impedans görülebileceği gibi ters akımda saptanabilir. Ters akım muhtemelen tubanın kas tabakası içindeki trofoblastların intakt olduğunu yansıtır.

Ektopik gebeliklerin damarlanması tubanın sirküler kas tabakasına yayılan trofoblastların canlılığına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Tedavi ile damarlanma veya akımda artma olduğu gözlenmiştir. Rüptüre olmamış ektopik gebeliklerde tubanın fimbrial ucundan batın içine hemoraji de olabilir. Hepatorenal boşluğa kadar yayılan intraperitoneal sıvı varlığı genellikle rüptüre ektopik gebelikte birlikte(4).

2.3.2. Progesteron seviyeleri

Serum progesteron seviyesi çok geniş spektrumlu olduğu için normal ve ektopik gebeliklerde birbiriyle çakışır. Bu ölçümler HCG

seviyeleri ve USG birleřtirilerek deęerlendirilmelidir. Ektopik gebeliklerde serum progesteron seviyesi genellikle daha dūřuk seviyededir. 25 ng/ml de veya daha yūksek seviyelerde % 98 normal intrauterin gebelik dūřūnūlūr. 5ng/ml de lokalizasyon ne olursa olsun gebelięin canlı olmadığı dūřūnūlūr. Hastaların çoęu bařvurduęunda serum progesteron seviyesi 10-20 ng/ml arasında deęiřtięinden kullanımı sınırlıdır.

2.3.3. Uterin kūretaj

Probe kūretajın amacı canlı olmayan intrauterin gebeliği ekarte etmek amacıyla villusların mevcudiyetinin incelenmesidir. Birçok vakada bu, serum progesteronunun 5 ng/ml 'nin altında olduğu durumdur. Kūretaj spontan abortus vakalarında laparoskopi yapılmasını önler(1).

Kuldosentez

Kuldosenteze nadiren ihtiyaç duyulur. Amaç rūptūre ektopik gebelik olasılığını artıran pıhtılaşmayan kan varlığını gōstermektir. Kuldosaka girildiğinde suction uygulanıp periton muhtevası aspire edilir. Pıhtılaşmayan kan gelmişse sonuç pozitifdir. Serōz sıvı varlığında sonuç negatifdir(22).

Laparoskopi

Ektopik gebelik tanısı ve tedavisi için laparoskopi altın standarttır.

2.3.4. Diğer endokrinolojik ve protein markerler

Canlı gebeliklerle kıyaslandığında estradiol seviyeleri ektopik gebeliklerde anlamlı olarak düşüktür fakat normal ve anormal gebeliklerle birlikte intrauterin ve ekstrauterin gebeliklerde anlamlı overlap vardır.

Maternal serum kreatininkinaz

Maternal serum kreatininkinaz seviyeleri tubal gebeliği olanlarda missed abortus veya normal gebeliği olanlara göre anlamlı olarak yüksektir fakat kreatininkinaz ile hastanın kliniği ve HCG seviyesi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu konuda yapılan çalışmalardada kreatininkinaz ektopik gebeliklerde kontrol grubuna göre relatif olarak yüksek saptanmış ancak bu testin sensitivitesi çok düşük bulunmuş(16). Kreatininkinazla ilgili yapılan başka bir çalışmada kreatininkinaz düzeyleri istmik gebeliklerde ampuller gebeliklere göre rüptüre gebeliklerde anrüptüre ve normal gebeliklere göre yüksek saptanmış. Kreatininkinaz ektopik gebeliğin primer tanısında kullanılmaz ama gebeliğin rüptüre olup olmadığı konusunda fikir verir(18).

Relaxin

Gebelik korpus luteumu tarafında üretilen bir proteindir. Relaxin düzeyi ektopik gebelik ve spontan abortuslarda normal intrauterin gebeliklere göre anlamlı olarak düşüktür.

Prorenin ve renin

Prorenin ve renin seviyeleri viabl intrauterin gebeliklerde ektopik gebelik veya abortuslara göre anlamlı olarak yüksektir.

CA-125

CA-125 seviyeleri ilk trimesterde artar ve 2. ve 3. trimesterlerde gebelik öncesi aralığına döner. Bir çalışmada normal gebeliklerde CA-125 seviyesi ektopik gebeliklerde daha yüksek saptanmış, başka bir çalışmada ise normal gebeliklerde CA-125 seviyesi daha yüksek saptanmıştır (2).

Antikardiyolipin Antikorları

Ektopik gebeliklerde antikardiyolipin antikorların değeri artırılmış: Normal gebeliklerle ektopik gebeliklerde antikardiyolipin antikorların düzeylerine bakılmış ve ektopik gebeliklerde antikardiyolipin IgA ve IgM düzeyleri normal gebeliklere göre yüksek saptanmış ancak IgG de bir farklılık saptanmamıştır(17).

2.3.5. Maternal serum AFP

Ektopik gebeliklerde yükselmiştir.

Yapılan bir çalışmada ektopik gebeliklerde, normal gebeliklerde ve gelişmesi durmuş intrauterin gebeliklerde serum vasküler endothelial growth faktör düzeyleri karşılaştırılmış ve serum endotelial growth faktör ektopik gebeliklerde normal gebelikler ve gelişmesi durmuş intrauterin gebeliklere göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır(15).

Eğer kavitede gebelik yok veya şüpheli bir saca beraber fetal kalp aktivitesi saptanmamışsa hasta bir süre takip edilir ve progesteron düzeyleri normalin altında ise uterin küretaj yapılabilir. Küretajda korionik villi bulmak önemlidir. Serum progesteron düzeyleri 25ng/ml

nin üstünde ise (ovülasyon indüksiyonu olmaksızın) büyük olasılıkla canlı bir gebelik mevcuttur. BHCG düzeyleri 2000 mIU / ml iken intra uterin gestasyonel sac görülmelidir. Ektopik gebelikte abortus veya trofoblast dejenerasyonu nedeni ile düşük BHCG düzeyleri görülür. Hastanın genel durumu stabilse 48 saat aralarla BHCG tayini yapılmalıdır. Eğer 48 saat aralarla alınan BHCG düzeyleri % 66' dan fazla artmışsa normal bir gebelik varlığı düşünülebilir. % 66'nın altında ise ektopik gebelikten şüphelenilebilir(22).

2.4. PATOLOJİ

Genellikle lümende bulunan koryonik villuslar tubal gebeliğin patognomonik bulgusudur(2). İmplantasyon önce tubal lümende gerçekleşir. Daha sonra lamina propria ve müsküler tabakaya geçer. En son ekstra lüminal olur. Dış gebelik fimbrial yerleşimli ise trofoblastik dokunun tamamı çıkarılamayabilir. Persiste ederse ek tedaviye ihtiyaç duyulabilir(22). Vakaların 2/3 ' ünde embriyo gros veya mikroskopik olarak görülür. Tubal gebelikte birlikte kronik salpenjit ve SIN bulunur. Histolojik bulgular içinde hipersekretuar ve lokalize endometrial bez hipoplazisi ile karakterize Arias –stella reaksiyonunda vardır(2).

2.5. Ektopik Gebeliğin Tedavisi

2.5.1. İzleme tedavisi

Bütün tubal gebelikler klinik bulgu verecek kadar ilerlemez. Bundan dolayı çok erken dönemde tespit edilmiş ektopik gebelik vakalarını takibe alıp beklemek en uygunudur. Bu klinik semptomların

takibi, HCG titresinin bakılması, USG takibi ile yapılır. Ektopik gebelikle gelen hastaların $\frac{1}{4}$ 'ü bu yolla izlenebilir hastalardır. Bu gurubun %70inde başarılı olunur ve cerrahiye gerek kalmaz(19). BHCG düzeyi 100mIU/ml'den düşük olanlarda %64 oranında spontan rezolüsyon olmaktadır. Ortalama 20 günde rezolüsyon gerçekleşmekte BHCG 1000 mIU/ml'den düşük , hemoperitoneum 50 ml'nin altında ve hematosalpinks 2 cm'nin altında ise spontan rezolüsyon şansı artmaktadır (22).

İzleme tedavisi kriterleri

- 1)Düşen HCG titreleri
- 2)Ektopik gebeliğin kesinlikle tüpte olması
- 3)Ciddi kanama olmaması
- 4)Rüptür olduğuna dair belirti olmaması
- 5)Ektopik kitlenin en büyük çapının 4 cm 'den büyük olmaması durumunda hasta izlenebilir.

2.5.2.Medikal Tedavi

Rüptüre olmamış ektopik gebeliklerde uygulanacak medikal tedavinin bir çok üstünlüğü vardır: Daha az tubal hasar

Düşük maliyet

Sonraki fertilitite potansiyelindeki yükseklik

1960'larda Japonyada abdominal gebeliklerde kalmış olan trofoblastik dokunun tedavisinde metotreksat kullanılmaya başlanmış. Metotreksat tedavisi hastayı cerrahiden kurtarır ama yapılan çalışmalarda gösterilmişki metotreksat alan hastaların %5 i daha sonra yine cerrahiye gitmekte(19).

Hasta seçimindeki kriterler

1) Hasta sağlıklı, hemodinamik olarak stabil, güvenilir ve uyumlu olmalıdır.

2) USG de intrauterin gebelik olmamalı ve küretajda villus bulunmamalı

3) Ektopik gebelik çapı 4cm veya altında olmalı

4) Ektopik gebelik rüptür bulgusu olmamalı

5) HCG titrelerinin 10000IU/L 'den fazla olması ve fetal kardiyak aktivite mevcudiyeti kısmı kontrendikasyonlardır.

Metotreksat tedavisinden önce

1. Hasta RH (-) ise ve gebelik haftası 8'in üstünde ise anti-D uygulanır.

2. Bazal karaciğer ve renal fonksiyon testleri, tam kan ve trombosit sayımı yapılmalıdır.

1. Uterin küretajın değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Hastayı Bilgilendirme

HCG titreleri (-) olana kadar alkol kullanımı, cinsel temas ve folik asit ihtiva eden vitaminlerden kaçınılmalıdır.

Tekrarlayan Doz Metotreksat kullanımı

% 3-4 vakada hafif stomatit, gastrit, diare, K.C. enzim yükselmesi gibi yan etkiler görülmüştür. Tedaviye cevap vermeme veya tubal rüptür oranı % 3-4 tür. Metotreksat tedavisinden 3-4 gün sonra abdominal kramplar olabilir, bu metotreksatın yan etkisi de olabilir, tubal rüptür de olabilir.

Tedavi ard arda 2 günde HCG titrelerinde düşme tespit edildiğinde veya 4 doz metotreksattan sonra kesilir.

1.gün Temel tetkikler

metotreksat 1.0 mg/kg im

2.gün citrovorum faktör 0.1mg/kg im

3.gün metotreksat 1.0 mg/kg im

4. gün citrovorum faktör 0.1 mg/kg im

HCG titresi

5.gün metotreksat 1.0 mg/kg im

6.gün citrovorum faktör 0.1 mg/kg im

HCG titresi

7.gün metotreksat 1.0 mg/kg im

HCG titresi

8.gün citrovorum faktör 0.1mg/kg im

HCG titresi

Tam kan ve trombosit sayımı

Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri

Haftalık HCG testleri (-) olana kadar

Hastaların % 20' sinde tek doz metotreksat, % 20' sinde 4 doz metotreksat yeterlidir. Yan etkiler birden fazla doz alanlarda görülür. Daha sonra hastaların % 65' inde normal gebelik sağlanmıştır, % 10.8' inde tekrar ektopik gebelik oluşmuştur. Adetlerin başlaması ortalama 26 gündür.

USG bulguları HCG titreleri (-) olduğunda bile devam eder. Kitlenin kaybolma süresi yaklaşık birkaç aydır. Kitlenin varlığı tedavinin başarısızlığını göstermez.

Tek Doz Metodu

Bir çok hastada çok daha az dozdaki ilaç yeterli olabilmektedir. Dozun azaltılması yan etkileri önemli derecede azaltmıştır. HCG

titreleri tedaviden sonraki 3. günde yükselmeye devam eder. Fakat 7. günden sonra düşmeye başlar. Tamamen iyileşme 3-6 hafta sürer.

Tek doz metotreksat protokolü

1. gün temel tetkikler

metotreksat 50mg/m² im

4. gün HCG titresi

7. gün HCG titresi

tam kan ve trombosit sayımı

K.C. ve böbrek fonksiyon testleri

Haftalık HCG titresi (-) olana kadar

Metotreksatın özel endikasyonları

Özellikle cerrahi tedavinin risk taşıdığı lokalizasyonlarda (serviks, over ve kornuada) avantaj sağlar(1).

Metotreksat folikosit antagonistidir. Trafoblastik dokunun eradikasyonunu sağlar. Gestasyonel trofoblastik hastalıklarda iyi bir seçenektir. Uzun dönem çalışmalar göstermiştir ki metotreksat alan hastalarda daha sonraki gebeliklerinde konjenital malformasyon, spontan abortus veya kemoterapiye seconder tümör riskinde artış saptanmamıştır. Metotreksat toksisitesi % 20-30 hastada tek doz da görülebilir. Kısa süreli, yüksek doz metotreksat tedavisi küçük rüptüre olmamış ektopik gebeliklerde cerrahisiz tedavi sağlar. Sonuçta BHCG ya plato yapar yada yavaş yavaş düşer.

Metotreksat aynı zamanda cerrahi sonrası persiste eden ektopik gebeliklerdede kullanılır. Bu hastalarda kalan trofoblastik doku proliferere olmaktadır.

Aktif hepatit renal yada peptik ülseri olan yüksek karaciğer enzimleri olan hastalar trombositopeni yada nötropenisi olan hastalarda metotreksat kullanımı kontrendikedir (22).

Salpingosentez: Laparaskopi yoluyla veya USG yardımıyla direkt olarak gestasyonel kese içine madde enjeksiyonudur. Metotrexat, potasyum klorid, prostaglandinler ve hiperozmatik glikoz gibi çeşitli maddeler denenmiştir. Bu metodun etkinliği, emniyeti ve fertiliteye uzun dönemdeki etkileri bilinmemektedir. Lokal metotreksat tedavisinin sistemik tedaviye hiçbir üstünlüğü yoktur. HCG'nin 2500 IU/L ün altında olduğu durumlarda Hiperozmatik glukoz kullanılmasının emin ve etkili olduğu görülmektedir.

2.5.3. Cerrahi tedavi

Tanının erken konmasıyla, eskiden hayat kurtarıcı yöntem olarak kullanılan salpenjektomi yerini fertilitenin korunduğu konservatif cerrahiye bırakmıştır. Ektopik gebeliğin ampuller kısımda olduğu durumlarda antimezenterik köşeden gebelik mahsullerinin lineer salpingostomi uygun cerrahi yöntemdir(1). Genellikle gelecekte gebelik isteği olan hastalarda konservatif salpingotomi tercihimizdir. Optimal sonucu sağlayabilmek için gebeliğin serozal invazyonunun olmaması gerekir ve rüptüre olmamış olması gerekir. Lineer salpingotomi için tüp önce tutulur stabilize edilir ve lineer insizyon distandü segmente yapılır. Lümenen gebelik materyali dikkatlice çıkarılır. Mukozaya zarar vermekten kaçınılmalıdır. Kalan parçalarda irrigasyonla lümenen uzaklaştırılmalıdır. Sıcak ringer laktat kullanılabilir. Kanama kontrolü çok iyi yapılmalıdır. Aksi takdirde

post operatif adezyonlara neden olur. Mukoza kenarları kontinü suturele kapatılır. Muskularis ve serozal tabakalar suture edilir. İnflamatuvar reaksiyonu ve adezyonu arttırmamak için mukozadan geçmemeye çalışılır. İstmik ektopik gebelikte segmental rezeksiyon yapılır ve reanastomozis yapılır. Laparoskopik cerrahide insizyon yapıp materyal boşaltıldıktan sonra tüp sekonder iyileşmeye bırakılır veya suture edilir. Gebelik şansı %40-70 dir. Beraberinde %4-16 dış gebelik riskide vardır. Segmental rezeksiyon ya da lineer salpingostomi sonrası persistan trofoblastik doku kalabilir. Cerrahiden sonra B-HCG başlangıçta yükselme eğilimi gösterir. Tedavi yaklaşımı B-HCG lerle takip şeklinde olur veya tek doz metotreksat verilerek yapılabilir. Bazen fonksiyon gösteren dokuyu çıkarmamız gerekebilir. Segmental rezeksiyon ve uç uca anastomoz başka bir alternatiftir(22). Ampulladaki ektopik gebelikler lümen ile seroza arasında lokalize olduklarından, lineer salpingostomi için uygun adaylardır. İstmik gebeliklerde ise segmenter eksizyon ve anında veya müteakip uygulanan cerrahi anastomoz metodu uygundur. Lineer salpingostomi küçük ve anrüpüre gebeliklerde uygulanabilsede endosalpinksteki hasar nedeniyle uygun bir yöntem değildir.

Nadiren ampuller kısımda lokalize ektopik gebelikler tüpün fimbrial ucundan sağma yöntemi ile çıkartılabilsede bu yöntem tüpün trofoblastik doku tarafından invazyonu nedeniyle persistan veya tekrarlayan dış gebeliklere neden olur. Fertilite sorunu olan hastalarda ektopik gebeliği bulunduran tüpün korunması faydalıdır. Bununla birlikte anamnezde daha önce geçirilmiş tubal hastalık öyküsü varsa aynı tüpte ektopik gebelik görülme riski çok yüksektir. Bu durumda salpenjektomi daha uygundur(1).

Dış gebeliklerin %50'sinde PID'ye sekonder olarak tüplerde anormallik vardır. Hastaların %60-70 'i salpenjektomiye ihtiyaç duyar. Bunlar hiçbir zaman tedavisiz (IVF-ICSY) gebelik elde edemeyecek olanlardır (22).

Salpenjektomi endikasyonları

- Doğurganlığın korunması istenmiyorsa
- Aynı tüpte ikinci ektopik gebelik
- Kontrol edilemeyen kanama
- Ciddi hasarlı tüp

Bu yöntemler laparotomi veya laparoskopi ile yapılabilir. Cerrahi metodun seçimi ilerde gebelik istenip istenmediğine, lokalizasyonuna, büyüklüğüne, ektopik gebeliğin durumuna ve cerrahın tecrübesine göre yapılır. Laparaskopi için kısmi kontrendikasyonlar: yaygın pelvik adezyonlar, hemoperitoneum, 4 cm nin üstünde ektopik gebelikler olarak sayılabilir. Hemodinamik instabilite kesin kontrendikasyonlardandır(1). İnterstisiyel kısımdaki gebelikler diğer yerlerdekilere göre daha iyi saklanmıştır. Tubal gebeliklerin % 2-4'ünde görülür. Asimetrik uterus interstisiyel gebeliği akla getirmelidir. USG ile interstisiyel gebeliğin tanısı her zaman konulamayabilir. Bir cornual, interstisiyel gebeliğin tedavisi gebeliğin uterusu verdiği zarar ve hastanın çocuk beklentisine göre yapılır. % 50 vakada cornual rezeksiyon ve defektin onarımı mümkündür. Kalanında histerektomi gereklidir. Eğer bir interstisiyel gebelik henüz küçükken saptanmışsa eksize edilir. Ve uterus onarılır. Distal tüp korunarak myometriumun derin rezeksiyonunda yoğun intra abdominal kanamalar olabilir(22).

Laparaskopi yardımıyla yapılan lineer salpingostomi sonuçları laparotomi ile karşılaştırılacak seviyededir. Hemostaz en önemli kriterdir ve vazopressin uygulaması, mikrokoter ve lazer uygulaması gibi çeşitli metodlarla sağlanır. Bu yöntemin üstünlüğü düzelme çok kısa sürede olmaktadır. Hemen tüm hastalar konservatif cerrahi ile tedavi edilebilir.

Laparoskopik cerrahi sonuçları

Başarılı	% 95
Daha sonra intrauterin gebelik	% 70
Tubal pasajın açık kalması	% 84
Tekrar ektopik gebelik gelişmesi	% 12
Persistan trofoblastik doku	% 15 (1)

2.5.4. Persiste ektopik gebelik

Hasta konservatif cerrahi (salpingostomi, fimbrial ekspresyon) geçirmişse ve viabl trofoblastik doku kalmışsa persiste ektopik gebelik oluşur. Histolojik olarak belirlenebilecek embriyo yoktur. İmplantasyon genellikle önceki tubal insizyon medialindedir ve rezidüel koryonik villuslar tubanın muskularis tabakasındadır. Persistanlıktan peritoneal trofoblastik doku implantlarında sorumlu olabilir.

Tüpleri koruyan cerrahi girişimlerin artarak kullanılması ile persiste ektopik gebelik insidansı artmıştır. Konservatif cerrahiden sonra HCG seviyeleri plato çizerse persistans tanısı konur. Persiste ektopik gebelik tanısı en iyi post op. 6. günde konur. Daha sonra üçer günlük aralarla HCG ve progesteron ölçümleri ile tanı konur.

Persiste ektopik gebelik için risk faktörleri cerrahi girişim tipine, başlangıç HCG seviyesine, amenore süresi ve ektopik gebeliğin ebadına bağlıdır. Salpingostomi ile tedavi edilen hastalar, salpenjektomi ile tedavi edilenlere göre serum HCG düşmesi daha yavaştır. Laparoskopik lineer salpingostomiden sonra persistans insidansı % 3-20 arasında değişir. 7 haftadan kısa olan amenore ve 2 cm' den küçük ektopik kitleninde persiste ektopik gebelik insidansını artmaktadır.

Persiste ektopik gebeliğin tedavisi cerrahi veya medikal olabilir. Cerrahi tedavi mükerrer salpingostomi veya sık olarak salpenjektomidir. Tanı konduğunda hemodinamik olarak stabil olan hastalarda metotreksat bir seçenektir. Metotreksat tedavi seçeneği olabilir çünkü persiste trofoblastik doku tüpte olmayabilir ve mükerrer cerrahi eksplorasyon sırasında fark edilmeyebilir. Yapılan bir çalışmada 411 ektopik gebelik hastasına laparoskopi yada laparotomi yapılmış. Laparoskopi sonrası hastaların 7 tanesinde (% 3.5) da persistan ektopik gebelik saptanmış. Hastaların çoğu konservatif yaklaşımla tedavi edilmiş. Yalnız 1 tanesine tubektomi yapılmış. Persistan ektopik gebelik tanısı plato çizen BHCG düzeyleri ile konmuş. Olguların % 1'inde intraabdominal hemoraji ve abdominal ağrı saptanmış(20).

2.5.5. Kronik ektopik gebelik

Tedavinin izlemi sırasında gebeliğin tam olarak rezorbe olmaması durumuna kronik ektopik gebelik denir. Koryonik villusların persistansı ile birlikte tüp duvarı içine kanama, yavaş gelişen distansiyon vardır ancak rüptür olmaz. Yapılan yayınlarda

negatif BHCG 'ye rağmen akut tubal rüptür ve hemoperitoneum ile gelen hastalarda bildirilmiştir(21). Fallop tüpünün fimbrial ucundan olan kronik kanama ile daha sonra tamponad gelişebilir. Kronik ektopik gebelikte % 86 ağrı, % 68 vajinal kanama, % 58 her iki semptom saptanmış. Hastaların % 90'ında 5-16 hafta arasında değişen amenore vardır. Hastaların çoğunda pelvik kitle gelişir. HCG seviyesi genellikle düşüktür fakat negatifte olabilir.

Bu durum genellikle etkilenen tübün cerrahi olarak çıkarılması ile tedavi edilir.

2.5.6. Nontubal ektopik gebelik

2.5.6.1. Servikal gebelik

Servikal gebelik insidansı 1/2400-1/50000 gebelik arasında değişkenlik gösterir. Servikal gebeliğin gelişimine, geçirilmiş terapötik abortus, asherman sendromu, geçirilmiş sezeryan doğum, DES maruziyeti, myom ve IVF gibi bir çok durumun öncülük ettiği düşünülmektedir. Servikal gebelik için tanı kriteri histerektomi materyalinin histolojik incelenmesi ile konmuştur.

Klinik kriterler aşağıdaki bulguları içerir:

1. Genişlemiş serviksi saran uterus daha küçüktür.
2. İnternal os dilate olmamıştır.
3. Endometrial kavitenin küretajı nonprodüktif plasental dokudur.
4. Eksternal os spontan abortusa oranla daha erken açılır.

Servikal gebelik için USG kriterleri

1. Echo-free uterin kavite veya sadece false gestasyonel sac varlığı
2. Yoğun eko yapısı ile birlikte endometriumun desidual transformasyonu

3. Diffüz uterus duvar yapısı
4. Kum saati şeklinde uterus
5. Servikal kanalın balonlaşması
6. Gestasyonel sac'ın endoserviks içinde olması
7. Plasental dokunun servikal kanalda olması
8. İnternal osun kapalı olması

Kanamayı kontrol etmek için uterin kompres, lateral servikal damarları bağlamak için serviksin yanlarına suture atmak, serklyaj konması veya kanamayı tampon etmesi için 30 ml lik foley kateterin intraservikal olarak yerleştirilmesi gibi bir çok teknik kullanılabilir. Alternatif olarak anjiyografik arter embolizasyonu yapılabilir. Bunların hiç birisi başarılı değilse histerektomi gerekebilir.

2.5.6.2. Ovarian gebelik

Overe yerleşmiş gebelik tüm ektopik gebeliklerin % 0.5-1 'ini oluşturur ve nontubal ektopik gebeliklerin en sık görülen şeklidir. Tubal gestasyondan farklı olarak ovarian gebelik PID ve infertilite ile ilgili değildir. Ovarian gebelik oluşmasında tek risk faktörü RİA kullanımudur. Hastaların semptomları diğer yerlerde olan ektopik gebeliklerin semptomlarına benzer.

2.5.6.3. Abdominal gebelik

Abdominal gebelikler primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. Sekonder abdominal gebelikler çoğunlukla tubal abortus veya rüptür sonucu gelişir. Abdominal gebelik insidansı 1:370-1/9714 canlı doğum arasında görülür. Abdominal gebelik yüksek mortalite ve morbidite ile birliktedir. Ölüm riski ektopik gebelikten 7-8 kat,

intrauterin gebelikten 90 kat fazladır. Miada ulaşan abdominal gebelik vakaları bildirilmiştir. Oluştığında genellikle büyüme kısıtlılığı, pulmoner hipoplazi, bası deformiteleri, fasial ve ekstremitte anomalileri gibi konjenital anomaliler sonucunda perinatal morbidite ve mortalite yüksektir. İlk ve ikinci trimester başında semptomlar tubal gebelikle aynıdır. Gelişmiş abdominal gebelikte hasta ağırlı fetal hareketlerden, fetal hareketlerin karın üst kısımda olmasından şikayetçidir. Fizik muayenede anormal fetal duruş, abdominal hassasiyet, uterin serviksin yer değiştirmesi, fetal kısımların kolay palpe edilmesi ve uterusun gestasyondan ayrı olarak palpe edilmesi saptanır. Oksitosin infüzyonundan sonra uterin kontraksiyonlarının olmaması ile tanıdan şüphelenilir.

Gebelik terme kadar devam edebileceğinden maternal mortalite ve morbidite yüksektir. Abdominal gebelik tespit edildiğinde cerrahi girişim önerilir. Fetus doğurtulduktan sonra plasenta tabanına yakın kordon bağlanır yerinde bırakılır çıkarılmaya çalışılırsa kanama ya neden olabilir ve seri USG ve HCG takibi ile plasentanın rezolüsyonu izlenir. Plasentanın yerinde bırakılmasının sepsis, barsak obstrüksiyonu, fistül oluşumu gibi komplikasyonları vardır.

2.5.6.4. İnterstisyel gebelik

Ektopik gebeliklerin % 12'ini temsil eder. interstisyel gebelikler çoğunlukla uterin rüptür ile birliktedir. Tedavisi laparotomi ile kornual rezeksiyondur.

2.5.6.5. Heterotropik gebelik

İntrauterin ve ekstrauterin gebeliğin birlikte bulunması halidir. Ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda insidans daha yüksektir. Ektopik gebelik cerrahi olarak çıkarılır. İntrauterin gebelik devam eder (2).

2.6. Kromozom Aberasyonları Ve Ortaya Çıkış Mekanizmaları

Kromozom aberasyonları, bütün yeni doğanların % 0.6'sında, bütün düşüklerin ve ölü doğumların % 25'inde ve 1. trimester düşüklerin ise, % 50-60'ında görülmektedir. Anormal kromozom yeniden düzenlemeleri konjenital anomaliler, gelişme geriliği, motor ve mental retardasyon görülen çocuklarda, tekrarlayan düşükleri olan çiftlerde, kanserli olgularda ve rutin olarak yapılan prenatal çalışmalarında gözlenmektedir.

Kromozom aberasyonları, sayısal ve yapısal kromozom aberasyonları olarak sınıflandırılmaktadır. Dengeli yapısal kromozom aberasyonları olarak nitelendirilen fenotipik olarak etkisi olmayan aberasyonlar, genel olarak popülasyonda 1/500 sıklıkta gözlenmesine rağmen, sitogenetik yöntemlerle gözlenebilen fenotipik olarak kendini gösterebilen dengesiz yapısal kromozom aberasyonları, tanımlanmış kromozom aberasyonlarının % 3'ünde gözlenmektedir. Sayısal kromozom aberasyonları ise, yenidoğanda % 0.2 ve düşüklerde % 27 – 30 sıklıkta gözlenmektedir.

2.6.1. Sayısal Kromozom Aberasyonları

İnsan eşey hücrelerinde 23 adet kromozom bulunmaktadır. Bu sayı "Haploid sayı" olarak tanımlanmakta ve "n" ile gösterilmektedir. Somatik hücrelerdeki kromozom sayısı ise, eşey hücrelerindeki

kromozom sayısının iki katıdır. Bu kromozom sayısı da, “diploid sayı” olarak tanımlanmakta ve “ $2n$ ” ile gösterilmektedir.

Hücre bölünmesi esnasında ya da sperm ile yumurta hücresinin döllenmesi sırasında meydana gelen hatalar sonucunda temel kromozom sayısında artmalar ya da azalmalar gözlenebilmektedir. Oluşan sayısal kromozom aberasyonları içeriklerine göre **öploidi** ve **anöploidi** olarak ikiye ayrılmaktadır.

2.6.1.1. Öploidi

Öploidi, haploid kromozom sayısının tam katları halinde artması sonucu oluşmaktadır. Genellikle fetal yaşam ile uyumlu değildir ve embriyonik gelişimin erken evrelerinde spontan olarak atılmaktadır. En yaygın görülen öploidiler, triploidiler ve tetraploidilerdir.

Triploidide kromozom sayısı haploid kromozom sayısının üç katıdır. Yani, $3n=69$ kromozom bulunmaktadır. İnsanlarda gözlenen tüm gebeliklerin, % 1-3 oranında ve düşük materyallerinin % 17- 18’ inde triploidi gözlenmektedir.

Triploidinin bir çok farklı oluşum mekanizması söz konusudur. İki farklı sperm tarafından yumurta hücresinin döllenmesi ile meydana gelebilir. Dispermik döllenme olarak adlandırılan bu hata, %66 oranında triploididen sorumludur. Ya da spermatogenezis sırasında oluşan hata ile tüm kromozomların ayrılamaması sonucu oluşan $2n$ sayıda kromozom içeren sperm ile normal yumurta hücresinin döllenmesi sonucu triploidi meydana gelebilir. Bu mekanizma, %24 oranında triploididen sorumludur. Oogenesis esnasında, birinci mayotik bölünmede tüm kromozomların ayrılmaması sonucu oluşan $2n$ kromozom içeren yumurta hücresinin, n sayıda kromozom içeren

sperm ile dölllenmesi sonucunda oluşabilmektedir. Bu durum %10 oranında triploididen sorumludur. Ya da yine oogenesis esnasında, ikinci kutup cisimciğinin kaybolmaması ve dölllenmeye katılması sonucunda da triploidi oluşmaktadır.

Triploidilerde en yaygın görülen karyotipler, 69,XXX, 69,XXY, nadir görülen ise, 69,XYY'dir. Mozaik durumda triploidi gözlenen fetuslar doğuma kadar canlı kalabilmektedir. Ancak doğumdan hemen sonra ölmektedirler.

Tetraploidide kromozom sayısı, haploid kromozom sayısının dört katıdır. Yani, $4n=92$ kromozom bulunmaktadır. Tetraploid gebelikler, genellikle hamileliğin erken dönemlerinde düşükle sonuçlanmaktadır. Oldukça nadir olarak fetus, mozaik durumda gebeliğin sonuna kadar canlılığını sürdürebilmektedir. Genel olarak tetraploidinin oluşum mekanizması, birinci mayotik bölünme esnasında çekirdek bölünmesinin olmasına rağmen stoplazmik bölünmenin olmaması sonucu meydana gelmektedir. Bugüne kadar sekiz olguda mozaik olmayan tetraploidi bildirilmiştir. Tetraploidide en sık gözlenen karyotipler, 92,XXXX veya 92,XXYY'dir.

2.6.1.2. Anöploidi

Anöploidi, diploid kromozom sayısından bir veya birden fazla kromozomun artması veya eksilmesi olarak tanımlanabilir. 'hiperploidi' ve 'hipoploidi' olarak iki gruba ayrılır.

Hiperploidi, normal diploid sayıdan bir yada daha fazla sayıda fazladan kromozom bulunması durumudur. En sık gözlenen hiperploidler, trizomi ve tetrazomilerdir. trizomilerde kromozom

sayısı, $2n+1=47$ ve tetrazomilerde ise, $2n+2=48$ olarak gösterilmektedir.

Hipoploidi, normal diploid sayıdan bir yada daha fazla sayıda eksik kromozom bulunması durumudur. Nullizomi ve monozomi olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Nullizomi, herhangi bir homolog kromozom çiftinin hiç bulunmaması olarak tanımlanır ve kromozom sayısı $2n-2=44$ olarak gösterilir. Nullizomilerin letal etkisinden fetus, erken embriyonik dönemde düşük ile atılmaktadır. Monozomi ise, homolog kromozom çiftlerinden birinin kaybolması olarak tanımlanır ve kromozom sayısı $2n-1=45$ olarak gösterilmektedir.

Yenidoğanda gözlenen anöploidi sıklığı, % 0.3'tür. En yaygın görülen anöploidiler, trizomi 21, 47,XXX, 47,XXY, 47,XYY'dir. Gebeliğin 6-8. haftaları ve 20. haftaları arasında gözlenen spontan düşüklüklerde, % 35 sıklıkta anöploidi gözlenmektedir. Bunlardan en sık gözlenen anöploidiler 45,X, trizomi 16, trizomi 21 ve trizomi 22'dir. Hamileliğin 20. haftası ve sonlanma dönemi arasındaki zaman dilimi arasında gözlenen ölü doğumların % 4'ünde, trizomi 13, trizomi 18 ve trizomi 21 gözlenmektedir. Spermlerde anöploidi sıklığı, % 1-2 iken, oositlerde ise % 20-25 oranındadır.

Anöploidinin iki oluşum mekanizması vardır:

1. Kromozomların anafazda geri kalması(Anafaz lagging)

Hücre bölünmesinin anafaz evresinde, sentromerleri ile iğ ipliklerine tutunmuş olan homolog kromozomlar, iğ ipliklerinin kutuplara doğru çekilmesi ile birbirinden ayrılır. Bölünmenin tamamlanmasıyla eşit sayıda kromozoma sahip iki yavru hücre meydana gelir. Hücre bölünmesi esnasında kromozomlar, sentromerlerindeki kinetokor domainleri ile iğ ipliklerine tutunmaktadırlar. Kinetokor domaini ile

mikrotübül etkileşimindeki gecikme, kromozomların anafaz evresinde kutuplara çekilmesinde geri kalmasına neden olmaktadır.

2- Kromozom Ayrılamaması (Nondisjunction)

Birinci mayoz bölünmenin anafaz evresinde homolog kromozomların, ikinci mayoz bölünmenin ve mitoz bölünmenin anafaz evresinde ise kardeş kromatidlerin ayrılamaması meydana gelebilmektedir.

Mayoz bölünmedeki ayrılamama sonucu, 22 kromozomlu ve 24 kromozomlu gametler oluşmaktadır. Bu tip gametlerin döllenmesi ile trizomik veya monozomik zigot meydana gelmektedir. Kromozomların ayrılamaması, maternal veya paternal kökenli olabilir. DNA polimorfizm çalışmaları ile, farklı anöploidilerin orijinleri araştırılmıştır. 45,X karyotipli olgularda yapılan çalışmalar sonucunda olguların % 70-80'inde ayrılamamanın maternal kökenli olduğu bulunmuştur. Paternal kökenli ayrılamama ise anöploidilerin sadece % 5-10' unda gözlenmektedir.

Kromozomların mayoz 1 ve mayoz 2' deki ayrılamamaları farklılık göstermektedir. Örneğin, trizomi 16 genellikle mayoz 1'deki ayrılamama sonucu oluşurken, sex kromozom anöploidilerinin 1/3'ü ise, mayoz 2'deki ayrılamama sonucu oluşmaktadır. Trizomi 18'li olguların büyük çoğunluğunda ayrılamama, mayoz 2'de meydana gelmektedir. Maternal kökenli bütün anöploidilerde, mayoz 1'deki ayrılamama daha yaygın görülmektedir.

2.6.1.3. Mozaisizm

Bir organizmada, kromozom sayıları biribirinden farklı birden fazla hücre hattının bulunması durumudur. Embriyonik dönemde mitoz bölünme sırasında kromozomların ayrılamaması veya anafaz evresinde geri kalması sonucunda meydana gelmektedir. Eğer bu

bölünme hataları, embriyonik dönemin erken evrelerinde meydana gelirse, mozaizmin oranı fazla, geç evrelerinde meydana gelirse mozaizim oranı daha az olmaktadır. Mozaizim somatik hücrelerde meydana geliyorsa somatik mozaizim, germ hücrelerinde meydana geliyorsa germinal mozaizim olarak tanımlanır.

2.6.2. Yapısal kromozom aberasyonları

Normal dışı meydana gelen kırılmalar ve yeniden birleşmeler sonucunda yapısal kromozom aberasyonları oluşmaktadır. Kromozom kırıkları radyasyon, ilaçlar, kimyasal maddeler ve virüsler gibi çeşitli çevresel faktörler ve normal dışı rekombinasyon olayları tarafından indüklenebilmektedir. Hücreler, kırıkları tanıyan ve eğer mümkünse kırılmanın olduğu bölgeyi tamir eden enzim sistemlerine sahiptir. Tamir, ya kırık iki ucun bir araya getirilmesi veya kırık ucun telomer ile kapatılması ile gerçekleşir. Oluşan bu kırıkların tamir sistemi ile doğru bir biçimde tamir edilememesinden dolayı, yapısal kromozom aberasyonları ortaya çıkmaktadır. Yapısal kromozom aberasyonları, dengeli ve dengesiz yapısal kromozom aberasyonları olarak iki genel grupta toplanmaktadır.

Dengeli yapısal kromozom aberasyonlarında, herhangi bir genetik materyal kaybı veya kazancı olmadığından bu tip bireyler genellikle fenotipik olarak normal bireylerdir.

Dengesiz yapısal kromozom aberasyonlarında ise, bir genetik materyal kaybı veya kazancı söz konusu olduğunda, değişen düzeyde fenotipik etki görülmektedir.

Yapısal kromozom aberasyonlarının sekiz tipi bulunmaktadır:

2.6.2.1. Translokasyonlar:

İnterkromozomal yeniden düzenlemeler olarak sınıflandırılan translokasyonlar. Homolog veya homolog olmayan kromozomlar arasında meydana gelir. Kırımlar sonucu kopan parçanın iki kromozom arasında değiş tokuşu ile oluşmaktadır. İki tip translokasyon bulunmaktadır.

2.6.2.1.1. Resiprokal translokasyon (Karşılıklı translokasyon)

Resiprokal translokasyon, iki kromozomda meydana gelen kırılmalar sonucu kopan parçaların karşılıklı olarak yer değiştirmesi ile oluşmaktadır. Popülasyonda, 1/625 sıklıkta görülmektedir.

En yaygın görülen resiprokal translokasyon, $t(11;22)(q23;q11.2)$ 'dir. 11q ve 22q kromozom kollarında kollarında kırık noktası çalışmaları yapılmıştır. 22q kırık noktası içinde, low-copy-region spesifik tekrarlar (LCR22) gözlenmiştir. Bu tekrar dizisi, AT bakımından zengin dizilerin çoklu kopyalarına sahiptir. AT içeriği bakımından zengin diziler, rekombinasyona yatkınlık göstermekte ve yeniden düzenlemelerin oluşumuna yol açmaktadır.

Resiprokal translokasyonlu olguların büyük çoğunluğu dengeli taşıyıcılar olup, fenotipik olarak herhangi bir anormallik göstermezler. Ancak resiprokal translokasyonlu bireylerin, % 6-10'unda kırık noktasında yer alan genin yapısının ve işlevinin bozulması nedeniyle anormal fenotip görülebilmektedir. Örneğin 11p13 kırık noktasını kapsayan resiprokal translokasyon aniridia(irisin yokluğu) oluşumuna yol açmaktadır. Bu bölgede yer alan PAX6 geninin normal fonksiyonunun kaybı ile ilişkilidir. $rec (6; 7)(p21.1;q 11.3)$

translokasyonda, elastin geninin bozulması sonucu supravavular aortik stenoz oluşur. 7p13 noktasının karıştığı resiprokal translokasyonda bu noktadaki GLI3-zinc-finger embriogenesis geninin etkilenmesi sonucu "Greig polisindaktili sendromu" oluşur. Bu tip benzer örneklerin sayısı arttırılabilir. Resiprokal translokasyon pozisyon etkisi nedeniyle, bazı kanser tiplerinin gelişiminden sorumludur. Translokasyon, kırık noktasındaki bir ya da daha çok sayıdaki protoonkogeni aktive ederek kanser gelişimine neden olmaktadır. Örneğin, kronik myeloid lösemide (KML); t(9;22)(q34;q11), B cell lenfomada; t(8;11)(q24;q32), T cell lösemide; t(8;14)(q24;q11) ve t(7;9) (q35;p13), meme kansinomasında t(1q21;-), ovaryen kansinomda; t(6;14)(q21;q24) ve renal kansinomda ise t(3;8) (p21;q24) yaygın görülen translokasyonlar kanser gelişiminde önemli rol oynamaktadır.

Resiprokal translokasyonlu olguların büyük çoğunluğu dengeli translokasyon taşıyıcısı olmasına rağmen anormal kromozom kuruluşuna sahip gamet ve dolayısıyla anormal zigotlara sahip olma riski söz konusudur. Translokasyon görülen kromozom gametogenez esnasında, birinici mayoz bölünmenin pakiten evresinde homologu ile eşleşebilmesi ve rekombinasyonun gerçekleşebilmesi için, quadrivalent bir yapı oluşturur. Quadrivalent yapıdaki kromozomlar farklı segregasyon modelleri gösterirler. Bu nedenle translokasyon taşıyıcısı olguların % 20 ve daha fazlasında bu segregasyon modellerine göre dengesiz kromozom kuruluşlu gametlerin oluşumu yüzünden, mental retardasyon ve malformasyonlara sahip bireyler meydana gelmektedir.

2.6.2.1.2. Robertsonyan translokasyon

İnsanlardaki 13, 14, 15, 21 ve 22 no' lu kromozomlar, akrosentrik kromozomlardır. Robertsonyan translokasyon, herhangi iki akrosentrik kromozomun uzun kolları arasında meydana gelir. Bu translokasyon sonucu oluşan ürün, ya metasentrik ya da submetasentrik tek bir kromozomdur. Bu nedenle dengeli robertsonyan translokasyon taşıyıcısı bir bireyde 46 yerine 45 kromozom bulunmaktadır. Translokasyona katılan akrosentrik kromozomların kopan kısa kollarının da birbiriyle birleşmesi söz konusudur. Ancak birleşen parçalar asentrik yani sentromeri olmadığı için stabil değildir ve hücre bölünmesi esnasında kaybolur. Robertsonyan translokasyon, 1/1000 sıklıkta gözlenmektedir. Bütün akrosentrik kromozomlar robertsonyan translokasyona katılabilmesine rağmen özellikle rob(13q14q) ve rob(14q21q) en yaygın görülen tipler olup, tümünün % 85'ini oluşturmaktadır. En nadir ise rob(13q21q) görülmektedir.

Robertsonyan translokasyon homolog olmayan akrosentrik kromozomlar arasında daha sık gözlenirken, homolog akrosentrik kromozomlar arasında da meydana gelerek izokromozom oluşumuna yol açmaktadır. Bu tip translokasyon taşıyıcıları translokasyona katılan kromozom bakımından, ya rizomik ya da monozomik bireyler oluştururlar. rob(21q21q) taşıyıcısı bir bireyin normal bir birey meydana getirme şansı çok düşüktür.

Robertsonyan translokasyonlu bireyler normal fenotipli olmasına rağmen, gametogenez esnasında birinci mayoz bölünmenin pakiten evresinde homolog kromozomların eşleşebilmesi için oluşturulan quadrivalent yapıdan kromozomların farklı segregasyonu

sonucu, dengesiz kromozomlu gamet oluşumu söz konusudur. Bu nedenle, dengeli taşıyıcı bireylerin anöplodik döl oluşturma riski oldukça yüksektir. Bu risk, sekse ve translokasyona katılan kromozoma bağlıdır. rob(13q14q) taşıyıcısı dişiler ve erkeklerde risk; % 1, rob(14q21q) taşıyıcısı dişide risk; % 10 ve rob(21q21q) taşıyıcısı dişi ve erkekte ise % 100'dür. Bu nedenle, tekrarlayan düşükler, en sık robertsonyen translokasyon taşıyıcısı kadınlarda gözlenmektedir.

2.6.2.2. İnseriyon:

Bir kromozomda iki farklı noktada meydana gelen kırılma sonucu kopan parçanın, homolog veya homolog olmayan diğer bir kromozomda tek bir noktada meydana gelen kırılma sonucu oluşan aralığa yerleşmesi durumudur. Bu kopan parça direkt olarak aynı yönde yerleşebildiği gibi, 180 derece ters dönerek de yerleşebilir.

İnseriyonların, interkromozomal inseriyonlar ve intra kromozomal inseriyonlar olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. İnter kromozomal inseriyon, homolog olmayan kromozomlar arasında meydana gelir. Mayoz bölünme esnasında insert olmuş segment loop oluşturarak homolog sinapsisin dışında kalır. 1:1:1:1 segregasyon sonucunda, farklı kromozom kuruluşuna sahip dört farklı gamet meydana gelir. Ancak insert olan segment büyük bir segment ise, kuadrivalent yapı oluşumu söz konusudur. Eğer kuadrivalent yapıda krossover gözlenmez ise, normal, dengeli, duplikasyonlu ve delesyonlu kromozom içeren gamet oluşur. Krossover meydana gelir ise, kısmi duplikasyon ve delesyon bulunan kromozom içeren gamet oluşur.

İntrakromozomal inseriyonlar ise, homolog kromozomlar arasında meydana gelir. Bu inseriyon 'sentromer shift' olarak da adlandırılmaktadır. Oldukça nadir gözlenir. İntrakromozomal

insersiyon, bir kromozomda kol içinde meydana geldiği gibi kollar arasında da meydana gelebilir. Mayoz bölünme esnasında insert olan segment loop oluşturur. Dört farklı tipte gamet oluşumu söz konusudur. İnsersiyon taşıyıcısı bir bireyin anormal çocuğa sahip olma riski % 32- 50 dir.

Genellikle normal fenotipli olan insersiyon taşıyıcısı olgular, nadiren anormal fenotipe sahip olabilir.

2.6.2.3. Delesyon:

Bir kromozomun herhangi bir segmentinin kaybı olarak tanımlanmaktadır. Delesyonların oluşumu ile ilgili farklı mekanizmalar bulunmaktadır. Mayoz bölünme esnasında homolog kromozomlar arasındaki eşit olmayan krossover ya da resiprokal tip translokasyon taşıyıcısı olgularda gametogenezis esnasında kuadrivalent yapı oluşturan kromozomların asimetric olarak segregasyonu sonucu delesyonlu kromozomlar oluşmaktadır. İntrakromozomal yeniden düzenlemeler olan delesyonlar, ‘ara delesyonlar’ ve ‘terminal delesyonlar’ olmak üzere iki sınıfta incelenmektedir.

Terminal delesyonlar, kromozomların uçtaki segmentlerinin kopmasıdır. 1/5000 sıklıkla görülmektedir. En yaygın görülen terminal delesyonlar, 1p-, 4p-, 5p-, 9p-, 11q-, 17p-, 18q- ve 22q- dir.

Ara delesyonlar, bir kromozomda iki noktada meydana gelen kırılma sonucu kopan aradaki kromozomal segmentin kaybıdır. Bu delesyonlar, sentromer ile telomer arasındaki segmentte meydana gelir.

2.6.2.4. Duplikasyonlar:

Hücre bölünmesi esnasında yanlış eşleşen homolog kromozomlar veya bir kromozomun kardeş kromotidleri arasında meydana gelen rekombinasyon veya kardeş kromotid değişimi sonucu oluşan ve kromozomun belli bir bölgesinin kısmi trizomisinin gözlemlendiği düzensizliktir. 1/4000 sıklıkla görülmektedir. Duplikasyonlar, duplike olan segmentin pozisyonuna göre ikiye ayrılır. Eğer duplike olan segment aynı şekilde yerleşirse “tandem duplikasyon”, 180 derece dönüp yerleşirse “inverted (=ters dönmüş) duplikasyon” olarak tanımlanır.

Tandem duplikasyonlar, mayoz bölünmedeki eşit olmayan krossover yada mitoz bölünmedeki eşit olmayan kardeş kromatid değişimi sonucu meydana gelmektedir. Inverted kromozomal duplikasyonlar ise homolog diziler arasındaki U tip loop oluşumu ile meydana gelen eşit olmayan inverted krossover sonucu ortaya çıkmaktadır.

2.6.2.5. İzokromozom:

İzokromozomlar, çeşitli mekanizmalar ile birleşmiş ve aynı kromozomun ya kısa kolunun ya da uzun kolunun iki kopyasından oluşan yeniden düzenlenmelerdir. Bu izokromozomlar, iki sentromerli olabileceği gibi tek sentromerli de olabilirler. İzokromozom taşıyıcısı ve 46 kromozoma sahip bir birey, izokromozom oluşumunda kaybolan koldaki genler bakımından monozomik, sahip olduğu izokromozomdaki genler bakımından ise trizomik olacaktır.

En yaygın görülen izokromozomlar; 5p, 8p, 9p, 12p, 17q, 18p, 18q, X kromozomu ve diğer akrosentik kromozomlarda görülen izokromozomlardır.

İzokromozom oluşumuna ilişkin olarak üç mekanizma ileri sürülmektedir. Birinci mekanizma, kardeş kromatidler arasında kol içinde veya sentromerik alfa satelit DNA dizisi içinde meydana gelen U-tip değişimdir. İkinci mekanizma, normalde uzunlamasına bölünmesi gereken sentromerin enine bölünmesidir. Üçüncü mekanizma ise, homolog kromozomlar arasında U- tip değişim ile homolog kollardan oluşan çift sentromerli izokromozom oluşumudur.

2.6.2.6. Ring (Halka) Kromozom:

Ring kromozomlar, bir kromozomun uzun ve kısa kollarının distal segmentlerinin delesyonu ile oluşan kırık uçların birbiri ile birleşmesi sonucu meydana gelmektedir. Ring kromozom taşıyıcısı olgularda çeşitli majör konjenital malformasyonlar gözlenmesine rağmen bazı taşıyıcılarda bu tip bulgular gözlenmemektedir. Bunun nedeni olarak, kromozomların telomerik bölgelerindeki palindromik nükleotid dizilerin varlığı nedeniyle, herhangi bir kromozomal kayıp olmaksızın kromozomun iki ucunun birleşmesi sonucu ring kromozomunun oluşması gösterilmektedir.

2.6.2.7. İnversiyonlar:

İnversiyonlar, intrakromozomal yapısal aberasyonlardır. Bir kromozomun iki farklı noktasında meydana gelen kırılma ile, kopan parçaların 180 derece dönerek koptuğu yere yeniden yerleşmesi ile meydana gelmektedir. Kopan segmentin sentromer içerip

içermemesine göre, paracentrik ve perisentrik inversiyon olmak üzere ayrılmaktadır. İversiyonların genel sıklığı, % 1-2 dir.

Parasentrik inversiyon, kromozomun ya uzun kolunda yada kısa kolunda meydana gelen kırılmalar sonucunda oluşmaktadır. Bu inversiyon tipinde kopan parça sentromer içermediği için kromozomun morfolojisinde bir değişiklik meydana gelmez. Parasentrik inversiyon popülasyonda % 0.1-0.5 sıklıkta görülür. Perisentrik inversiyonda ise kırılmalar sentromeri de içerecek şekilde kromozomun hem uzun hemde kısa kolunda meydana gelmekte, sentromerin pozisyonu ve dolayısıyla kromozomun morfolojisi değişmektedir. Perisentrik inversiyon popülasyonda % 0.7-0.12 sıklıkla görülmektedir. Görülme sıklığı % 2' den fazla olan 9 nolu kromozomun heterokromatin bölgesini kapsayan ve kırık noktası inv(9)(p11q12) olan perisentrik inversiyon, en sık görülmekte ve polimorfizm olarak değerlendirilmektedir.

Genel olarak inversiyon taşıyıcısı bireyler normal fenotiplidir. Ancak bazı tip inversiyonlarda gen içinde meydana gelen kırılmalar patolojik etki yaratmaktadır. Örneğin X kromozomunun uzun kolundaki kritik bölgeyi kapsayan inversiyonlar gonadal yetmezliğe neden olmaktadır. Büyük bir kromozomun inversiyonu, erkeklerde spermatogenezisin bozulmasına ve infertiliteye yol açmaktadır.

İversiyon taşıyıcıları normal fenotipli olmalarına rağmen, gametogenezis sırasında mayoz bölünme ile delesyon veya duplikasyon içeren gamet oluşmasına neden olacaklarından, anormal fenotipli oğul dölllerinin oluşmasına neden olurlar.

2.6.2.8. Marker Kromozomlar:

Marker kromozomlar, orijinleri bilinmeyen yapısal olarak anormal küçük kromozomlar olup, 1/2000 sıklıkla görülmektedirler. Marker kromozomlar, satelitli veya satelitsiz olmak üzere ikiye ayrılırlar ve genellikle mozaik olarak bulunurlar. Eğer marker kromozom sadece hetero kromatin bölge içeriyorsa ya da akrosentrik kromozomların kısa kollarından köken almışsa, herhangi bir fenotipik anormalliğe yol açmaz. Ancak ökromatin bölge içeriyorsa fenotip olarak anormalliğe yol açar. Marker kromozomların büyük çoğunluğu akrosentrik kromozomlardan köken almaktadır. Özellikle en yaygın görülen tipi, kromozom 15'den köken alan marker kromozomlardır (36).

3. MATERYAL METOD

Bu çalışmaya Nisan 2002-Ocak 2004 tarihleri arasında Akd.Ü.T.F. Kadın Doğum Kliniğine baş vuran 30 hasta dahil edildi. Hastaların detaylı anamnezleri alındı, jinekolojik muayeneleri, fizik muayeneleri ve USG' leri yapıldı. USG' de şüpheli bulguları olan hastaların HCG takipleri yapılarak ektopik gebelik olduğu düşünülen hastalara laparoskopi (nadiren laparotomi) yapıldı. Laparoskopik olarak alınan ektopik gebelik materyali serum fizyolojik içerisinde steril bir kavanoza konuldu ve en kısa sürede sitogenetik incelenme için Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı' na gönderildi. Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'na bölümümüzden giden materyalden uygun parça-kesit alındı. İzotonik solüsyon ile yıkandı. Daha sonra materyalin üzerine 3 ml. Tripsin EDTA ilave edildi ve 37 °C' lik etüv de 2 saat bekletildi. Süre bitiminde, Tripsin EDTA petri kabından bir enjektör yardımıyla alındı. Sonra materyal steril bistüri ile iyice parçalandı ve üzerine 3 ml. Kollajenaz tip-5 ilave edildi ve 1 saat 37 °C' lik etüvde bekletildi. Süre bitiminden sonra steril dibi konik santrüfuj tüpüne materyal enjektör yardımı ile alındı ve 1700 rpm.' de 7 dakika santrüfuj edildi. Santrüfuj sonunda materyal dibe çöker ve üstte kalan sıvı kısım atıldı. Materyale 6 ml. Chang-D medium besi yeri ilave edildi. Steril cam pastör pipeti ile iyice pipetaj yapıldı. Steril iki flaska hastanın adı-soyadı, geliş tarihi yazıldı. 6 ml. Materyal+besi yeri bu iki flaska 3 ml halinde aktarıldı. Flaskaların kapakları yarı açık olarak 37 °C sıcaklık, % 5 CO2 değerine ayarlı etüve konuldu. 3-5 gün sonra dokuların tutunup tutunmadığı inverted mikroskopta kontrol edildi. Flaskalarda yeterli sayıda odak oluşumu

yoksa, 1ml daha Chang-D besiyeri ilave edilerek beklemeye alındı. Eğer yeterli miktarda odak oluşumu varsa, bu odaklar 0.5 ml. Tripsin EDTA ile dağıtıldı ve kültürasyona devam edildi. Kültürün durumuna göre ertesi gün harvest veya besleme kararı alındı.

3.1. Metafaz eldesi

Flasklarda yeterli olarak metafaz evresinde olduğu düşünülen hücre varsa, 2 damla kolşisin ilave edildi. Kültür etüve kaldırılıp, 2.5 saat beklemeye alındı. Süre bitiminden sonra harvest aşamasına geçildi. Cam santrüfuj tüpüne flask içindeki besiyeri aktarıldı. Flaska yaklaşık 1ml. kadar Tripsin EDTA ilave edildi ve mikroskop altında tripsin EDTA' nın etkisine bakıldı. Eğer hücreler kalkıyor ise kalkan hücreler cam pastör pipet yardımıyla santrüfuj tüpüne aktarıldı. Eğer Tripsin EDTA etkili olmamış ise 2. kez 1 ml. Tripsin EDTA ilave edildi. Cam santrüfuj tüpü 2000 rpm' de 7 dakika santrüfuj edildi. Santrüfuj sonunda üst sıvı kısım alındı. Hücreler dibe çökmüştür. Tüpün dibine parmakla vurarak çöken hücreler kaldırıldı. Tüpe vorteks ile damla damla olmak üzere 8 ml. hipotonik solüsyonundan ilave edildi. 7 dakika 37 °C' lik etüvde bekletildi. Süre bitiminden sonra tüpe 1 ml. 3:1 oranında hazırlanmış metanol:glasiyel asetik asitten oluşan fiksatif solüsyonu ilave edildi ve cam santrüfuj tüpü ile iyice pipetaj yapıldı. 2000 rpm.' de 7 dakika santrüfuj yapıldı. Santrüfuj sonunda sıvı kısım atıldı ve dibe çöken hücreler aynı şekilde kaldırıldı. Vorteks ile 4 ml. fiksatif solüsyonu ilave edildi ve 20 dakika +4 °C' de buzdolabında bekletildi. Süre bitiminden sonra 2000 rpm' de 7 dakika santrüfuj yapıldı ve fiksatif solüsyonu aynı şekilde iki kez uygulandı.

3.2. Yayma

Sabunlu bezle temiz bir şekilde yıkanmış lamalar bir kez distile sudan geçirildikten sonra, +4 °C' de saklandı. Harvest aşamasından sonra hazır hale gelen materyal, % 45-50 oarnında neme ve 25°C sıcaklığa sahip ortamda yayma işlemi yapıldı.

Hazırlanan preparatlar ya 37 °C' lik etüvde 3 gün yada 60 °C' lik etüvde 1 gece yaşlandırıldı.

3.3. Bantlama

Bantlama işlemi için tripsin ve giemsa solüsyonları kullanıldı. Yaşlandırılan preparatlar 30 sn ve 1dakika arasında uygun süre ayarlaması yaparak tripsinde bekletildi. Tripsin süresi bitince preparat çeşme suyunda yıkandı, fazla tripsinin uzaklaşması sağlandı. Aynı şekilde yeterli süre ayarlaması yaparak tripsin ile muamele edilen preparat giemsa solüsyonunda bekletildi. Süre bitiminde çeşme suyu ile preparat yıkandı ve kurutma kağıdı yardımıyla dikkatli bir şekilde kurutuldu. Mikroskop ile metafaz kromozomlarının bant kalitesi kontrol edildi. Ve preparat analiz için hazır hale geldi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 30 hasta katıldı. Hastaların yaş ortalaması 31.7 idi. (22-43 yaş aralığında) Gebelik ortalaması SAT'a göre 5 haftalıktı. 10 hasta kasık ağrısı şikayeti ile, 7 hasta kasık ağrısı ve vajinal kanama şikayeti ile, 5 hasta adet gecikmesi sonrası vajinal kanama şikayeti ile, 3 hasta normal gebelik kontrolü için, 5 hasta adet gecikmesi ile başvurdu. Hastaların anamnezleri alındıktan sonra jinekolojik muayeneleri yapıldı. Bulguları rüptüre ya da nonrüptüre olmasına göre değişiyordu. Rüptüre olanlarda rebound, defans sapandı. Rüptüre olmayanlarda spekulumla muayenede kanama dışında kayda değer bir bulgu saptanmadı. TVUSG de 9 hastada adnexiel alanlarda FKH (+) embriyoya rastlandı, 2 hastada batın içinde bol mai, 19 hastada adnexiel kitle beraberinde douglasta sıvı yada sıvı olmaksızın kitle saptandı. BHCG ve progesteron değerlerine bakıldı. Dış gebelik tanısını düşündüğümüz hastaların 26'sına Laparaskopi yapıldı. 4 tanesine laparotomi yapıldı.

5 hastanın infertilite sonrası ilk gebeliği idi. 5 hastanın ilk gebeliği idi 13 hastanın daha önce bir yaşayan çocuğu vardı. 3 hastanın daha önce 3 abortusu vardı, yaşayan çocuğu yoktu. 1 hastanın daha önce 1 abortusu vardı, yaşayan çocuğu yoktu. 7 hastada dış gebelik ile birlikte RIA mevcuttu. 3 hastanın ikinci kez dış gebeliği idi. 3 hastada operasyon sırasında geçirilmiş pelvik enfeksiyon bulgularına rastlandı. 3 hasta daha önce metotreksat tedavisi almasına rağmen opere olmak zorunda kaldı. 1 hastada sol ovarian ektopik gebeliğe 1 hastada kornual ektopik gebeliğe rastlandı. Diğerlerinin hepsi tubal dış gebelikti. İnfertilite sonrası gebeliklerde

tüpün koruması amacıyla salpingotomi yapıldı. Çocuk istemi olmayanlarda salpenjektomi yapıldı.

1 hastadan operasyon sırasında hiç materyal elde edilemedi. 2 hastada ekim sırasında hiç materyal elde edilemedi. 4 hastanın materyalinde de ekim yapılmasına rağmen hiç üreme olmadı. Üreme olmayanlardan ikisinde materyal de hematoma vardı. 2 si de daha önce metotreksat tedavisi almış olan hastaların materyalleri idi. 23 hastanın materyallerinde üreme elde edildi.

Biz tüm vakalarda iki kültür kurduk. Çünkü tek bir kültürde gözlenen herhangi bir aberasyonun gerçek bir bulgu mu yoksa kültürden kaynaklanan bir bulgu mu olduğunu teyit etmek gerekmektedir. Ama literatürdeki bazı çalışmalarda tek kültürden elde edilen sonuçlar da bulunmaktadır (24).

Tablo 1.1. 23 Hastanın Klinik Bilgileri

Protokol No	Vaka	Yaş	Garavidite	Parite	Gestasyonel Yaş (Hafta)	Diğer Bilgiler
S.A. 288608	1	28	1	0	6	İnfertilite sonrası
B.L. 557154	2	25	2	1	5	RİA ile gebelik
Ş.A. 439485	3	38	5	3	5	-----
F.Ü. 432304	4	35	5	3	5	Korunmuş Gebelik
H.B. 575842	5	25	2	1	4	Ovarian Gebelik
D.O. 576444	6	38	4	3	6	-----
Ö.Ç. 574359	7	23	2	1	7	Geçirilmiş ASS
Ş.P. 312241	8	35	4	3	5	RİA ile gebelik
S.Ö. 445599	9	35	5	0	4	2. Dış Gebelik
G.A. 579680	10	24	3	1	4	2. Dış Gebelik
S.Ö. 572513	11	26	1	0	6	-----
Ş.G. 115254	12	43	5	3	6	RİA ile Gebelik
Ü.Ç. 580323	13	38	3	2	7	-----
N.K. 400528	14	35	4	0	7	İnfertilite Sonrası
H.E. 591822	15	36	3	2	7	-----
S.D. 599564	16	24	4	0	5	RİA ile Gebelik
R.S. 388181	17	39	2	0	8	İnfertilite Sonrası
S.K. 602988	18	36	2	1	8	Geçirilmiş LT
D.A. 574067	19	24	1	0	5	-----
C.G. 517722	20	22	2	1	4	RİA ile Gebelik
B.G. 371252	21	36	1	0	6	İnfertilite Sonrası
H.A. 495534	22	33	3	1	7	2. Dış Gebelik
L.U. 616514	23	32	1	0	6	Geçirilmiş PID

Tablo 1.2. 23 Hastanın Cerrahi Bulguları ve Prosedürleri

Vaka	Anatomik Yerleşim	Adezyon Varlığı	Cerrahi Prosedür
1	Ampuller	Yok	Laparaskopi, Salpenjektomi
2	Ampuller	Yok	Laparaskopi, Salpenjektomi
3	Ampuller	Yok	Laparaskopi, Salpenjektomi
4	Kornual	Yok	Laparotomi
5	Ovarian	Yok	Laparaskopi
6	Ampuller	Yok	Laparaskopi, Salpenjektomi
7	Ampuller	Var	Laparaskopi, Salpenjektomi
8	Fimbrial	Var	Laparaskopi, Salpenjektomi
9	Ampuller	Yok	Laparaskopi, Salpenjektomi
10	Ampuller	Var	Laparaskopi, Salpenjektomi
11	Ampuller	Yok	Laparaskopi, Salpingotomi
12	Ampuller	Yok	Laparaskopi, Salpenjektomi
13	Ampuller	Yok	Laparaskopi, Salpenjektomi
14	Ampuller	Yok	Laparaskopi, Salpenjektomi
15	Ampuller	Yok	Laparaskopi, Salpenjektomi
16	Ampuller	Yok	Laparaskopi, Salpenjektomi
17	Ampuller	Yok	Laparaskopi, Salpenjektomi
18	Ampuller	Var	Laparotomi, Salpenjektomi
19	Ampuller	Yok	Laparaskopi, Salpenjektomi
20	Ampuller	Yok	Laparaskopi, Salpenjektomi
21	Ampuller	Yok	Laparaskopi, Salpingotomi
22	Ampuller	Var	Laparotomi, Salpenjektomi
23	Fimbrial	Var	Laparaskopi, Salpenjektomi

Tablo 1.3. 23 Ektopik Gebelik Materyalinin Stogenetik Sonuçları

Vaka	Toplam Metafaz Sayısı	Karyotipleme Metodu	Karyotip
1	10	Direk Karyotipleme	46, XX
2	11	Direk Karyotipleme	46, XX [8]/46, XY [3]
3	10	Direk Karyotipleme	46, XX, 1qh+ (hetero morfizm)
4	10	Direk Karyotipleme	46, XYqh- (hetero morfizm)
5	11	Direk Karyotipleme	46, XX
6	10	Direk Karyotipleme	46, XX
7	10	Direk Karyotipleme	46, XX
8	14	Direk Karyotipleme	46, XY
9	12	Direk Karyotipleme	46, XX
10	10	Direk Karyotipleme	46, XY

Tablo 1.3. (Devam) 23 hastanın Gebelik Materyalinin Stogenetik Sonuçları

11	10	Direk Karyotipleme	46, XX
12	10	Direk Karyotipleme	46, XX
13	10	Direk Karyotipleme	46, XX
14	10	Direk Karyotipleme	46, XX
15	10	Direk Karyotipleme	46, XX [4]/47, XX, +12 [6]
16	10	Direk Karyotipleme	46, XXqh+ (hetero morfizm)
17	10	Direk Karyotipleme	46, XYqh+ (hetero morfizm)
18	10	Direk Karyotipleme	46, XY
19	10	Direk Karyotipleme	45, XX, t(13;14)(q10;q10) <i>de novo</i>
20	10	Direk Karyotipleme	46, XY
21	10	Direk Karyotipleme	46, XX
22	10	Direk Karyotipleme	46, XX
23	10	Direk Karyotipleme	46, XX, 1qh+ (hetero morfizm)

5. TARTIŞMA

Günümüze kadar dış gebeliğe neden olabilecek bir çok mekanizma tartışılmıştır. En çok kabul edilenler tubal nedenler olmuştur. Bunlar; tubal taransport mekanizması, geçirilmiş saplenjitler, peri tubal adezyonlar, tüpün gelişimsel anomalisi, daha önce geçirilmiş dış gebelik öyküsü, daha önce geçirilmiş çok sayıda abortus, daha önce geçilmiş pelvik cerrahi, RİA kullanımı ve tüpün anatomisini bozan batın içi patolojiler. Bu faktörlerin tamamı % 65-70 dış gebelikleri açıklar.

Dış gebeliklerin 1/3' ünde hiç bir risk faktörü bulunamamış. Bazı yayınlara göre bu 1/3' lük kısımdan embriyodaki kromozomal anormalliklerin sorumlu olduğunu söylenmektedir (32). Bizim çalışmamızda bu 1/3 'lük kısım ile ilgilidir. Anomalili embriyonun tüpü geçmesi normal embriyoya göre daha yavaş bazen de imkansızdır. Az sayıda araştırma dış gebelik için kromozom anormalliği üzerinde durmuştur ve bu çalışmalara göre dış gebeliklerde kromozom anomali yüzdesi spontan abortuslara göre daha düşük bulunmuş. Bunun yanında dış gebeliğe eşlik eden kromozom anomalisi spontan abortuslara göre daha ağırdır ki tüpü bile geçip implante olamamaktadırlar (32). Biz çalışmamızda dış gebelik materyalinde embriyoya bağlı kromozom bozukluklarını araştırdık. Dış gebeliklerde ki embriyoda kromozom anomalisi literatürdeki sabit bilgilere göre spontan abortuslardaki kromozom anomalileri ile eşit mi ya da daha mı az bunu tartışmaya çalıştık.

Bizim yaptığımız çalışmada 23 hastadan ikisinde (% 8.7) kromozom anomalisi saptadık. Trizomi 12 ve 13 ile 14 nolu

kromozomlar arasındaki Robertsonyan tipi translokasyonudur. Bir olguda da, 46, XX [8]/46, XY [3] olmak üzere mozaik durum saptanmıştır. Bu bulgu, ya embriyodaki gerçek bir mosaisizmin varlığını ya da materyalin alımı esnasında maternal dokunun karışmış olabileceğini göstermektedir.

Trizomilerin oluşmasında iki mekanizma mevcuttur: 1. Kromozomların anafazda geri kalması 2. Kromozomlarda ayrılmama. Kromozomlarda ayrılmama % 70-80 maternal kökenlidir, paternal kökenli ayrılmama % 5-10'dur. Yalnız 1 numaralı kromozom dışında tüm kromozomların trizomisi spontan abortus materyalinde saptanmış (31). Trizomi 12 genellikle ilk trimester düşüğü olarak sonuçlanır. Çok nadir yaşayan malforme çocuklar vardır. Bunlar genellikle ya mozaik trizomi 12 dir, ya da parsiel trizomi 12' dir. Mozaik trizomi 12 vakaları total trizomi 12' lere göre daha siktir (23). Mozaik trizomi 12' li yaşayanlarda çok değişik klinik bulgular saptanmıştır. Bunlar 12p ya da 12q oluşuna göre değişir. En kötü fenotiplileri kompleks kalp hastalıklarından çocuk yaşta ölürlür. Ya da ağır mental retardasyon, epilepsi nöbetleri ile bildirilen vakalar vardır. Bizim dışımızda yapılan çalışmalarda, dış gebelik vakalarında trizomi 12' ye rastlanmamıştır.

Robertsonyan translokasyon 1/1000 sıklıkta gözlenmektedir. Bütün akrosentrik kromozomlar Robertsonyan translokasyona katılıbilmesine rağmen özellikle rob(13q 14q) en yaygın görülen tipidir. 13 ve 14 nolu kromozomlar arasında dengeli translokasyon saptadığımız embriyonun anne ve babasında da kromozom analizi yapıldı, 46,XX ve 46,XY olmak üzere normal karyotipe sahip oldukları belirlendi. 13 ve 14 nolu kromozomlar arasındaki

translokasyon, kromozomun translokasyona uğrayan bölgesinin büyüklüğü ve önemi nedeni ile çok değişik klinik bulgular veren anomalili yada normal fenotipli insanlara rastlanmaktadır.

Abortuslarla ilgili yapılan yapılan çalışmalarda spontan abortuslarda kromozom anormalliği % 50-60 saptanmış (27). Literatürdeki bu sabit bilgilerle kendi çalışmamızı karşılaştırsak spontan abortuslarda kromozom anomali oranı daha yüksektir diyebiliriz. İndüklenmiş abortuslarda % 7 kromozom anormalliği saptanmıştır (28-29). Başka bir çalışmada ilk trimester spontan abortuslarında % 26, midtrimester düşüklerinde % 2.8, dış gebeliklerde de %10 kromozom anormalliği saptanmıştır (30). Bizim çalışmamıza benzer bir çalışmada 16 dış gebelik materyalinin 2'sinde (% 6.3) kromozom anormalliği saptanmıştır. Bu çalışmada bizim bulduğumuz sonuç gibi "dış gebeliklerden maternal faktörler sorumludur" demektedir (31). Yine aynı şekilde 23 vaka ile yapılan başka bir çalışmada 4 hastada (%14) kromozom anomalisi saptanmış (25). Bu çalışma da bizi desteklemektedir ve dış gebeliklerden maternal faktörler sorumludur demektedir. Daha önce yapılan başka bir çalışmada 54 dış gebelik materyalinde 24 'ünde (% 44) sitogenetik anormallik saptanmıştır. Bu çalışmaya göre, dış gebeliklerdeki kromozom anormalliği abortuslardaki kromozom anormalliklerine eşit görünüyor. Bu çalışmanın sonucuna göre dış gebeliklerde, gebelik materyalinin kromozom bozukluğu sorumludur denmiştir (26).

Tablo.1.4. Ektopik gebeliklerdeki kromozom anormali insidansı

Referans	Vaka Sayısı	Anomalili Vaka Sayısı	Anormali Yüzdesi
Elias et all (1981)	23	4	16
Shik and Yang (1995)	16	2	6.3
Goddjin et all (2000)	54	24	44
Bizim çalışmamız (2004)	23	2	8.7

37 yaşın üstünde dış gebelik insidansı artmaktadır. Aynı şekilde spontan abortuslarda ve trizomi 21 insidansında da ileri yaşlarda artış olması dış gebelikle kromozomal anormalliği arasında bağlantı olduğunu düşündürmektedir (32). Daha önce pelvik cerrahi geçirmemiş, pelvik enfeksiyon geçirmemiş, sigara içmeyen kadınlarda dış gebelik saptanmışsa daha önce mutlaka en az 2 spontan abortus öyküsü vardır. Bu da bize maternal ve tubal faktörler olmaksızın ortaya çıkan dış gebeliklerin nedeninin kromozom bozukluğu olduğunu gösterir (32).

Nitekim bizim çalışmamızda, 3 hastanın daha önce 3 abortusu, 1 hastanın daha önce 1 abortusu mevcuttu. 4 hastanın 3' ü 35 yaş ve üstünde ve dış gebeliğe neden olabilecek başka neden yok. İleri yaş kromozom anormalliğini ve dış gebelik spontan abortus bağlantısını bizim çalışmamızda da saptamış olduk.

Maternal nedenler olmaksızın olan dış gebeliklerde kromozom bozukluğu ve buna bağlı implantasyon anormalliği olmakta ve bu da dış gebeliğe neden olmaktadır. Aynı mantık abortuslarda da mevcuttur. Kromozom bozukluğu olan abortus materyalinde

implantasyon bozukluğu olduğu için abortus olmaktadır. İmplantasyon bozukluğu nedeni ile habitüel abortusları olan hastaların embriyolarında da kromozom bozukluğu saptanmıştır (33).

Tekrarlayan implantasyon bozukluğu olan 20 IVF hastasının blastomerlerinden alınan biyopsiler FISH yöntemi ile incelenmiş ve 13, 16, 18, 21 ve 22 nolu kromozomlarda bozukluk saptanmıştır (34).

Yapılan başka bir çalışmada implantasyon yetmezliği olan IVF hastalarında FISH yöntemi ile üçüncü gündeki blastomerlerden biyopsi alınmış 13, 16, 21, 22, X, Y kromozomlarında % 67 oranında bozukluk saptanmıştır (35). Bu çalışmalar, normal bir tüpteki dış gebeliklerde veya tekrarlayan abortuslarda, kromozomal aberasyonların sorumlu olabileceği ve bu kromozom aberasyonlarına bağlı olarak implantasyon bozukluğu olabileceği görüşünü doğrulamaktadır.

SONUÇLAR

Çalışmaya 30 hasta katıldı. 26'sına laparoskopi, 4'üne laparotomi yapıldı. 5 hastanın infertilite sonrası ilk gebeliği idi, 5 hastanın ilk gebeliği idi, 13 hastanın daha önce en az 1 yaşayan çocuğu vardı, 3 hastanın daha önce 3 abortusu vardı yaşayan çocuğu yoktu, 1 hastanın daha önce 1 abortusu vardı yaşayan çocuğu yoktu. 7 hastada ektopik gebelikte birlikte RİA mevcuttu. 3 hastanın 2. kez dış gebeliği idi. 3 hastada operasyon sırasında geçirilmiş pelvik enfeksiyon bulguları vardı. 1 hastada sol ovarian ektopik gebelik, 1 hastada kornual ektopik gebelik, diğerlerinde tubal dış gebeliğe rastlandı. 1 hastadan operasyon sırasında hiç materyal elde edilemedi, 2 hastada ekim sırasında hiç materyal elde edilemedi. 4 hastadan ekim yapılmasına rağmen hiç üreme olmadı. 23 hastadan üreme elde ettik ve sitogenetik incelemeye aldık.

1 hastada mozaik durumda trizomi 12 saptadık. 1 hastada da 13 ve 14 nolu kromozomlar arasında Robertsonian tip translokasyon saptadık. Bu materyallerin ana-babalarında kromozom analizi yaptık, 46, XX ve 46, XY olarak normal karyotipe sahip olduklarını saptadık. Bir olguda da, 46, XX [8]/46, XY [3] mozaik karyotipe sahip olduğunu belirledik. Yani 23 vakada 2 kromozom anomalisi (% 8.7) saptadık. Bu sonuca göre dış gebeliğin asıl nedeni tubal faktörlerdir ama nedeni açıklanamayan 1/3' lük kısmını kromozom anormalliğine bağlayabiliriz. Zaten tubal faktör saptayamadığımız hastalarda ileri yaş ve/veya daha önce geçirilmiş birden çok spontan abortusa rastlamaktayız.

ÖZET

Çalışmaya 30 hasta katıldı. Hastaların yaş ortalaması 31.7 idi. (22-43 yaş aralığında) Gebelik ortalaması SAT'a göre 5 haftalıktı.

Dış gebelik tanısını düşündüğümüz hastaların 26'sına Laparaskopi yapıldı. 4 tanesine laparotomi yapıldı.

Günümüze kadar dış gebeliğe neden olabilecek bir çok mekanizma tartışılmıştır. En çok kabul edilenler tubal nedenler olmuştur. Bunlar; tubal taransport mekanizması, geçirilmiş saplenjitler, peri tubal adezyonlar, tüpün gelişimsel anomalisi, daha önce geçirilmiş dış gebelik öyküsü, daha önce geçirilmiş çok sayıda abortus, daha önce geçilmiş pelvik cerrahi, RIA kullanımı ve tüpün anatomisini bozan batin içi patolojiler. Bu faktörlerin tamamı % 65-70 dış gebelikleri açıklar. Dış gebeliklerin 1/3 'ünde hiç bir risk faktörü bulunamamış. İşte bu 1/3'lük kısımdan embriyodaki kromozomal anormallikler sorumlu tutulmaktadır. Bizim çalışmamız da bu 1/3 'lük kısımla ilgilidir. Anomalili embriyonun tüpü geçmesi normal embriyoya göre daha yavaş bazen de imkansızdır. Az sayıda araştırma dış gebelik için kromozom anormalliği üzerinde durmuştur ve bu çalışmalara göre dış gebeliklerde kromozom anomali yüzdesi spontan abortuslara göre daha düşüktür. Bunun yanında dış gebeliğe eşlik eden kromozom anomalisi spontan abortuslara göre daha ağırdır ki tüpü bile geçip implante olamamaktadırlar(32). Dış gebelikler ve abortuslarda kromozom bozukluğu nedeni ile implantasyon bozukluğu olmaktadır (33-34-35). Biz çalışmamızda dış gebelik materyalinde embriyoya bağlı kromozomal düzensizlikleri araştırdık. Dış

gebeliklerdeki embriyoda kromozom anomalisi spontan abortuslardaki anomalilerden daha mı fazla? Sorusuna yanıt bulmaya çalıştık.

Bizim yaptığımız çalışmada 23 hastadan ikisinde (%8.7) kromozom anomalisi saptadık. Trizomi 12 ve 13 ve 14 nolu kromozomlar arasında Robertsonyan tip translokasyon mevcuttur. Bu bulgulara göre dış gebeliklerdeki kromozom anomalisi spontan abortuslardan daha fazla değildir. Fakat tubal faktörler dışlandığında da, dış gebeliğin tek nedeni kromozom anomalisidir.

KAYNAKLAR

- 1- Leon Sperof, Robert H.Glass, Nathan G.Kose, Ahmet Erk (ed); Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve infertilite, Nobel Tıp Kitapevi. İstanbul. S. 974-961, 1996.
- 2- Jonathan S.Berek, Eli Y.Adoshi,Paula A.Hillard,Ahmet Erk (ed); Novak Jinekoloji, Nobel Kitap evi, İstanbul. S.487-513, 1998.
- 3- Prof.Dr. Hüsnü KİŞNİŞÇİ, Prof.Dr. Eflatun GÖKŞİN, Prof.Dr. Tekin DURUKAN, Prof.Dr. Kemal ÜSTAY, Prof.Dr. Ali AYHAN, Prof.Dr. Timur GÜRGAN ve ark. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara, 1407-1419, 1996.
- 4- Fleischer, Manning, Jeanty, Romero, Atıl Yüksel (ed);Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi. Ulusal Tıp Kitapevi, İzmir. 83-108, 1996.
- 5- F.Garry Cunningham, Paul C. Mac Donald, Norman F. Gant, Kenneth J.Levero, Larry C.Gilstrap III, Gary D.V.Hankins et all, Williams Obstetrics United States of America, 613-615, 1997.
- 6- Aronsen L,Lochen ML, Lund E. Smoking is associated with increased risk of ectopic pregnancy-a population based study. Tidsskr Nor Laegeforen , Feb 10 ;122(4): 415-8, 2002.
- 7- Orr PH, Brown R. Incidence of ectopic pregnancy and sexually transmitted disease in the Canadian Central Arctic. Int J Circumpolar Health ; 57 Suppl 1: 127-34, 1998.
- 8- Bouyer J, Rachou E, Germain E, Fernandez H, Coste J , Pouly JL, Job-Spira N. Risk factors for extrauterine pregnancy in womwn using an intrauterine device. Fertil Steril, 74(5): 899-908, 2000.

9- Pulkkinen MO, Jaakkola UM. Low serum progesterone levels and tubaldysfunction – a possible cause of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*; 161(4): 934-7, 1989.

10- Li DK, Daling JR, Stergachis AS, Chu J, Weiss NS. Prior condom use and the risk of tubal pregnancy. *Am J Public Health* Aug; 80(8): 964-6, 1990.

11- Gray Rh. (Extrauterine pregnancy and contraception.) (Letter)). *Fertil Steril* August; 28(8): 890, 1977.

12- Destefano F, Petereson HB. Ectopic pregnancy after sterilization (letter). *JAMA* Mar 16;251(811): 1432, 1984.

13- Nielsen CL, Miller L. Ectopic gestation following emergency contraceptive pill administration. *Contraception* Nov; 62(5): 275-6, 2000.

14- Predanic M. Differentiating tubal abortion from viable ectopic pregnancy with serum CA-125 and beta-human chorionic gonadotropin determinations. *Fertil Steril* Mar; 73(3): 522-5, 2000

15- Felemban A, Sammour A, Tulandi T. Serum vascular endothelial growth factor as a possible marker for early ectopic pregnancy. *Hum Reprod* Feb; 17(2): 490-2, 2002.

16- Kurzel RB, Mazdisnian F, Paige S, Liu P. Serum creatine kinase is not a reliable indicator of ectopic pregnancy. *Int J Fertil Womens Med* Nov-Dec; 46(6): 300-3, 2001.

17- Jacob-Meisel M, Romer T, Straube W, Meisel P. Anticardiolipin antibodies in ectopic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* Nov; 99(1):97-101, 2001.

18- Develioglu OH, Askalli C, Uncu G, Samli B, Daragenli O. Evaluation of serum creatine kinase in ectopic pregnancy with

reference to tubal status and histopathology. BJOG Feb; 109(2): 121-8, 2002.

19- Russel CS, Calhoun B. Management of ectopic pregnancy at a military medical center. Mil Med Feb; 167(2): 129-31, 2002.

20- Liu z, Sun Z, Yang J. (Persistent ectopic pregnancy, report of seven cases) Zhonghua Yi Xue Za Zhi Oct 25; 81(20): 1261-3, 2001.

21- Brennan DF, Kwarta S, Kelly M, Dunn M. Chronic ectopic pregnancy-two cases of acute rupture despite negative beta h CG. J Emerg Med Oct; 19(3): 249-54, 2000.

22- Te Linde's, John A. Rock, John D. Thompson (eds); Operative Gynecology. New York : 501-528, 1997.

23- El- Shanti H, Khasawneh M, Hulsberg D, Major H, Patil S. A rare case of a liveborn with free, de novo and partial trisomy 12 and an unusual phenotype. Ann Genet ; 40(3): 175-80, 1997.

24- Lagier-Tourenne C, Ginglinger E, Alembik Y, De Saint Martin A, Peter MO, Dulucq P, et al. Two cousins with partial trisomy 12q and monosomy 12p recombinants of a familial pericentric inversion of the chromosome 12. Am J Med Genet. Feb 15; 125A(1): 77-85, 2004.

25- Sherman E, Michelle L, Joe Leigh S, Alice O Martin. Chromosome analysis of ectopic human conceptuses. Am J Obstet Gynecol , 141-698 , 1981.

26- Mariette G, Daphne R, Madelon W, Fiebo J.W. K, Daniel R. C, Fulko van der V, et al . Association of histologic features and

cytogenetic abnormalities in ectopic pregnancies. *Fertil Steril* ; 73: 1201-5, 2000.

27- Carr, D.H. and Gedeon M. Population cytogenetics of human abortuses, in Hook, E. B., and Porter, I. H., editors; *Population cytogenetics: Studies in humans*, New York, Academic Press, Inc., p. 1. 1997.

28- Yamamoto. M, Fujimori, R., Ito, T., Kamimura, K., and Watanabe, G. Chromosome studies in 500 induced abortions, *Human genetik* 29:9, 1975

29- Yamamoto, M., Ito, T., and Watanabe, G,: Eine Weitere Chromosomenanalyse bei künstlichen Aborten, *Hum. Genet.* 34: 69, 1976

30- Kotze GM, Retief AE. The role of chromosomes in the aetiology of human abortio. *S Afr Med J.* Sep 30:54(14):562-6,1978.

31- Sung Shink and Young Ho Yang. Cytogenetic Study Employing Chorionic Villi in Ectopic Pregnancy. *Yonsei Medical Journal*, Vol 36, No. 5, 1995.

32- J.Bouyer, C.Tharaux-Deneux, J.Coste, N.Job-Spira. Grossesse extra-uterine: des facteurs lies a des anomalies de l'oeuf ? *Rev. Epidem. Et Sante Publ.*, 44, 101-110, 1996.

33- Voullaire L, Wilton L, McBain J, Callaghan T, Williamson R. Chromosome abnormalities identified by comparative genomic hybridization in embriyos from women with repeated implantation failure. *Mol Hum Reprod.* Nov; 8(11): 1035-41, 2002.

34- Wilton L, Voullaire L, Sargeant P, Williamson R, McBain J. Preimplantation aneuploidy screening using comparative genomic hybridization or fluorescence in situ hybridization of

embryos from patients with recurrent implantation failure. Fertil Steril. Oct; 80(4): 860-8, 2003.

35- Pehlivan T, Rubio C, Rodrigo L, Romero J, Remohi J, Simon C et al. Impact of preimplantation genetic diagnosis on IVF outcome implantation failure patients. Reprod Biomed Online. Mar; 6(2): 232-7, 2003.

36- Özcan M. İdiyopatik mental retardasyon ve dismorfik sendromlu olgularda sitogenetik yöntemlerle belirlenemeyen subtelomerik kromozomal düzensizliklerin floresan in situ hibridizasyon (fish) tekniği ile gösterilmesi. Yüksek Lisans Tezi Antalya ; 11-21, 2002.